

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.10.018

· 综述 ·

非编码 RNA 在雌激素受体阴性乳腺癌诊治中的作用

Role of ncRNA in diagnosis and trerapy of ER negative breast cancer

罗仲秋 综述; 罗萍 审阅(成都中医药大学 医学技术学院 分子生物学教研室, 四川 成都 611137)

[摘要] 非编码RNA(ncRNA)是一类不具有编码蛋白功能的RNA转录本,其异常表达参与了肿瘤的发生与发展。ncRNA的组织特异性表达使其具有鉴别肿瘤,甚至具有对肿瘤分型、分期的应用潜能。雌激素受体阴性(ER⁻)乳腺癌是指不表达ER的乳腺癌,其治疗困难、预后极差、病死率居乳腺癌之首。ncRNA在ER⁻乳腺癌中存在差异表达,并可通过参与非雌激素激活通路在乳腺癌的发生发展及预后过程中起重要调控作用。本文拟针对ncRNA中的微小RNA(miRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)、环状RNA(circRNA)在ER⁻乳腺癌中的作用展开综述,分析它们在临床中的应用价值,为ER⁻乳腺癌的早期诊断及预后判断提供新的分子标志物和监测手段。

[关键词] 雌激素受体阴性乳腺癌;微小RNA;长链非编码RNA;环状RNA;分子标志物

[中图分类号] R737.9; R730.4; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)10-1167-05

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升且趋于年轻化,严重威胁女性生命健康^[1-2]。其中,雌激素受体阴性(estrogen receptor negative, ER⁻)乳腺癌表现为不表达ER(特指ER α 66),主要包括三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)和人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达型乳腺癌,约占所有乳腺癌的30%。相较于ER⁺乳腺癌,ER⁻乳腺癌患者具有高转移率、强耐药性、预后更差的特点。常规的内分泌治疗对ER⁻乳腺癌基本无效,探寻对ER⁻乳腺癌有效、特异的诊断标志物及治疗靶标迫在眉睫。目前多种非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)已被证实广泛参与了ER⁻乳腺癌的发生发展、侵袭转移及预后等,某些ncRNA的异常表达提示ncRNA具备作为ER⁻乳腺癌分子标志物的重要特征。本文就目前研究较为深入的微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)在ER⁻乳腺癌中的早期诊断及预后的临床应用价值进行综述,旨在为ER⁻乳腺癌早期诊断、治疗及预后等提供参考依据。

1 ncRNA的生物学特点及功能

随着人类基因组学的研究进展及新一代测序技术的迅速发展,研究学者们发现人类基因组中仅有约1.5%的核酸序列与蛋白质编码相关,其余大部分由于不编码蛋白而被称为ncRNA^[3]。ncRNA根据功能不同主要包括核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNA)、转运RNA(transfer RNA, tRNA)、miRNA、lncRNA、circRNA和内源性竞争RNA(endogenous competitive RNA, ceRNA)等。虽然ncRNA不具有编码蛋白功能,但可调控DNA复制、RNA转录及蛋白质翻译等生理过程,在细胞分化与代谢中发挥着重要作用,通过发挥原癌基因或抑癌基因的作用而广泛参与调控肿瘤的发生发展。其中,miRNA是一类长度约18~24个核苷酸的内源性非编码小RNA,主要通过成熟miRNA与RNA沉默复合体(RISC)结合形成复合体-miRISC,与编码蛋白的mRNA特异性碱基配对,引起靶mRNA的降解或抑制其翻译,在转录后水平上对基因表达进行调控^[4-5]。lncRNA是一类转录本长度大于200 nt的lncRNA,可通过与miRNA、DNA或转录因子竞争性结合,充当“分子海绵”引起靶蛋白表达上调或下调,在表观遗传、转录及转录后水平调控基因表达,参与染色质修饰、基因组印记、转录激活及干扰等生物过程^[6]。circRNA为特殊共价闭合环状结构的新型内源性ncRNA,不具有5'端帽子和3'端poly(A)尾巴结构,可作为miRNA海绵,调控可变剪切和基因转录、蛋白翻译及ceRNA机制

