

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.12.015

· 临床研究 ·

lncRNA RP3-340N1.2 在乳腺癌组织中的表达及其对 MCF-7 细胞增殖和迁移的影响

梅虹¹, 高迎飞¹, 杜正文¹, 潘徐锋¹, 孙莉²(1. 湖北医药学院附属人民医院 甲状腺乳腺外科, 湖北 十堰 442000; 2. 十堰市妇幼保健院 乳腺外科, 湖北 十堰 442000)

[摘要] **目的:**观察长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)RP3-340N1.2在乳腺癌组织中的表达及其对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和迁移的影响,并探讨其可能的作用机制。**方法:**收集湖北医药学院附属人民医院肿瘤中心 2017 年 1 月至 2017 年 9 月 13 例行乳腺癌根治术切除的癌组织及相应的癌旁组织标本,采用 qRT-PCR 检测 13 例乳腺癌组织及癌旁组织、乳腺癌细胞株和正常乳腺上皮细胞中 RP3-340N1.2 的表达差异。使用 Lipofectamine 3000 转染试剂分别将 RP3-340N1.2 质粒(实验组)和阴性对照质粒(对照组)转染至乳腺癌 MCF-7 细胞, CCK-8 法和 Transwell 迁移实验检测 RP3-340N1.2 过表达对 MCF-7 细胞增殖、迁移能力的影响。qRT-PCR 检测 RP3-340N1.2 过表达对 miR-134-5p 和 *OPCML* mRNA 表达的影响, Western blotting 检测 OPCML 相关蛋白的表达水平。**结果:**RP3-340N1.2 在乳腺癌组织中表达明显低于癌旁组织($P < 0.01$),其在乳腺癌细胞株中表达水平明显低于正常乳腺上皮细胞($P < 0.01$)。上调 RP3-340N1.2 的表达抑制 MCF-7 细胞的增殖和迁移能力(均 $P < 0.05$)。过表达 RP3-340N1.2 后 MCF-7 细胞中 miR-134-5p 表达水平明显降低($P < 0.01$)、*OPCML* mRNA 和蛋白的表达水平升高($P < 0.01$),而周期调控蛋白 CDK4、Cyclin D2 的表达水平下调,细胞迁移调控蛋白 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达下调(均 $P < 0.01$)。**结论:**RP3-340N1.2 在乳腺癌组织和细胞株中低表达,上调 RP3-340N1.2 的表达可引起 miR-134-5p 的表达降低、*OPCML* mRNA 表达升高,从而抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移能力。

[关键词] 长链非编码 RNA; RP3-340N1.2; 乳腺癌; MCF-7 细胞; 增殖; 迁移

[中图分类号] R730.51; R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)12-1303-05

Expression of lncRNA RP3-340N1.2 in breast cancer tissues and its effect on proliferation and migration of MCF-7 cells

MEI Hong¹, GAO Yingfei¹, DU Zhengwen¹, PAN Xufeng¹, SUN Li²(1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Affiliated People's Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China; 2. Department of Breast Surgery, Maternal and Child Health Hospital of Shiyan City, Shiyan 442000, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the expression of long-chain non-coding RNA (lncRNA) RP3-340N1.2 in breast cancer tissues and its effect on proliferation and migration of breast cancer MCF-7 cells, and to explore the possible mechanism. **Methods:** 13 pairs of breast cancer tissues and adjacent tissues from breast cancer patients, who underwent radical surgery at the Cancer Center of the Affiliated People's Hospital of Hubei University of Medicine from Jan. 2017 to Sep. 2017, were collected for this study. qRT-PCR was used to detect the differential expression of RP3-340N1.2 in collected tissue samples and breast cancer cell lines and normal breast epithelial cell line. RP3-340N1.2 plasmid (experimental group) and the negative control plasmid (control group) were transfected into breast cancer MCF-7 cells using Lipofectamine 3000. Cell counting (CCK-8) and Transwell migration assay were used to examine the effect of RP3-340N1.2 over-expression on proliferation and migration of MCF7 cells, the effect of RP3-340N1.2 over-expression on the mRNA expression of miR-134-5p and *OPCML* was detected by qRT-PCR, and Western blotting was used to detect the expression of OPCML protein. **Results:** The expression of RP3-340N1.2 in breast cancer tissues was significantly lower than that in adjacent tissues ($P < 0.01$), and the expression of RP3-340N1.2 in breast cancer cell lines was significantly lower than that in normal breast epithelial cells ($P < 0.01$). Up-regulation of RP3-340N1.2 decreased the proliferation and migration of MCF7 cells (all $P < 0.05$). After over-expression of RP3-340N1.2 in MCF7 cells, the expression of miR-134-5p obviously decreased ($P < 0.01$); moreover, the mRNA and protein expressions of *OPCML* significantly increased ($P < 0.01$) while the expressions of cell cycle regulatory proteins (CDK4, Cyclin D2) and cell

