

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.02.012

· 临床研究 ·

miR-144 和 lncRNA DNAJC3-AS1 在乳腺癌组织中的表达及其在乳腺癌细胞 MCF-7 化疗耐药中的作用

景文江¹, 郭翠萍², 马军¹, 陈嘉琦¹, 马武^{1*}, 董明清³ (1. 西安交通大学医学部附属三二〇一医院 肿瘤科, 陕西 汉中 723000; 2. 汕头大学附属肿瘤医院 乳腺中心, 广东 汕头 515063; 3. 空军军医大学 基础医学院 细胞生物学系, 陕西 西安 710032)

[摘要] **目的:** 探讨 miR-144 及长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) DNAJC3-AS1 在乳腺癌 (breast cancer, BC) 组织中的表达及其对 BC MCF-7 细胞化疗耐药的影响。**方法:** 选取 2012 年 1 月至 2016 年 12 月于三二〇一医院肿瘤内科收治的 196 例 BC 患者的肿瘤组织及其配对癌旁组织, 采用 qPCR 法检测 DNAJC3-AS1、DNAJC3 及 miR-144 在 BC 组织中的相对表达量, 分析其对患者生存期的影响; 荧光素酶报告基因实验验证 DNAJC3-AS1 与 miR-144 的靶向结合关系; 将 DNAJC3-AS1 过表达质粒及 miR-144 mimics 转染 MCF-7 细胞, 采用 qPCR 验证转染效果。CCK-8 实验检测过表达 DNAJC3-AS1 及过表达 miR-144 对 MCF-7 细胞增殖及顺铂敏感性的影响。**结果:** DNAJC3-AS1 及其宿主基因 DNAJC3 在 BC 组织中均呈高表达 (均 $P < 0.01$), 且两者表达水平呈正相关 ($r = 0.451, P < 0.01$), 并且高表达 DNAJC3-AS1 和 DNAJC3 的患者生存期较短 (均 $P < 0.01$); miR-144 在 BC 组织中呈低表达 ($P < 0.01$), 且与 DNAJC3-AS1 呈负相关 ($r = -0.524, P < 0.01$)。转染后细胞中 DNAJC3-AS1 过表达平均倍数为 13.47 倍 ($P < 0.01$), miR-144 过表达平均倍数为 20.27 倍 ($P < 0.01$); 生物信息学分析和荧光素酶报告实验证实 DNAJC3-AS1 能够与 miR-144 靶向结合。成功构建过表达 DNAJC3-AS1 和 miR-144 的 MCF-7 细胞, 与对照组相比, DNAJC3-AS1 过表达组细胞增殖能力显著增强 ($P < 0.01$)、对顺铂的敏感性显著降低 ($P < 0.01$), 而 miR-144 过表达组细胞对顺铂的敏感性显著增加 ($P < 0.01$)。**结论:** miR-144 和 lncRNA DNAJC3-AS1 在 BC 组织中均高表达, miR-144 可通过靶向 DNAJC3-AS1 从而提高 BC MCF-7 细胞对顺铂的敏感性。

[关键词] 乳腺癌; 化疗; 耐药; 长链非编码 RNA; DNAJC3-AS1; miR-144

[中图分类号] R737.9; R730.43; R730.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)02-0177-07

Expression of miR-144 and lncRNA DNAJC3-AS1 in breast cancer tissues and their roles in chemotherapy resistance of breast cancer MCF-7 cells

JING Wenjiang¹, GUO Cuiping², MA Jun¹, CHEN Jiaqi¹, MA Wu^{1*}, DONG Mingqing³ (1. Department of Oncology, 3201 Hospital Affiliated to Medical Department of Xi'an Jiaotong University, Hanzhong 723000, Shaanxi, China; 2. Breast Center, Tumor Hospital Affiliated to Shantou University, Shantou 515063, Guangdong, China; 3. Department of Cell Biology, College of Basic Medicine, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expressions of miR-144 and lncRNA DNAJC3-AS1 in breast cancer tissues and their effects on chemo-resistance of breast cancer MCF-7 cells. **Methods:** A total of 196 pairs of breast cancer tissues and corresponding adjacent normal tissues collected between January, 2012 and December, 2016 in Department of Oncology, 3201 Hospital were used for this study. The relative expressions of DNAJC3-AS1, DNAJC3 and miR-144 in collected tissues were determined using qPCR, and their impact on the survival of BC patients was also analyzed. The targeted binding relationship between DNAJC3-AS1 and miR-144 was verified by Luciferase reporter gene assay. DNAJC3-AS1 over-expression plasmid and miR-144 mimics were transfected into MCF-7 cell lines respectively, and qPCR was used to verify the transfection efficiency. The effects of DNAJC3-AS1 and miR-144 over-expression on proliferation and cisplatin sensitivity of MCF-7 cells were verified by CCK-8 assay. **Results:** DNAJC3-AS1 and its host gene DNAJC3 were highly expressed in BC tissues (all $P < 0.01$), and these two were positively correlated ($r = 0.451, P < 0.01$); in addition, patients with high expressions of DNAJC3-AS1 and DNAJC3 had a shorter survival period (all $P < 0.01$). miR-144 was highly expressed in BC tissues ($P < 0.01$) and negatively correlated with DNAJC3-AS1 ($r = -0.524, P < 0.01$). The average over-expression