cRNA、circRNA和内源性竞争RNA(endogenous competitive RNA, ceRNA)等。虽然ncRNA不具有编码蛋白功能,但可调控DNA复制、RNA转录及蛋白质翻译等生理过程,在细胞分化与代谢中发挥着重要作用,通过发挥原癌基因或抑癌基因的作用而广泛参与调控肿瘤的发生发展。其中,miRNA是一类长度约18~24个核苷酸的内源性非编码小RNA,主要通过成熟miRNA与RNA沉默复合体(RISC)结合形成复合体-miRISC,与编码蛋白的mRNA特异性碱基配对,引起靶mRNA的降解或抑制其翻译,在转录后水平上对基因表达进行调控^[4-5]。lncRNA是一类转录本长度大于200 nt的lncRNA,可通过与miRNA、DNA或转录因子竞争性结合,充当“分子海绵”引起靶蛋白表达上调或下调,在表观遗传、转录及转录后水平调控基因表达,参与染色质修饰、基因组印记、转录激活及干扰等生物过程^[6]。circRNA为特殊共价闭合环状结构的新型内源性ncRNA,不具有5'端帽子和3'端poly(A)尾巴结构,可作为miRNA海绵,调控可变剪切和基因转录、蛋白翻译及ceRNA机制

[基金项目] 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划(No. 030041137);成都中医药大学科技发展基金(No. 030038119, No. CGZH11709)。Project supported by the “Xinglin Scholar” Discipline Talent Research and Upgrading Program of Chengdu University of TCM (No. 030041137), the Science and Technology Development of Chengdu University of TCM (No. 030038119, No. CGZH11709)

[作者简介] 罗仲秋(1995-),女,硕士生,主要从事临床检验诊断学与分子标志物研究, E-mail: 646824584@qq.com

[通信作者] 罗萍(LUO Ping, corresponding author), 硕士, 教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤临床分子诊断学研究, E-mail: 842380596@qq.com

等^[7-9]。

2 ncRNA 在 ER 乳腺癌中的诊断价值

目前, 基于 ncRNA 作为乳腺癌的诊断及预后标志物的研究众多, 但针对 ER 乳腺癌的研究相对较少。下面将目前研究较为成熟的 miRNA、lncRNA、circRNA 与 ER 乳腺癌的最新进展成果进行总结。

2.1 miRNA

miRNA 已被确定为所有肿瘤发生的重要调节因子^[10-12]。2005 年, IORIO 等^[13]利用微阵列基因芯片技术首次报道了人类乳腺癌中 miRNA 表达谱的变化情况, 共发现 29 条 miRNA 表达失调, 这些 miRNA 可以区分肿瘤组织与正常组织, 并与肿瘤大小、淋巴结转移和 ER、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、HER2 等病理特征相关, 提示 miRNA 异常表达可能与乳腺癌密切相关。不同 ER 分型乳腺癌具有不同的临床表现及治疗方案, 研究通过全面分析不同 ER 分型中 miRNA 的表达, 同时筛选表达差异显著的 miRNA, 发现 ER⁺ 分型之间有 14 种 miRNA 存在差异性表达, 这些 miRNA 可能是区分 ER⁺ 和 ER⁻ 乳腺癌的重要特征^[14]。NIEDŹWIECKI 等^[15]通过比较不同 ER、PR 和 HER2 表达状态的两组乳腺癌患者血清 miR-21、miR-10b 和 miR-200c 表达水平, 发现 TNBC 中 miR-200c 的表达水平明显低于 ER⁺ 乳腺癌组 ($P < 0.05$)。miR-497 过表达可以抑制雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α) 的表达, 同时降低巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 表达水平和 MMP9 活性, 导致 ER 乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭能力均显著降低, 抑制肿瘤的发生发展^[16]。研究^[17]表明, miR-18a 和 miR-18b 的高表达水平与乳腺癌中的 ER 状态密切相关。以上研究提示, 某些 miRNA 可以作为 ER 乳腺癌早期诊断的标志物, 并具有应用于诊断不同 ER 分型乳腺癌临床的潜能。

miRNA 在乳腺癌的耐药过程中也有至关重要的作用^[18]。CHEN 等^[19]观察到, 耐多柔比星的 ER⁺ 乳腺癌细胞系 MCF-7 中 miR-200c 表达水平下调了 800 倍以上, 通过上调 miR-200c 表达可降低 mRNA 转录和 P-糖蛋白的表达, 使其对多柔比星重新敏感。在 ER 乳腺癌中发现, miR-221 和 miR-222 表达水平升高, 通过与 ER α 的 3'-UTR 结合降低 ER α 蛋白水平, 沉默 miR-221/222 可提高耐药细胞对他莫昔芬的敏感性^[20]。由此证明, miRNA 作为治疗靶点具有巨大潜力, 但目前相关临床研究较少, 需要更大规模的人群实验来确认 miRNA 在临床治疗中的应用价值。