[作者简介] 梅虹(1981-),女,硕士,主治医师,主要从事 lncRNA 在乳腺癌中的治疗作用研究, E-mail: 23816799@qq.com

[通信作者] 孙莉(SUN Li, corresponding author),学士,主治医师,主要从事长链非编码在乳腺癌中的治疗作用研究, E-mail: 18671925757@163.com

migration regulatory proteins (Vimentin and N-cadherin) decreased significantly (all $P < 0.01$). **Conclusion:** RP3-340N1.2 is low expressed in breast cancer tissues and cell lines. Up-regulation of RP3-340N1.2 expression can lead to decreased expression of miR-134-5p and increased expression of *OPCML* gene, thereby inhibiting the proliferation and migration of breast cancer cells.

[Key words] long non-coding RNA (lncRNA); RP3-340N1.2; breast cancer; MCF-7 cell; proliferation; migration

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(12): 1303-1307. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.12.015]

乳腺癌的病因和发病机制至今尚未阐明,深入了解乳腺癌发生发展的分子机制,寻找有效的分子治疗手段一直是乳腺癌研究领域亟待解决的任务^[1]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)由于不能编码蛋白,早期发现时被认为是“转录噪音”。近年来随着非编码RNA研究领域的拓展,人们认识到lncRNA在越来越多的肿瘤中发挥重要的原癌基因或抑癌基因作用^[2-4]。lncRNA在转录或转录后水平发挥基因调控作用,参与细胞的增殖、分化、凋亡、转移等多种生物学行为^[5-6],而lncRNA RP3-340N1.2是一种新发现的lncRNA。本研究在人乳腺癌组织和细胞株中检测RP3-340N1.2的表达水平,并通过转染技术上调乳腺癌细胞中RP3-340N1.2的表达,探讨过表达RP3-340N1.2对乳腺癌细胞增殖、迁移的影响,为乳腺癌的分子诊断与靶向治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 临床标本收集

收集湖北医药学院附属人民医院肿瘤中心2017年1月至2017年9月行乳腺癌根治术切除13例乳腺癌患者的癌组织及相应的癌旁组织标本,置于液氮中冷冻保存。患者年龄为34~67岁,平均(52.68±9.23)岁。患者术前均未行放疗化疗。经组织病理切片证实为乳腺浸润性导管癌,组织学分级为II级4例、III级9例,TNM分期为T1期1例、T2期6例、T3期6例。本研究经本院医学伦理委员会审查批准,患者均签署知情同意书。

1.2 细胞与主要试剂

正常乳腺上皮细胞MCF-10A和乳腺癌细胞BT549、MB-MDA-468、SKBR3、MCF-7、HCC1937购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。DMEM/F12培养基、RPMI 1640培养基和胎牛血清购自美国Gibco公司,qRT-PCR相关试剂盒购于日本TaKaRa公司,引物(GAPDH、RP3-340N1.2、miR-134-5p、U6和*OPCML*)购自上海生物工程股份有限公司,Lipofectamine 3000购自美国Invitrogen公司,RP3-340N1.2表达载体和阴性对照质粒购自上海吉凯基因化学技术有限公司,一抗*OPCML*、 α -Tubulin、CDK4、Cyclin D2、Vimentin和N-cadherin及二抗均购自美国CST公司,CCK-8试剂盒购自美国Sigma公司,Transwell小室购自美国Corning公司。