[基金项目] 广东省医学科学技术研究基金资助项目 (No. A2019255)。Project supported by Medical Science and Technology Research Foundation of Guangdong Province (No. A2019255)

[作者简介] 景文江 (1982-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤综合治疗相关的基础与临床研究, E-mail: hanjingwenj@163.com

[通信作者] 马武 (MA Wu, corresponding author), 硕士, 主任医师, 主要从事肿瘤综合治疗相关的研究, E-mail: 13992690936@139.com

fold for DNAJC3-AS1 was 13.47 ($P<0.01$), while the fold for miR-144 was 20.27 ($P<0.01$). Bioinformatics analysis and fluorescence reporter gene assay confirmed that DNAJC3-AS1 could specifically bind to miR-144. MCF-7 cell lines over-expressing DNAJC3-AS1 and miR-14 were successfully constructed; compared with control group, cells in DNAJC3-AS1 over-expression group exhibited significantly enhanced proliferation and reduced cisplatin-sensitivity (all $P<0.01$), while the cells in miR-144 over-expression group showed significantly enhanced drug sensitivity ($P<0.01$). **Conclusion:** miR-144 and lncDNAJC3-AS1 were highly expressed in BC tissues, miR-144 promotes cisplatin sensitivity of BC MCF-7 cells through targeting DNAJC3-AS1.

[Key words] breast cancer (BC); chemotherapy; resistance; long non-coding RNA (lncRNA); DNAJC3-AS1; miR-144

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(2): 177-183. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.02.012]

乳腺癌(breast cancer, BC)是最常见的妇科恶性肿瘤之一,目前全球BC患者5年生存率为89.5%^[1],2017年美国新发病例为25.3万例,死亡病例4.0万例,且发病率呈逐年递增态势^[2]。根据中国国家癌症中心^[3]2019年报道,中国BC发病率居女性肿瘤发病率首位,每年新增病例约30.4万例,病死7.0万例;而2014年中国国家癌症中心陈万青教授等^[4]报道的新增病例为27.9万例,病死6.6万例,可见我国BC的防控形势仍旧严峻。目前,BC治疗主要以手术治疗为主,辅以放疗和化疗,但是由于部分患者对化疗药物耐受,仍有较高的复发率^[5-8]。研究^[9-13]显示,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在肿瘤耐药中发挥重要调控作用。其中, DNAJC3-AS1最先被发现是在骨肉瘤中通过与宿主基因DNAJC3相互作用调节细胞的顺铂敏感性,导致患者对顺铂产生耐药^[4],但是尚少见其在BC中发挥作用的研究。本研究拟对DNAJC3-AS1在BC化疗耐药中所起的作用及其机制进行探讨,为提高BC患者化疗疗效提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 资料与主要试剂

选择2012年1月至2016年12月在三二〇一医院肿瘤内科接受手术治疗的BC患者196例。纳入标准:经病理检查确诊为BC,手术前未发生转移;病历资料完整。排除标准:经病理确诊非BC;发生远端转移或淋巴结转移的BC患者。所有病例均通过电话每季度随访一次,随访截至2019年6月,累计失访15

例。经分析,失访病例与所有病例的临床及病理资料,在各组资料间差异不存在统计学意义,因此失访患者未计入生存分析。患者年龄范围为29~87岁,平均年龄(55.4±11.7)岁,随访时间中位数为5.7年(2.2~9.0年)。各患者间未发现亲缘关系存在。本研究获得本院伦理学委员会审批通过,并与纳入患者签订知情同意书。

人BC细胞MCF-7购自中国科学院上海细胞库,使用含10%胎牛血清的DMEM培养基培养,培养环境为37℃、5%CO₂和饱和湿度。TRIzol、PCR mix、Lipofectamine 2000、顺铂等试剂均购自美国ABI公司,反转录试剂(PrimeScript RT Reagent Kit with gDNA Eraser)购自日本TaKaRa公司, DNAJC3-AS1过表达质粒、miR-144 mimics及其配套对照等试剂购自广州瑞博生物技术有限公司, CCK-8试剂购自北京智杰方远公司, 7900HT型PCR仪器购自美国ABI公司,酶标仪购自美国BioTek公司。