2.2 lncRNA

近期有研究^[21-22]表明, lncRNA 在乳腺癌中异常表达。HOX 转录反义 RNA (HOX transcribes anti-sense RNA, HOTAIR) 是首个被发现起反式调控作用的 lncRNA, 在乳腺癌中表达上调, 尤其在转移性乳腺癌中 HOTAIR 表达水平异常升高 2 000 倍, 且 HOTAIR 高表达与较差的预后相关。在内分泌治疗中, 过表达 HOTAIR 通过激活配体非依赖性的 ER 途径, 促进细胞增殖与侵袭, 从而介导三苯氧胺耐药^[23]。WANG 等^[24]在 TNBC 中发现, HOTAIR 表达上调, 应用伊马替尼+拉帕替尼联合用药治疗, 阻断细胞核表达 β -catenin 和 β -catenin 在 HOTAIR 启动子区富集, 抑制 ER 乳腺癌细胞增殖, 提示 HOTAIR 有望成为 ER 乳腺癌治疗的分子靶点。2015 年, GÖKMEN-POLAK 等^[25]分析了 132 例 ER⁺ 乳腺癌患者术后 HOTAIR 的表达水平, 其目的是探索 HOTAIR 作为乳腺癌预后标志物的临床价值。结果显示, 在高表达 HOTAIR 的 ER 乳腺癌患者在第 100 个月时存活率仅为 46.4%, HOTAIR 低表达的患者存活率高至 62.8% ($P < 0.05$), 而在 ER⁺ 乳腺癌患者中 HOTAIR 表达水平与存活率之间无相关性 ($P > 0.05$)。但 SØRENSEN 等^[26]认为, HOTAIR 高表达可以作为预测 ER⁺ 乳腺癌患者高转移风险的独立生物标志物。上述两篇研究论著的结论不一致, HOTAIR 是否可通过不同生物作用机制作为不同 ER 分型乳腺癌的预后标志物, 仍需进一步加大临床样本量研究对此进行验证, 以期早日将 HOTAIR 作为乳腺癌检测指标用于临床诊断。

转移相关的肺腺癌转录物 1 (MALAT1) 是一种保守的 lncRNA, 通过调节基因转录和转录前 mRNA 加工来调控基因表达。JADALIHA 等^[27]通过功能实验证明, MALAT1 可促进 ER 乳腺癌的细胞增殖和淋巴结转移, 并证实了 MALAT1 在 TNBC 伴淋巴结阴性患者中具有重要的预后意义 ($HR=2.64$, 95%CI: 1.35~5.16, $P < 0.01$)。ZHAO 等^[28]研究发现, 高浓度 17 β -E2 在治疗 TNBC 时可明显降低其下游靶点 MALAT1 表达水平, 从而减缓细胞增殖、迁移及侵袭。以上研究提示, MALAT1 有作为 ER 乳腺癌中有无肿瘤复发和淋巴结转移的诊断标志物的临床应用潜能, 但目前缺乏临床试验对此进行验证。

现已经鉴定出众多 lncRNA 在乳腺癌组织与正常组织中差异性表达, 且 lncRNA 表达比 mRNA 表达更具细胞、组织和发育特异性^[29]。YANG 等^[30]通过使用二代测序技术 (next generation sequencing, NGS) 在 HER2 过表达乳腺癌中鉴定了 1 300 多种 lncRNA, 其中 AFAP1-AS1 表达失调最为显著。LV 等^[31]研究发现, 差异表达的 lncRNA (RP11-434D9.1、LINC00052、BC016831 和 IGKV) 可区分 TNBC 和非 TNBC 乳腺