1.3 qRT-PCR检测RP3-340N1.2和*OPCML* mRNA的表达水平

采用TRIzol氯仿提取法提取组织或细胞总RNA, RNA逆转录为cDNA,使用qRT-PCR试剂盒进行扩增检测,反应体系为20 μ l,扩增条件为:94 $^{\circ}$ C预变性5 min; 60 $^{\circ}$ C 20 s, 72 $^{\circ}$ C 20 s,共40个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法分别以*GAPDH*为内参检测RP3-340N1.2和*OPCML* mRNA的表达,以U6为内参检测miR-134-5p的表达。RP3-340N1.2上游引物为5'-TTGGGAGTTTAAATCCAGACG-3',下游引物为5'-CTAGCTGTTTGGAGAGGTAGGC-3';*OPCML*上游引物为5'-ATCTCTGACATCAAGCGAGACC-3',下游引物为5'-CTTCTGACCGACTGAAACACC-3';*GAPDH*上游引物为5'-ACAACCTTGGTATCGTGAAGG-3',下游引物为5'-GCCATCACGCCACAGTTTC-3';miR-134-5p上游引物为5'-GGATTGTGACTGGTTGACCAG-3',下游引物为5'-CAGTGCCTGTCGTGGAGT-3';U6上游引物为5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物为5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.4 细胞培养及质粒转染

在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂的培养箱中,BT549、SKBR3、MCF-7、HCC1937细胞培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中,MCF-10A和MB-MDA-468细胞培养于含10%胎牛血清的DMEM/F12培养基中。转染操作严格按照Lipofectamine™ 3000说明书进行操作,以对数生长期的MCF-7细胞为转染对象,分别转染RP3-340N1.2质粒(实验组)和阴性对照质粒(对照组),培养7 h后更换新鲜DMEM/F12培养基。

1.5 CCK-8法检测MCF-7细胞增殖能力

将对照组和实验组MCF-7细胞铺于96孔板,每组设置4个复孔,每孔 3×10^3 个细胞,在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中培养1、2、3、4和5 d。在每个时间点每孔加入15 μ l的CCK-8溶液,37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中避光孵育4 h,酶标仪检测每孔在450 nm波长下光密度(D)值,共连续监测5 d。实验重复3次。

1.6 Transwell实验检测MCF-7细胞迁移能力

将对照组和实验组MCF-7细胞用无血清DMEM/F12培养基重悬后铺于Transwell上室,每组设置4个复孔,每室 3.5×10^4 个,Transwell下室加入600 μ l含10%胎牛血清的DMEM/F12培养基,在

37℃、5%CO₂培养箱中培养24 h。1 ml 4%多聚甲醛固定30 min, 1 ml 0.1%结晶紫染色30 min, 流水洗去多余染液, 棉签擦去Transwell上室未穿过孔膜的MCF-7细胞, 高倍显微镜下计数穿膜细胞数, 取均值进行统计学分析。实验重复3次。

1.7 生物信息学预测RP3-340N1.2靶向的miRNA及基因
使用 LncBase Predicted v. 2 软件预测 RP3-340N1.2 可互补结合的下游 miRNA; 使用 microRNA.org 软件预测靶向的 miRNA 及基因。

1.8 Western blotting 实验检测 OPCML 蛋白的表达水平
提取各组细胞总蛋白, 蛋白定量检测蛋白浓度, 每组 40 μg 蛋白上样进行 SDS-PAGE, 半干法转印聚偏氟乙烯膜, 5%脱脂牛奶封闭 120 min, 加入相应比例的一抗 OPCML(1:2 000 稀释)、CDK4(1:500 稀释)、Cyclin D1(1:1 000 稀释)、MMP-2(1:1 000)、E-cadherin(1:5 000)、N-cadherin(1:5 000)及 α-Tubulin(1:1 000), 4℃下过夜, 洗膜后加入相应的二抗, 室温孵育 120 min, 滴加显影液显影, 观察条带。实验重复3次。