1.2 qPCR检测BC组织中DNAJC3-AS1的表达水平

采用TRIzol法提取BC肿瘤组织及对应癌旁组织总RNA,并使用TaKaRa反转录试剂盒制备cDNA备用;使用7900HT PCR仪进行实验,qPCR反应体系根据其说明书配置,结果采用2^{-ΔΔCt}法进行分析;使用管家基因ACTB作为内参基因。基因相对表达量以本实验所收集的BC癌组织中DNAJC3-AS1及DNAJC3的相对表达量中位数为临界值,其大于等于癌旁正常组织为高表达,否则为低表达。本实验中PCR引物^[14]见表1。

表1 qPCR引物序列

Tab.1 Primer sequence for qPCR

Gene	F(5'--3')	R(5'--3')
DNAJC3-AS1	AGCGATTGTGGAAGACCCTG	ATTTCCCCTGGTAAGCGCAA
DNAJC3	GCCACACACCTTTCCTCCTC	GCAGATCCACCAGGACTAGC
ACTB	GGCGGCACCACCATGTACCCT	AGGGGCCGGACTCGTCATACT
miR-144 ^[15]	TCATGTAGTAGATATGACAT	TGGTGTCTGGAGTCG
U6	GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT	CGCTCACGAATTTGCGTGTTCAT

1.3 DNAJC3-AS1过表达质粒转染细胞

设计过表达DNAJC3-AS1的质粒、合成miR-144

mimics,采用Lipofectamine 2000转染试剂将其转入MCF-7细胞,操作步骤根据转染试剂说明书进行。

转染 48 h 后收集细胞, 按前文 1.1 步骤提取 RNA, 反转录成 cDNA 后使用 qPCR 方法检测 DNCJ3-AS1 及 miR-144 在细胞中的表达水平。

1.4 CCK-8 实验检测过表达 DNCJ3-AS1 或 miR-144 对 MCF-7 细胞增殖和化疗敏感性的影响

使用转染后处于对数生长期的 MCF-7 细胞系进行消化重悬, 以 200 个/孔的密度接种于 96 孔板中进行培养, 测定 0、24、48、72、96 h 等几个时间点各组细胞在 450nm 波长下的光密度(D)值, 以 D 值代表细胞增殖水平。

化疗敏感性实验采用改进的 CCK-8 实验进行测定, 每孔接种 2.0×10^4 个细胞, 待 96 孔板中细胞汇合度达 90%~100% 时按对数梯度质量浓度 (10^{-3} 、 10^{-2} 、 10^{-1} 、 10^0 、 10^1 、 10^2 ng/ μ l) 加入化疗药物顺铂, 检测 0、24、48、72、96 h 等几个时间点各组细胞在 450 nm 波长下的 D 值。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析, 所有实验独立重复 3 次。呈正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计

数资料以百分比表示, 组间比较采用卡方检验进行分析, 使用 Kaplan-Meier 法绘制不同组间 BC 患者生存曲线, 采用 Log-rank 法分析不同组间 BC 患者生存差异。所有检验均采用双侧检验, α 取 0.05, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DNAJC3-AS1 在 BC 组织中呈高表达

qPCR 检测了 196 对 BC 组织及配对的癌旁组织, 发现 DNAJC3-AS1 在癌组织中的相对表达量是对应癌旁组织的 5.50 倍 ($P < 0.01$, 图 1A)。分析 DNAJC3-AS1 表达量与 BC 患者生存随访资料之间的关系, 使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 结果(图 1B)显示, DNAJC3-AS1 低表达组中位生存时间为 71.0 个月, 高表达组为 61.2 个月, 组间总生存率(overall survival, OS) 差异有统计学意义, DNAJC3-AS1 高表达组 OS 明显低于 DNAJC3-AS1 低表达组 ($\chi^2 = 13.62$, $P < 0.01$)。