癌。提示特异性 lncRNA 是早期诊断 ER 乳腺癌的生物标志物,为探索不同 ER 分型乳腺癌候选治疗靶标和新的分子标志物提供了有用信息。

2.3 circRNA

虽然 circRNA 在 ncRNA 中所占比例不高,但在乳腺癌的发生发展中有着不可忽视的作用。不同分型乳腺癌及肿瘤相关信号通路具有特定的 circRNA 表达谱,其中筛选出不同分型乳腺癌中共有 42 个 circRNA,其中 TNBC、ER⁺、HER2⁺乳腺癌特异性表达的 circRNA 分别为 142、164 和 245 个,可有助于区分不同分型的乳腺癌,以及各分型乳腺癌中 circRNA 表达可能与乳腺癌细胞增殖有关。然而, circRNA 在 ER 乳腺癌中的表达谱和作用在很大程度上是未知的。

circGFRA1 在 ER⁺乳腺癌中过表达,其与胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) 结合触发 RET 信号转导,引起 ER 非依赖性转录激活。同时研究^[32]发现, circ GFRA1 高表达与晚期乳腺癌患者的预后不良相关,且与乳腺癌的级别呈正相关。在 ER 乳腺癌组织中, circGFRA1 呈高表达。HE 等^[33]使用 circRNA 芯片筛选出 TNBC 与正常乳腺上皮细胞中异常表达的 circRNA,发现 circGFRA1 在 TNBC 中高表达,并提出 circGFRA1 可能作为 ceRNA 吸附 miR-34a 而调节 GFRA1 的表达以调控 TNBC 的生长;进一步研究显示,敲减 circGFRA1 后可抑制细胞增殖,高表达 circGFRA1 预示更差的预后,提示 circGFRA1 可能是诊断、治疗 TNBC 的生物标志物和潜在药物靶点。

circKIF4A 在 ER 乳腺癌中表达显著上调,发挥致癌基因的作用。circ KIF4A 通过海绵 miR-375 调控 KIF4A 的表达,形成的 circKIF4A - miR375 - KIF4A 轴通过 ceRNA 机制调控 TNBC 的发展^[34]。下调 circKIF4A 表达可以抑制 TNBC 细胞的增殖和迁移, circKIF4A 与 TNBC 患者的较低存活率呈正相关,结果表明 circKIF4A 可作为 TNBC 的预后标志物和治疗靶标。

迄今为止,尚未发现关于 circRNA 作为 ER 乳腺癌治疗靶点或治疗载体的临床试验报告,缺乏大规模人群对其进行必要的前瞻性验证,乳腺癌中异常 circRNA 表达的研究仍处于初步探索阶段。

3 循环 ncRNA 作为 ER 乳腺癌诊断标志物的优势

部分 ncRNA 能够以外泌体的方式进入血液或其他体液中,具有易得性、非侵入性、高度稳定性、高特异性及高灵敏度等特点,且可抵抗 RNA 酶的降解作用,这使 ncRNA 作为可靠的肿瘤标志物和预后生物学标志物具有临床诊断的便捷性和可行性。体液中

的 miRNA 多由肿瘤细胞分泌,被包裹成外泌体、凋亡小体、微泡等微粒,或与高密度脂蛋白结合后进行运输,从而起到保护循环 ncRNA 免受 RNA 酶降解的作用^[35],可稳定表达。

ncRNA 的异常表达与乳腺癌的发生发展密切相关,具有一定的疾病特异性。研究^[36-37]发现,在乳腺癌患者的外周血中均能发现特异的 miRNA、lncRNA、circRNA 的表达谱, HOTAIR 检测可早期诊断乳腺癌,其敏感度为 73.3%、特异性高达 93.3%,且血中 HOTAIR 水平与 ER 水平和淋巴结转移显著正相关 (均 $P < 0.01$),提示血中高表达的 HOTAIR 可作为乳腺癌诊断的潜在生物标志物。

目前,乳腺癌诊断的金标准仍是病理学检查,通过外科手术切除或穿刺等有创手段获取肿瘤组织标本进行病理活体诊断。相比之下,循环 ncRNA 的检测手段对患者的创伤极小,这为 ncRNA 作为一种新颖的分子标志物应用于乳腺癌的早期诊断和预后评估提供了便利。

4 结 语

近年来,随着对 ncRNA 与乳腺癌关系的不断深入研究,发现 ncRNA 参与了 ER 乳腺癌的发生发展、侵袭转移、预后及耐药的基因表达调控等过程,且不同 ER 分型乳腺癌可能存在 ncRNA 表达谱差异, ncRNA 是诊断及治疗 ER 乳腺癌的新思路。但因 ncRNA 作用的靶基因、靶蛋白及其相互作用机制尚不完全清楚,且循环 ncRNA 的来源及其分泌机制尚未明确,导致 ncRNA 作为 ER 乳腺癌新的诊断标志物在临床暂未得到广泛应用,仍需更多、更大型的回顾性及前瞻性临床研究进行验证,才可能将某个或某些 ncRNA 在临床诊断与预后中的应用潜能真正运用于临床。同时,探索将 ncRNA 与其他分子标志物,如传统的肿瘤标志物、免疫标志物等联合检测,提高单一指标的诊断准确性,为 ER 乳腺癌的早发现、早诊断创造新方法,从而获得更好的预后。