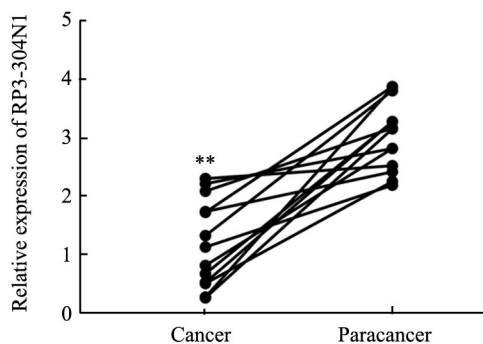
1.9 统计学处理

应用 SPSS 18.0 统计学软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RP3-340N1.2在乳腺癌组织和细胞株中低表达

qRT-PCR 检测结果显示, 乳腺癌组织 RP3-340N1.2 表达量明显低于癌旁组织 (1.20 ± 0.21 vs 3.04 ± 0.16 , $P < 0.01$, 图1); RP3-340N1.2 在乳腺癌细胞株中的表达量明显低于正常乳腺上皮细胞 ($P < 0.01$, 图2), 且在 MCF-7 细胞中表达水平最低。



** $P < 0.01$ vs Paracancer tissues group

图1 RP3-340N1.2在乳腺癌组织和癌旁组织中的表达水平
Fig. 1 Expression level of RP3-340N1.2 in breast cancer tissues and paracancer tissues

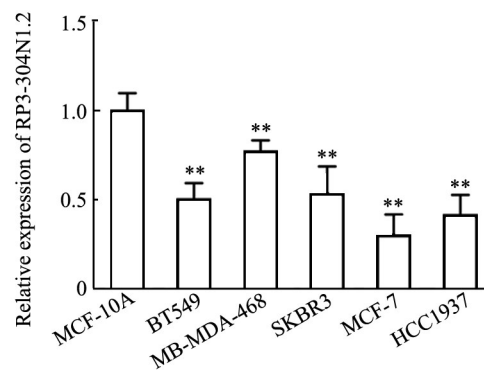
2.2 转染 RP3-340N1.2 质粒提高 MCF-7 细胞中 RP3-

340N1.2 表达的水平

转染 RP3-340N1.2 质粒后, 实验组 MCF-7 细胞中 RP3-340N1.2 表达的水平明显高于对照组 (7.03 ± 0.68 vs 1.00 ± 0.06 , $P < 0.01$)。

2.3 过表达 RP3-340N1.2 抑制 MCF-7 细胞的增殖能力

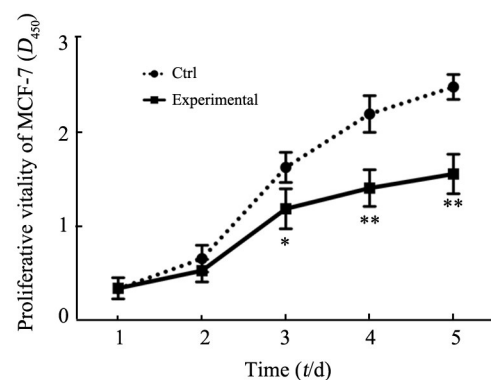
CCK-8 法检测结果(图3)显示, 在第3、4、5天, 过表达 RP3-340N1.2 的实验组 MCF-7 细胞 *D* 值明显低于对照组 ($P < 0.05$), 表明过表达 RP3-340N1.2 可抑制 MCF-7 细胞的增殖能力。



** $P < 0.01$ vs MCF-10A group

图2 RP3-340N1.2在乳腺癌细胞株和正常乳腺上皮细胞中的表达水平

Fig. 2 Expression level of RP3-340N1.2 in breast cancer cell lines and normal breast epithelial cell lines