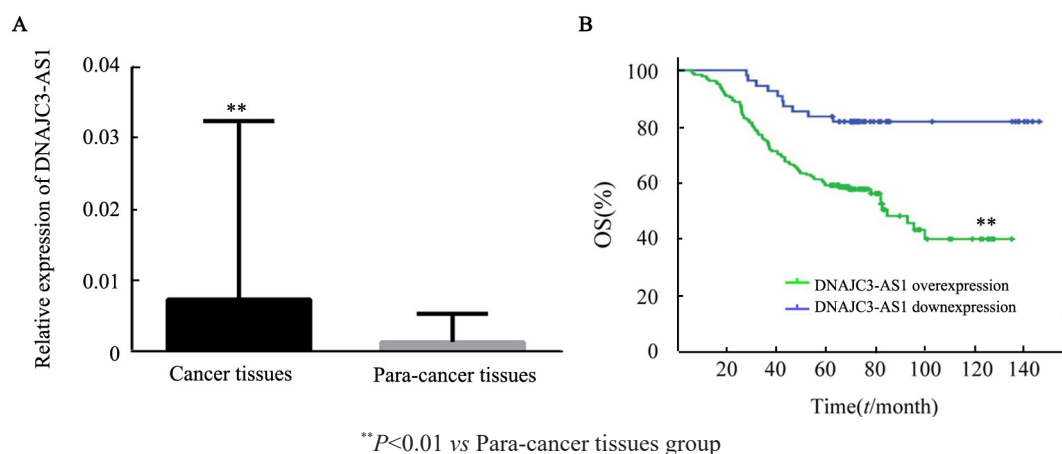


图1 DNAJC3-AS1 在 BC 组织中表达及其与患者预后的关系

Fig.1 Expression of DNAJC3-AS1 in BC tissues and its relationship with prognosis

2.2 DNAJC3 在 BC 组织中呈高表达

qPCR 检测了 196 对 BC 组织及配对癌旁组织, 发现 DNAJC 在癌组织中的相对表达量是对应癌旁组织的 4.12 倍 ($P < 0.01$, 图 2), 且 DNAJC3 的相对表达量与 DNAJC3-AS1 呈正相关 ($r = 0.451$, $P < 0.01$)。

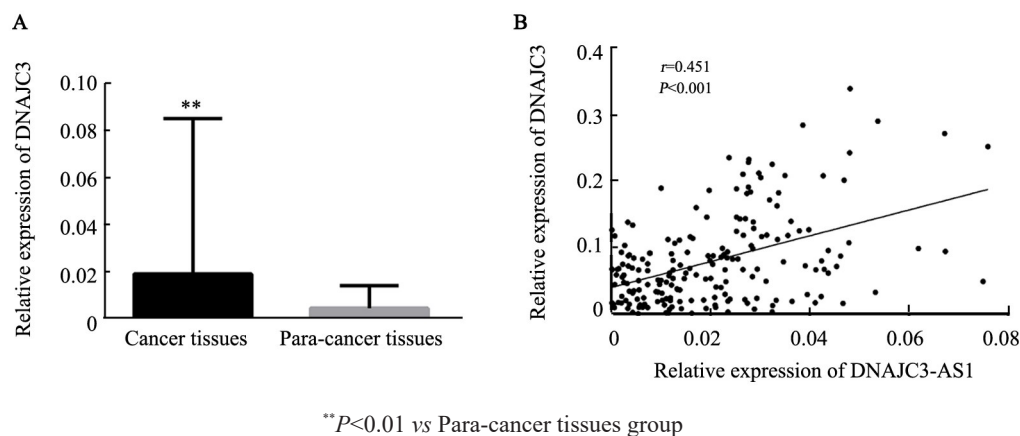
分析 DNAJC3 表达量与 BC 患者生存随访资料的关系, 结果(图 3)显示, DNAJC3 低表达组中位生存时间为 68.4 个月, 高表达组中位生存时间为 54.8 个月, 组间 OS 差异有统计学意义, DNAJC3 高表达组 OS 明显低于 DNAJC3 低表达组 ($\chi^2 = 12.78$, $P < 0.01$)。

2.3 miR-144 在 BC 组织中表达下调

qPCR 检测了在 196 对 BC 组织和配对癌旁组织, 发现 miR-144 癌组织中的表达量是对应癌旁正常组织的 3.59 倍 ($P < 0.01$, 图 4A), 且 DNAJC3-AS1 的相对表达量与 miR-144 呈负相关 ($r = -0.524$, $P < 0.01$, 图 4B)。

2.4 过表达 DNAJC3-AS1 促进 MCF-7 细胞增殖

qPCR 实验成功验证 DNAJC3-AS1 在 MCF-7 细胞中过表达 ($P < 0.01$, 图 5A)。CCK-8 法实验检测过表达组与对照组 MCF-7 细胞增殖情况, 结果显示, 第 2 至 4 天, 过表达组 MCF-7 细胞 D 值显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 5B), 表明过表达 DNAJC3-AS1 能够促进 MCF-7 细胞增殖。



A: Expression of DNAJC3 in BC tissues and para-cancer tissues detected by qPCR;
B: Correlation analysis between DNAJC3 and DNAJC3-AS1 expression levels

图2 DNAJC3在BC组织中呈高表达

Fig.2 DNAJC3 was highly expressed in BC tissues

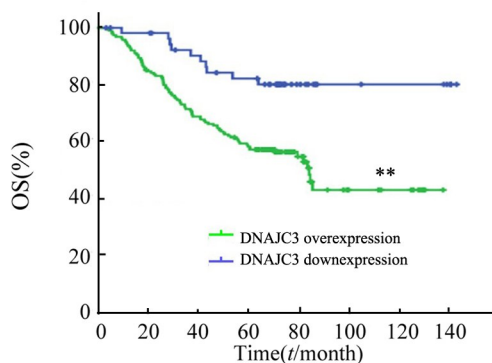


图3 DNAJC3高表达缩短BC患者生存期

Fig.3 DNAJC3 high expression shortened BC patients' OS

2.5 过表达DNAJC3-AS1降低MCF-7细胞对顺铂的敏感性

改进CCK-8法检测(图6)结果显示, $1 \times 10^{-1} \sim 1 \times 10^2$ ng/ μ l过表达组BC细胞D值显著高于对照组, 差异具有