[参 考 文 献]

- [1] YAO Q, CHEN Y Q, ZHOU X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2019, 51: 11-17. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.01.024.
- [2] DESANTIS C E, MA J M, GODING SAUER A, et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(6): 439-448. DOI:10.3322/caac.21412.
- [3] CARNINCI P, KASUKAWA T, KATAYAMA S, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome[J]. *Science*, 2005, 309(5740): 1559-1563. DOI:10.1126/science.1112014.

- [4] SIEGEL R, MA J M, ZOU Z H, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29. DOI:10.3322/caac.21208.
- [5] ZHOU S S, JIN J P, WANG J Q, et al. MiRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges[J/OL]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1073-1084[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6289363/>. DOI: 10.1038/aps.2018.30.
- [6] JARROUX J, MORILLON A, PINSKAYA M. History, discovery, and classification of lncRNAs[M]//*Advances in Experimental Medicine and Biology*. Singapore: Springer Singapore, 2017: 1-46. DOI: 10.1007/978-981-10-5203-3_1.
- [7] PIWECKA M, GLAŽAR P, HERNANDEZ-MIRANDA L R, et al. Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function[J]. *Science*, 2017, 357(6357): eaam8526. DOI:10.1126/science.aam8526.
- [8] MEMCZAK S, JENS M, ELEFSINIOTI A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338. DOI:10.1038/nature11928.
- [9] HANSEN T B, JENSEN T I, CLAUSEN B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388. DOI:10.1038/nature11993.
- [10] LING H, KRASSNIG L, BULLOCK M D, et al. MicroRNAs in testicular cancer diagnosis and prognosis[J]. *Urol Clin North Am*, 2016, 43(1): 127-134. DOI:10.1016/j.ucl.2015.08.013.
- [11] BEZAN A, GERGER A, PICHLER M. MicroRNAs in testicular cancer: implications for pathogenesis, diagnosis, prognosis and therapy[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(6): 2709-2713.
- [12] THOMAS J, OHTSUKA M, PICHLER M, et al. MicroRNAs: clinical relevance in colorectal cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 28063-28076[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4691027/>. DOI:10.3390/ijms161226080.
- [13] IORIO M V, FERRACIN M, LIU C G, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7065-7070. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-1783.
- [14] XIAO B, ZHANG W Y, CHEN L D, et al. Analysis of the miRNA-mRNA-lncRNA network in human estrogen receptor-positive and estrogen receptor-negative breast cancer based on TCGA data[J]. *Gene*, 2018, 658: 28-35. DOI:10.1016/j.gene.2018.03.011.
- [15] NIEDŹWIECKI S, PIEKARSKI J, SZYMAŃSKA B, et al. Serum levels of circulating miRNA-21, miRNA-10b and miRNA-200c in triple-negative breast cancer patients[J]. *Ginekol Pol*, 2018, 89(8): 415-420. DOI:10.5603/GP.a2018.0071.
- [16] HAN L, LIU B, JIANG L X, et al. MicroRNA-497 downregulation contributes to cell proliferation, migration, and invasion of estrogen receptor alpha negative breast cancer by targeting estrogen-related receptor alpha[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 13205-13214. DOI: 10.1007/s13277-016-5200-1.
- [17] CIZERON-CLAIRAC G, LALLEMAND F, VACHER S, et al. MiR-190b, the highest up-regulated miRNA in ERalpha-positive compared to ERalpha-negative breast tumors, a new biomarker in breast cancers?[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 499. DOI:10.1186/s12885-015-1505-5.
- [18] 张云霞, 许敏, 张健, 等. miR-424 通过靶向调控 HMGA1 对乳腺癌细胞放疗敏感性的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(1): 42-49. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.008.
- [19] CHEN J Q, TIAN W, CAI H K, et al. Down-regulation of microRNA-200c is associated with drug resistance in human breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4): 2527-2534. DOI:10.1007/s12032-011-0117-4.
- [20] MILLER T E, GHOSHAL K, RAMASWAMY B, et al. MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27Kip1[J/OL]. *J Biol Chem*, 2008, 283(44): 29897-29903[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2573063/>. DOI:10.1074/jbc.M804612200.
- [21] GUPTA R A, SHAH N, WANG K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J/OL]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071-1076[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3049919/>. DOI:10.1038/nature08975.
- [22] 梅虹, 高迎飞, 杜正文, 等. 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[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(12): 1303-1307. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.12.015.
- [23] XUE X, YANG Y A, ZHANG A, et al. LncRNA HOTAIR enhances ER signaling and confers tamoxifen resistance in breast cancer[J/OL]. *Oncogene*, 2016, 35(21): 2746-2755[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791209/>. DOI:10.1038/onc.2015.340.
- [24] WANG Y L, OVERSTREET A M, CHEN M S, et al. Combined inhibition of EGFR and c-ABL suppresses the growth of triple-negative breast cancer growth through inhibition of HOTAIR[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 11150-11161[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484446/>. DOI:10.18632/oncotarget.3441.
- [25] GÖKMEN-POLAR Y, VLADISLAV I T, NEELAMRAJU Y, et al. Prognostic impact of HOTAIR expression is restricted to ER-negative breast cancers[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8765[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350112/>. DOI: 10.1038/srep08765.
- [26] SØRENSEN K P, THOMASSEN M, TAN Q H, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker of metastasis in estrogen receptor-positive primary breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 142(3): 529-536. DOI: 10.1007/s10549-013-2776-7.
- [27] JADALIHA M, ZONG X Y, MALAKAR P, et al. Functional and prognostic significance of long non-coding RNA MALAT1 as a metastasis driver in ER negative lymph node negative breast cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 40418-40436[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5130017/>. DOI:10.18632/oncotarget.9622.
- [28] ZHAO Z Y, CHEN C J, LIU Y, et al. 17β-Estradiol treatment inhibits breast cell proliferation, migration and invasion by decreasing MALAT-1 RNA level[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445(2): 388-393. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.02.006.
- [29] DING X F, ZHU L M, JI T, et al. Long intergenic non-coding RNAs (lincRNAs) identified by RNA-seq in breast cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103270[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118859/>. DOI:10.1371/journal.pone.0103270.
- [30] YANG F, LYU S X, DONG S Y, et al. Expression profile analysis of long noncoding RNA in HER-2-enriched subtype breast cancer by