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Ctrl group

图3 过表达 RP3-340N1.2 对 MCF-7 细胞增殖能力的影响
Fig. 3 Effect of RP3-340N1.2 over-expression on the proliferation of MCF-7 cells

2.4 过表达 RP3-340N1.2 明显抑制 MCF-7 细胞的迁移能力

Transwell 迁移实验结果(图5)显示, 实验组 MCF-7 细胞穿过底膜的细胞数明显少于对照组 [(104.20 ± 12.07) vs (204.20 ± 22.44) 个, $P < 0.01$], 表明过表达 RP3-340N1.2 可抑制 MCF7 细胞的迁移能力。

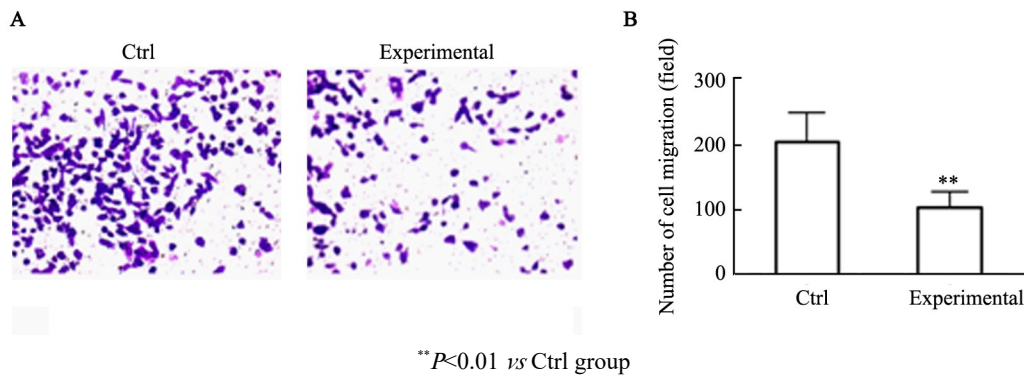


图4 过表达RP3-340N1.2对MCF-7细胞迁移能力的影响

Fig. 4 Effect of RP3-340N1.2 over-expression on the invasion of MCF-7 cells

2.5 生物信息学软件预测RP3-340N1.2互补结合下游miRNA及其靶基因

使用LncBase Predicted v.2软件预测显示,RP3-340N1.2可与miR-134-5p互补结合;microRNA.org软件预测显示,miR-134-5p可与OPCML mRNA靶向结合。见图5。

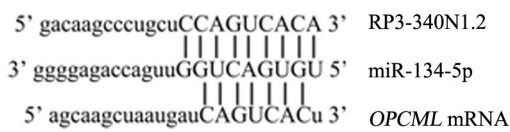


图5 生物信息学软件预测RP3-340N1.2互补结合情况
Fig.5 Bioinformatics software predicts the target gene of RP3-340N1.2