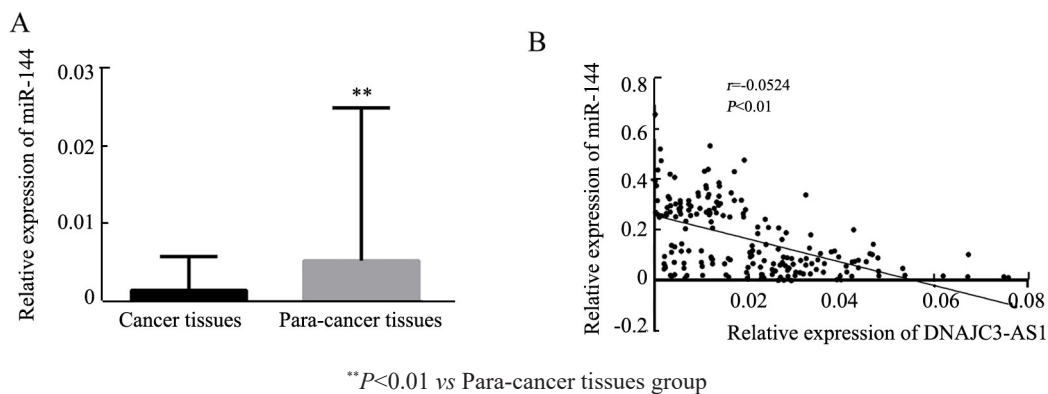
统计学意义, 表明过表达DNAJC3-AS1能降低MCF-7细胞对顺铂的敏感性。

2.6 miR-144靶向调控DNAJC3-AS1

通过生物信息学分析发现, DNAJC3-AS1序列上存在miR-144的结合位点(图7A、B), 通过荧光素酶报告实验发现(图7C), miR-144 mimic能显著降低DNAJC3-AS1野生质粒的荧光素酶活性($P < 0.05$), 但对DNAJC3-AS1突变质粒荧光素酶活性无明显影响($P > 0.05$)。表明DNAJC3-AS1和miR-144之间存在靶向作用关系。

2.7 过表达miR-144增加化疗药物敏感性

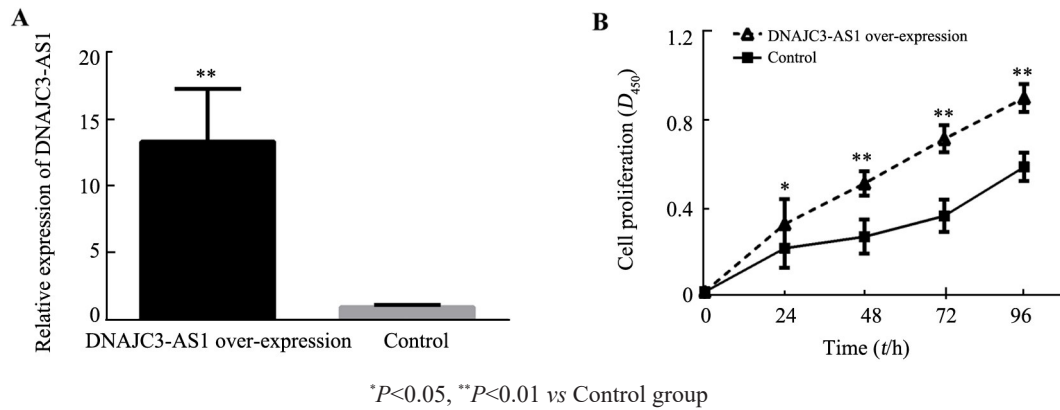
改进CCK-8法实验检测过表达组与对照组细胞在miR-144异常表达情况及对顺铂敏感性的影响, 结果(图8)显示, $1 \times 10^0 \sim 1 \times 10^2$ ng/ μ l过表达组MCF-7细胞的D值显著高于对照组, 两者差异具有统计学意义, 表明过表达miR-144能增加MCF-7细胞对顺铂的敏感性。



A: Expression of miR-144 in BC tissues and para-cancer tissues detected by qPCR;
B: Correlation analysis between miR-144 and DNAJC3-AS1 expression levels

图4 miR-144在BC组织中呈低表达

Fig.4 miR-144 was lowly expressed in BC tissues



A: DNCJ3-AS1 levels in MCF-7 cells significantly increased after transfection with DNCJ3-AS1 over-expression plasmid;
 B: CCK-8 test detected the effect of over-expressing DNCJ3-AS1 on MCF-7 cell proliferation