- next-generation sequencing and bioinformatics[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 761-772[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758788/>. DOI:10.2147/OTT.S97664.
- [31] LV M, XU P F, WU Y, et al. LncRNAs as new biomarkers to differentiate triple negative breast cancer from non-triple negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 13047-13059. DOI:10.18632/oncotarget.7509.
- [32] FAN T C, YEO H L, HSU H M, et al. Reciprocal feedback regulation of ST3GAL1 and GFRA1 signaling in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 434: 184-195. DOI:10.1016/j.canlet.2018.07.026.
- [33] HE R F, LIU P, XIE X M, et al. CircGFRA1 and GFRA1 act as ceRNAs in triple negative breast cancer by regulating miR-34a[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36: 145. DOI: 10.1186/s13046-017-0614-1.
- [34] TANG H L, HUANG X J, WANG J, et al. CircKIF4A Acts as a prognostic factor and mediator to regulate the progression of triple-negative breast cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 23[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369546/>. DOI:10.1186/s12943-019-0946-x.
- [35] VICKERS K C, PALMISANO B T, SHOUCRI B M, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins[J/OL]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(4): 423-433[2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074610/>. DOI:10.1038/ncb2210.
- [36] YIN W B, YAN M G, FANG X, et al. Circulating circular RNA hsa_circ_0001785 acts as a diagnostic biomarker for breast cancer detection[J]. *Clin Chimica Acta*, 2018, 487: 363-368. DOI:10.1016/j.cca.2017.10.011.
- [37] ZHANG Y, ZHANG K J, LUO Z L, et al. Circulating long non-coding HOX transcript antisense intergenic ribonucleic acid in plasma as a potential biomarker for diagnosis of breast cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(6): 627-632. DOI:10.1111/1759-7714.12373.

[收稿日期] 2019-05-03

[修回日期] 2019-08-22

[本文编辑] 党瑞山