2.6 过表达RP3-340N1.2提高或降低MCF-7细胞中

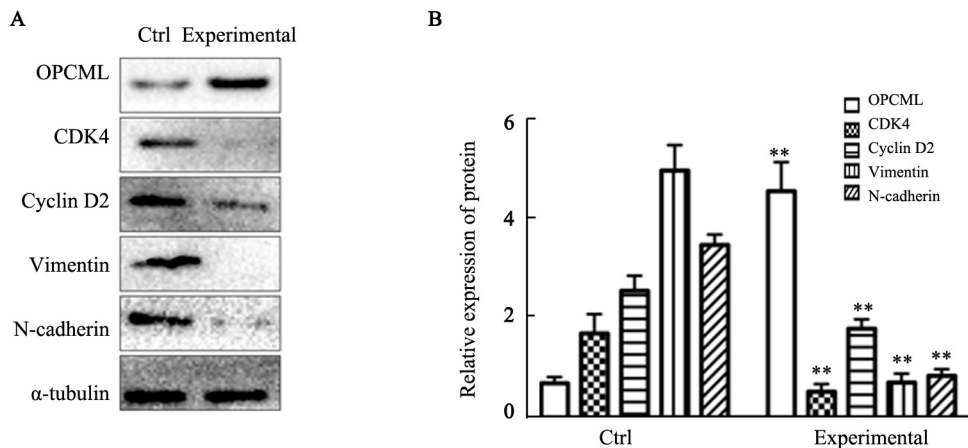


图6 过表达RP3-340N1.2对MCF-7细胞OPCML蛋白及其他相关蛋白表达的影响

Fig. 6 Effect of RP3-340N1.2 over-expression on the expression of OPCML protein and other related proteins in MCF7 cells

3 讨论

lncRNA 是一类长约 200 个核苷酸的非编码

miR-134-5p 和 OPCML mRNA 表达水平

qRT-PCR 检测结果显示,实验组MCF-7细胞中miR-134-5p mRNA 表达水平明显高于对照组(1.00±0.03 vs 0.28±0.05, P<0.01), OPCML mRNA 表达水平明显低于对照组(1.00±0.07 vs 5.59±0.57, P<0.01),表明过表达RP3-340N1.2可下调miR-134-5p mRNA 的表达,进而上调 OPCML mRNA 的表达水平。

2.7 过表达RP3-340N1.2影响OPCML蛋白及细胞周期调控蛋白的表达

Western blotting 检测结果(图6)显示,过表达RP3-340N1.2后,OPCML蛋白表达水平升高,细胞周期调控蛋白CDK4、Cyclin D2的表达水平下调,细胞迁移调控蛋白如Vimentin和N-cadherin蛋白表达下调(均P<0.01)。

RNA,在非编码RNA中所占比例最高,广泛存在于人体正常组织中^[5-8]。lncRNA在转录或转录后水平发挥基因调控作用,参与细胞的增殖、分化、凋亡、转移

等多种生物学行为及其作用机制^[9-10]。近年来的研究^[11-13]表明,越来越多的lncRNA,如BANCR、XIST、DANCR等与乳腺癌的发生发展相关,涉及细胞中的多种分子和信号通路。lncRNA在乳腺癌中的研究尚处于起步阶段,RP3-340N1.2是一种新发现的lncRNA,其在乳腺癌中的作用研究报道较少。

本研究结果显示,RP3-340N1.2在乳腺癌组织中的表达水平较癌旁组织明显降低,在乳腺癌细胞株中的表达水平较正常乳腺上皮细胞明显降低,提示RP3-340N1.2在乳腺癌中低表达并且与乳腺癌的进展密切相关。本研究通过上调乳腺癌MCF-7细胞中RP3-340N1.2的表达,发现过表达的RP3-340N1.2能抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移。增殖和迁移能力高是恶性肿瘤的基本生物学特征,因此,RP3-340N1.2可以抑制乳腺癌细胞增殖、迁移的作用,对临床治疗乳腺癌可能具有一定的意义。lncRNA发挥作用的主要机制是通过竞争性结合微小(miRNA),抑制miRNA的表达,从而上调miRNA下游的mRNA,促进mRNA的翻译^[14]。通过生物信息软件预测,miR-134-5p是RP3-340N1.2的下游靶miRNA,OPCML是miR-134-5p的下游靶基因。miR-134-5p可发挥原癌基因的作用,具有促进肿瘤生长转移的作用^[15]。有研究^[16]表明,OPCML在乳腺癌组织中低表达,转染RP3-340N1.2质粒能明显抑制乳腺癌细胞中miR-134-5p的表达,miR-134-5p的表达降低能明显上调OPCML基因的表达,提示RP3-340N1.2可能是通过直接靶向负调控miR-134-5p,间接正向调控OPCML基因的表达,抑制乳腺癌的发生发展。OPCML基因表达上调后,细胞周期调控蛋白CDK4、Cyclin D2的表达下调,细胞迁移调控蛋白Vimentin和N-cadherin蛋白表达也下调,提示这些基因和蛋白表达的变化与MCF-7细胞增殖和迁移能力降低有关。