图5 过表达DNAJC3-AS1可促进MCF-7细胞增殖

Fig.5 Over-expression of DNAJC3-AS1 facilitated the proliferation of MCF-7 cells

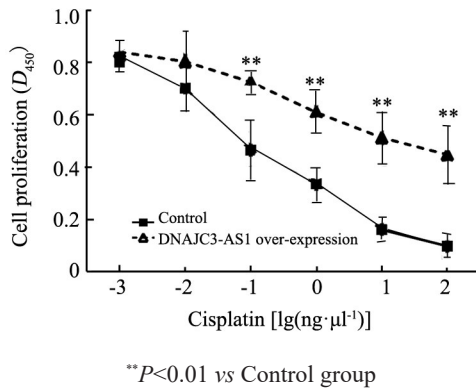
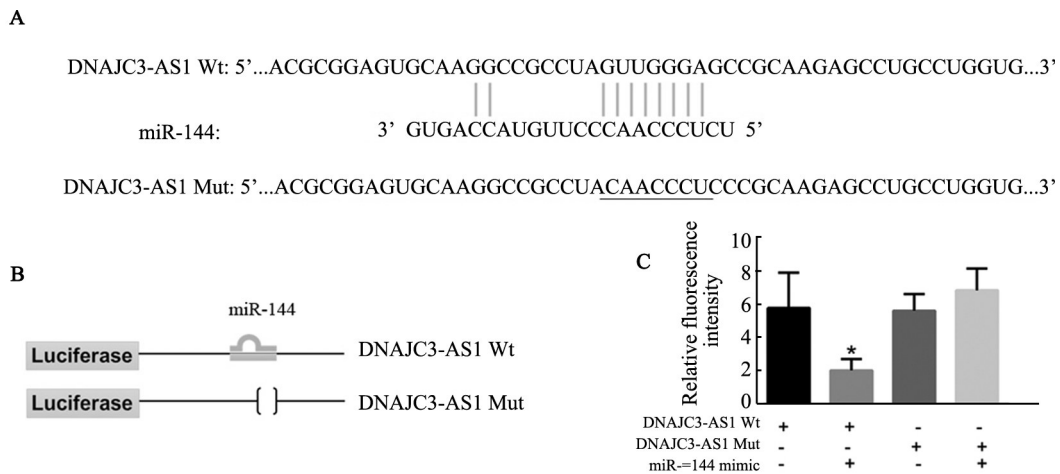


图6 过表达DNAJC3-AS1降低MCF-7细胞对顺铂的敏感性

Fig.6 Over-expression of DNAJC3-AS1 reduced the sensitivity of MCF-7 cells to cisplatin

3 讨论

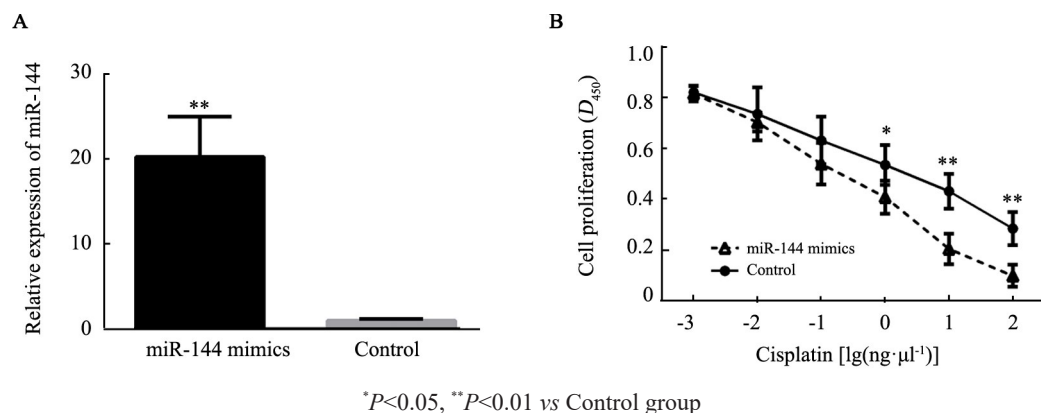
BC是女性常见的恶性肿瘤之一,给全世界女性健康带来了严重的威胁^[16]。BC主要危险因素为家族肿瘤史、吸烟、饮酒、雌激素、月经史等^[2]。虽然目前治疗手段有了长足进步,但仍有较高的复发和转移概率,且存在较大比例的化疗耐药情况^[17]。故寻找新的治疗靶点和发现新的耐药机制对BC的治疗和预后有相当意义。lncRNA在肿瘤化疗耐药中发挥重要调节作用,如FENDRR在骨肉瘤中通过下调ABCB1和ABCC1表达促进骨肉瘤细胞对多柔比星耐药^[9]; ZEB1-AS1在结直肠癌中可促进肿瘤细胞化疗耐药和不良预后^[18];FEZF1-AS1通过介导EMT抑制WNT信号通路促进非小细胞肺癌对化疗耐药^[19]。



A: miR-144 binding site on DNAJC3-AS1 sequence; B: miR-144 mimic can significantly reduce the luciferase activity of the DNAJC3-AS1 wild plasmid detected by luciferase report experiment

图7 miR-144靶向作用DNAJC3-AS1

Fig.7 miR-144 targeted DNAJC3-AS1



A: miR-144 levels in MCF-7 cells significantly increased after transfection with miR-144 mimics;
B: CCK-8 test detected the effect of overexpressing miR-144 on the sensitivity of MCF-7 cells to cisplatin

图8 过表达miR-144增加MCF-7细胞对顺铂的敏感性

Fig.8 Over-expression of miR-144 increased sensitivity of MCF-7 cells to cisplatin

LIANG等^[14]发现,DNAJC3-AS1在骨肉瘤中表达上调,且其高表达与DNAJC3成正相关,DNAJC3-AS1高表达与骨肉瘤患者不良预后相关,且过表达DNAJC3-AS1能够促进骨肉瘤细胞在体内外转移、侵袭能力。本研究通过检测BC患者肿瘤组织及对照组织,发现DNAJC3-AS1在BC中高表达,其高表达与DNAJC3的相对表达量成正相关,DNAJC3-AS1高表达与BC患者OS缩短相关,这与LIANG等在骨肉瘤中的研究相似,均能够通过上调在肿瘤中表达,进而缩短肿瘤患者生存期。本研究进一步实验分析发现,DNAJC3-AS1序列中存在一个miR-144的结合位点,两者存在靶向作用关系。化疗敏感性实验发现,过表达DNAJC3-AS1能够降低BC细胞对顺铂的敏感性,因此推测miR-144通过靶向结合DNAJC3-AS1提高BC细胞对顺铂的敏感性。在过表达miR-144后检测BC细胞对顺铂的敏感性,发现BC细胞对顺铂的敏感性增加,符合本研究的科学假设。miR-144在多种肿瘤中均发挥抑癌基因效应,能够通过多种机制影响不同肿瘤细胞株的致癌效应。miR-144在宫颈癌中表达下调,且能够抑制宫颈癌细胞系增殖、迁移和侵袭^[15]。另有研究^[20]报道,miR-144-3p能够抑制NFE2L2的表达,进而降低宫颈癌细胞的增殖和转移。GUPTA等^[21]研究发现,miR-144/199靶向间质多能蛋白聚糖(versican)通过下调FAK/STAT3信号抑制多发性骨髓瘤,表明miR-144在多发性骨髓瘤中亦能够通过影响FAK/STAT3信号通路,进而发挥抑癌基因的作用。JIANG等^[22]研究发现,miR-144靶向APP通过磷酸化的细胞外信号调节p-ERK/c-Myc/MMP2途径调控AML1/ETO融合蛋白阳性的白血病细胞迁移,也即说明miR-144能够影响白血病细胞的迁移,发挥类似“抑癌基因”的作用。MA等^[23]研究发现,长链非编码RNA LINC00466通过miR-144调控

HOXA10轴在肺腺癌中的促瘤活性,也即miR-144在肺腺癌中亦发挥抑癌基因作用。SHABANI等^[24]研究发现,miR-144、miR-34a等miRNA在甲状腺髓样癌患者血浆中表达下调,进而导致甲状腺癌的发生和发展。以上研究表明,miR-144在宫颈癌中发挥抑癌基因的作用,这与本研究在BC中的结果相符。因此推测,过表达miR-144能够通过靶向DNAJC3-AS1提高BC细胞对顺铂敏感性,发挥其抑癌基因效应。

综上所述,DNAJC3-AS1在BC中表达上调,其高表达与其宿主基因DNAJC3表达成正相关,miR-144通过靶向结合DNAJC3-AS1促进MCF-7细胞对顺铂耐药。本研究为改善临床上BC化疗耐药提供了新的科学依据。

[参考文献]

- [1] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [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] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019,41(1):19-28. DOI: 10.3760/cnna.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
- [4] ZHENG R S, ZENG H M, ZHANG S W, et al. Lung cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. Thorac Cancer, 2014, 5(4): 330-336. DOI:10.1111/1759-7714.12098.
- [5] 陈双双, 于正洪. 长链非编码RNAs在乳腺癌中的表达及其功能[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(10): 943-947.
- [6] KWOK Z H, ROCHE V, CHEW X H, et al. A non-canonical tumor suppressive role for the long non-coding RNA MALAT1 in colon and breast cancers[J]. Int J Cancer, 2018, 143(3): 668-678. DOI:

- 10.1002/jjc.31386.
- [7] MARTÍN-SÁNCHEZ J C, LUNET N, GONZÁLEZ-MARRÓN A, et al. Projections in breast and lung cancer mortality among women: A Bayesian analysis of 52 countries worldwide[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(15): 4436-4442. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-0187.
- [8] ZHANG Z, SUN L W, ZHANG Y X, et al. Long non-coding RNA FEZF1-AS1 promotes breast cancer stemness and tumorigenesis via targeting miR-30a/Nanog axis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11): 8630-8638. DOI:10.1002/jcp.26611.
- [9] KUN-PENG Z, XIAO-LONG M, CHUN-LIN Z. LncRNA FEN-DRR sensitizes doxorubicin-resistance of osteosarcoma cells through down-regulating ABCB1 and ABCC1[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 71881-71893. DOI:10.18632/oncotarget.17985.
- [10] SHEN C, CHENG Y M, WANG C. LncRNA PVT1 epigenetically silences miR-195 and modulates EMT and chemoresistance in cervical cancer cells[J]. *J Drug Target*, 2017, 25(7): 637-644. DOI: 10.1080/1061186x.2017.1307379.
- [11] ZHANG G Y, AN X K, ZHAO H Y, et al. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 promotes cell proliferation and invasion via regulating miR-17-5p in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 594-599[2019-08-16]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332217363540?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.biopha.2017.12.080.
- [12] WANG Y H, LIU Y H, JI Y J, et al. Upregulation of long non-coding RNA HNF1A-AS1 is associated with poor prognosis in urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(8): 2261-2265.
- [13] LIU H T, LIU S, LIU L, et al. EGR1-mediated transcription of lncRNA-HNF1A-AS1 promotes cell cycle progression in gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(20): 5877-5890. DOI: 10.1158/0008-5472.can-18-1011.
- [14] LIANG R D, LIU Z Z, CHEN Z X, et al. Long noncoding RNA DNAJC3-AS1 promotes osteosarcoma progression via its sense-cognate gene DNAJC3[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(2): 761-772. DOI: 10.1002/cam4.1955.
- [15] 古力米热·布然江, 热孜亚·库尔班, 艾力克木·阿不都玩克, 等. miR-144 对宫颈癌细胞功能的影响及其与临床病理因素的关系研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(1): 10-12. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2019.01.004.
- [16] 韩翰, 周慧, 孙玮璐, 等. 敲低 TRAIL-DR5 抑制辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)诱导的 MCF-7 乳腺癌细胞自噬[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(11): 1504-1510. DOI:10.13423/j.cnki.cjcmi.008481.
- [17] 管小青, 吴骥, 顾书成, 等. 宿迁地区 684 例 65 岁以上乳腺癌患者的临床病理特征[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(22): 5454-5457.
- [18] FU J N, CUI Y Y. Long noncoding RNA ZEB1-AS1 expression predicts progression and poor prognosis of colorectal cancer[J/OL]. *Int J Biol Markers*, 2017, 32(4): e428-e433[2019-08-16]. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.5301/ijbm.5000303?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed. DOI: 10.5301/ijbm.5000303.
- [19] HE R, ZHANG F H, SHEN N. LncRNA FEZF1-AS1 enhances epithelial-mesenchymal transition (EMT) through suppressing E-cadherin and regulating WNT pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J/OL]. *Biomedecine Pharmacother*, 2017, 95: 331-338 [2019-08-17]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322\(17\)31609-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322(17)31609-8). DOI:10.1016/j.biopha.2017.08.057.
- [20] 王志景, 马丽丽, 王慧, 等. miR-144-3p 抑制 NFE2L2 的表达降低宫颈癌细胞的增殖和迁移[J]. *重庆医学*, 2019, 48(5): 738-741.
- [21] GUPTA N, KUMAR R, SETH T, et al. Targeting of stromal versican by miR-144/199 inhibits multiple myeloma by downregulating FAK/STAT3 signalling[J]. *RNA Biol*, 2020, 17(1): 98-111. DOI: 10.1080/15476286.2019.1669405.
- [22] JIANG L, MENG W, YU G P, et al. MicroRNA-144 targets APP to regulate AML1/ETO⁺ leukemia cell migration via the p-ERK/c-Myc/MMP-2 pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 2034-2042. DOI: 10.3892/ol.2019.10477.
- [23] MA T G, HU Y B, GUO Y X, et al. Tumor-promoting activity of long noncoding RNA LINC00466 in lung adenocarcinoma via miR-144-regulated HOXA10 axis[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(11): 2154-2170. DOI:10.1016/j.ajpath.2019.06.014.
- [24] SHABANI N, SHEIKHOLESLAMI S, PARYAN M, et al. An investigation on the expression of miRNAs including miR-144 and miR-34a in plasma samples of RET-positive and RET-negative medullary thyroid carcinoma patients[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 1366-1373. DOI:10.1002/jcp.29055.

[收稿日期] 2019-10-30

[修回日期] 2020-01-16

[本文编辑] 黄静怡