综上,RP3-340N1.2在乳腺癌组织和多种乳腺癌细胞株中低表达。在MCF-7细胞中,过表达RP3-340N1.2可通过降低miR-134-5p的表达间接上调OPCML基因的表达,从而抑制乳腺癌MCF-7细胞的增殖和迁移,可以认为RP3-340N1.2在乳腺癌的发生发展中起着类似抑癌基因的作用。

[参考文献]

- [1] ZHU H Y, BAI W D, YE X M, et al. Long non-coding RNA UCA1 desensitizes breast cancer cells to trastuzumab by impeding miR-18a repression of Yes-associated protein 1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(4): 1308-1313. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.006.
- [2] LIANG Y, LI Y, SONG X, et al. Long non-coding RNA LINP1 acts as an oncogene and promotes chemoresistance in breast cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(2): 120-131. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.006.
- [3] LIU J, SONG Z, FENG C, et al. The long non-coding RNA SU-MOIP3 facilitates breast cancer progression by negatively regulating miR-320a[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12): 5594-5602.
- [4] WANG H, ZHANG M, SUN G. Long non-coding RNA NEAT1 regulates the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells via targeting miR-335-5p/ROCK1 axis[J]. *Pharmazie*, 2018, 73(3): 150-155. DOI: 10.3892/ijo.2018.3385
- [5] XIA E, BHANDARI A, SHEN Y, et al. LncRNA CCND2-AS1 promotes proliferation, migration, and invasion in papillary thyroid carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 628-632. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.102.
- [6] 梅虹, 李常恩, 杨梁, 等. 长链非编码RNA LINC01001在乳腺癌中的表达及其对MCF-7细胞增殖的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(2): 158-162. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.02.009.
- [7] 张珊, 封国生. 长链非编码RNATINCR在肿瘤中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(1): 104-108. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.01.019.
- [8] XIONG Y, WANG T, WANG M, et al. Long non-coding RNAs function as novel predictors and targets of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(13): 11377-11386. DOI: 10.18632/oncotarget.23994.
- [9] MALHOTRA A, JAIN M, PRAKASH H, et al. The regulatory roles of long non-coding RNAs in the development of chemoresistance in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(66): 110671-110684. DOI: 10.18632/oncotarget.22577.
- [10] FENG Z, WANG B. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 promotes cell viability and migration in human bladder cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4535-4540. DOI: 10.3892/ol.2018.7878.
- [11] LOU K X, LI Z H, WANG P, et al. Long non-coding RNA BANCR indicates poor prognosis for breast cancer and promotes cell proliferation and invasion[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5): 1358-1365.
- [12] ZHENG R, LIN S, GUAN L, et al. Long non-coding RNA XIST inhibited breast cancer cell growth, migration, and invasion via miR-155/CDX1 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(4): 1002-1008. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.104.
- [13] PAN L, LIANG W, GU J, et al. Long noncoding RNA DANCR is activated by SALL4 and promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(2): 1915-1930. DOI: 10.18632/oncotarget.23019.
- [14] ZHAO W, GENG D, LI S, et al. LncRNA HOTAIR influences cell growth, migration, invasion, and apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 axis in breast cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 842-855. DOI: 10.1002/cam4.1353.
- [15] PAN J Y, ZHANG F, SUN C C, et al. miR-134: A Human Cancer Suppressor[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 6(2): 140-149. DOI: 10.1016/j.omtn.2016.11.003.
- [16] ZANINI E, LOUIS L S, ANTONY J, et al. The Tumor-suppressor protein OPCML potentiates anti-EGFR-and anti-HER2-targeted therapy in HER2-positive ovarian and breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(10): 2246-2256. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0081.

[收稿日期] 2018-07-11

[修回日期] 2018-11-12

[本文编辑] 王映红