doi:10.11659/jjssx.09E018059

·基础研究·

miRNA Let-7 与乳腺癌预后的相关性分析

耿 淼,潘静坤,罗 芸,田 磊,王建华 (解放军总医院第二医学中心老年医学研究所,北京 100853)

[摘 要] **目的** 探讨 Let-7 家族各成员与乳腺癌患者预后相关性,寻找更有效的乳腺癌防治分子靶标。**方法** 利用 Kaplan-Meier plotter 在线数据库分析 Let-7 家族各成员(Let-7a、7b、7c、7d、7e、7f、7g、7i、miR-98、miR-202)表达与乳腺癌患者总生存期(OS)及临床病理参数的相关性,并得出相应的危险比(*HR*)、95% 置信区间(*CI*)和 *P* 值。**结果** Let-7a、Let-7b、Let-7c、Let-7e、Let-7f、Let-7g、miR-98 高表达或 miR-202 低表达的患者有较好的 OS($P<0.05$);病理特征分析显示,Let-7a、Let-7b、Let-7f、Let-7g、miR-98、miR-202 的表达与疾病临床分期存在相关性($P<0.05$)。Let-7a、Let-7b、Let-7c、Let-7e、Let-7f、Let-7g、miR-98 和 miR-202 与淋巴结表达存在相关性($P<0.05$);三阴乳腺癌患者 OS 则与 Let-7b、Let-7c、Let-7g、miR-202 表达显著相关($P<0.05$)。**结论** Let-7 与乳腺癌患者 OS 显著相关,各成员在乳腺癌中的预后判断中具有不同的价值,其中 Let-7b、Let-7g、miR-202 在不同临床参数及三阴乳腺癌中都显示出与预后密切相关,更有望成为乳腺癌防治靶标。

[关键词] 乳腺癌;Let-7;预后;靶向治疗;miRNA;分子靶标

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-09-20

Prognostic values of expression of Let-7 family in breast cancer

GENG miao, PAN Jing-kun, LUO Yun, TIAN Lei, WANG Jian-hua (Institute of Geriatrics, Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To explore the expression of miRLet-7 family members in breast cancer and its correlation with overall survivals (OS), and to find more effective molecular targets for breast cancer prevention and treatment. **Methods** Kaplan-Meier (KM) plotter online database was used to analyze the correlation among the expression of Let-7 family members (Let-7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7i, miR-98, miR-202) correlated with overall survival (OS) and the prognosis and clinical pathological parameters of breast cancer patients, and Hazard ratio(*HR*),95% confidence interval (*CI*),and *P* value were determined. **Results** The study showed that the high expression level of Let-7a, Let-7b, Let-7c, Let-7e, Let-7f, Let-7g, miR-98 and the low expression level of miR-202 was associated with better OS for breast cancer patients ($P<0.05$). We further assessed the prognostic value of Let-7 in different subtypes and clinical stage. The expression of Let-7a, Let-7b, Let-7f, Let-7g, miR-98, miR-202 was related to clinical stage ($P<0.05$). Let-7a, Let-7b, Let-7c, Let-7e, Let-7f, Let-7g, miR-98 and miR-202 was related to lymph node status($P<0.05$). In triple-negative breast cancers (TNBC),with breast cancer subtype,the expression of Let-7b,Let-7c,Let-7g and miR-202 was significantly correlated to overall survival($P<0.05$). **Conclusion** The Let-7 is significantly correlated with OS in breast cancer patients. The results suggested that members of the Let-7 have different values in predicting the prognosis of breast cancer. Among them, Let-7b, Let-7g and miR-202 are closely related with clinical stage and TNBC, and might promote development of Let-7 as targeted inhibitors for the treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer;Let-7;prognosis;target therapy;miRNA;molecular targets

乳腺癌是妇女群体中最常见的恶性肿瘤,近年来乳腺癌发病率快速上升,每年全球新发病例约为 150 万[1]。随着医学的发展,乳腺癌的预测和治疗已取得了很多成果,提高了治疗率,但每年女性癌症患者中仍有 15% 死于乳腺癌,严重威胁女性的健康与生命[2]。发现更有效的诊断和治疗的分子靶标,特别是和预后相关的靶标是乳腺癌防治的关键。

miRNA 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链RNA分子,调控基因转录和表达,在细胞和器官发育中起重要作用。miRNA 在多种肿瘤组织样本中均有表达,参与肿瘤生长、转移和血管诱导形成等过程,已成为肿瘤诊断和治疗的新手段[3]。Let-7 是第二个在线虫中被发现的 miRNA,在人类中,已有 10 个成员[Let-7a、7b、7c、7d、7e(1-2)、7g、7i、miR-98、miR-202]被鉴定,其主要的生理功能是参与基因调控细胞黏附及肌组织构建。有肿瘤研究显示 Let-7表达异常与胃癌、肺癌及乳腺癌等多种肿瘤的发生和预后有直接的关系,已成为肿瘤治疗及预后评估的一个重要靶标[4]。在乳腺癌患者中已证实存在 Let-7 表达异常,其参与了肿瘤细胞的侵袭和转移等生物

[基金项目] 国家重点研发计划课题(2016YFC1303603)

功能[5-6]。因此,通过进一步的分析和探讨 Let-7 各成员与乳腺癌生存期的相关性,有望为乳腺癌的防治和预后评估提供新思路。Kaplan-Meier plotter(KM-plotter)数据库主要用于基因表达和生存期相关性分析,迄今为止数据库可用于乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌的 mRNA 表达和乳腺癌 miRNA 的预后分析。本研究利用该数据库对 Let-7 的家族成员与乳腺癌的预后进行分析,为乳腺癌高危人群提供更有效的预测和防治分子靶标。

1 材料与方法

本研究利用 KM-plotter 在线数据库分析 Let-7 家族成员的表达与总生存期(overall survival, OS)的相关性。患者数据来源于国际乳腺癌协会的分子分类数据库(Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium, METABRIC),包括 1 262 例乳腺癌患者 miRNA 表达与 OS 的相关性。该数据库临床资料包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2(human epider-mal groun facter, HER-2)状态、淋巴结状态、分化程度、亚型等资料。我们参照以往的分析方法将 11 个 Let-7 家族独立成员输入数据库(http://kmplot.com/analysis/index.php?p=service&cancer=breast_mirna)中,分别对每个成员的表达和预后进行在线分析[7]。根据 Let-7 家族成员基因表达水平高于或低于中位数,分为高表达和低表达,并得出相应的危险比(hazard ratio,*HR*)、95% 置信区间(*CI*)和 *P* 值。*P* <0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Let-7 家族表达与乳腺癌患者的预后分析

经 KM-Plotter 在线数据库对 Let-7 各成员分析发现,Let-7a、Let-7b、Let-7c、Let-7e、Let-7f、Let-7g、miR-98、miR-202 的表达与 OS 存在相关性(*P* <0.05),其中 Let-7a、Let-7b、Let-7c、Let-7e、Let-7f、Let-7g、miR-98 的高表达与患者较好的 OS 密切相关,而 miR-202 的低表达与患者有较好的 OS 相关。Let-7d、Let-7i 的表达与患者的 OS 不相关(图 1)。

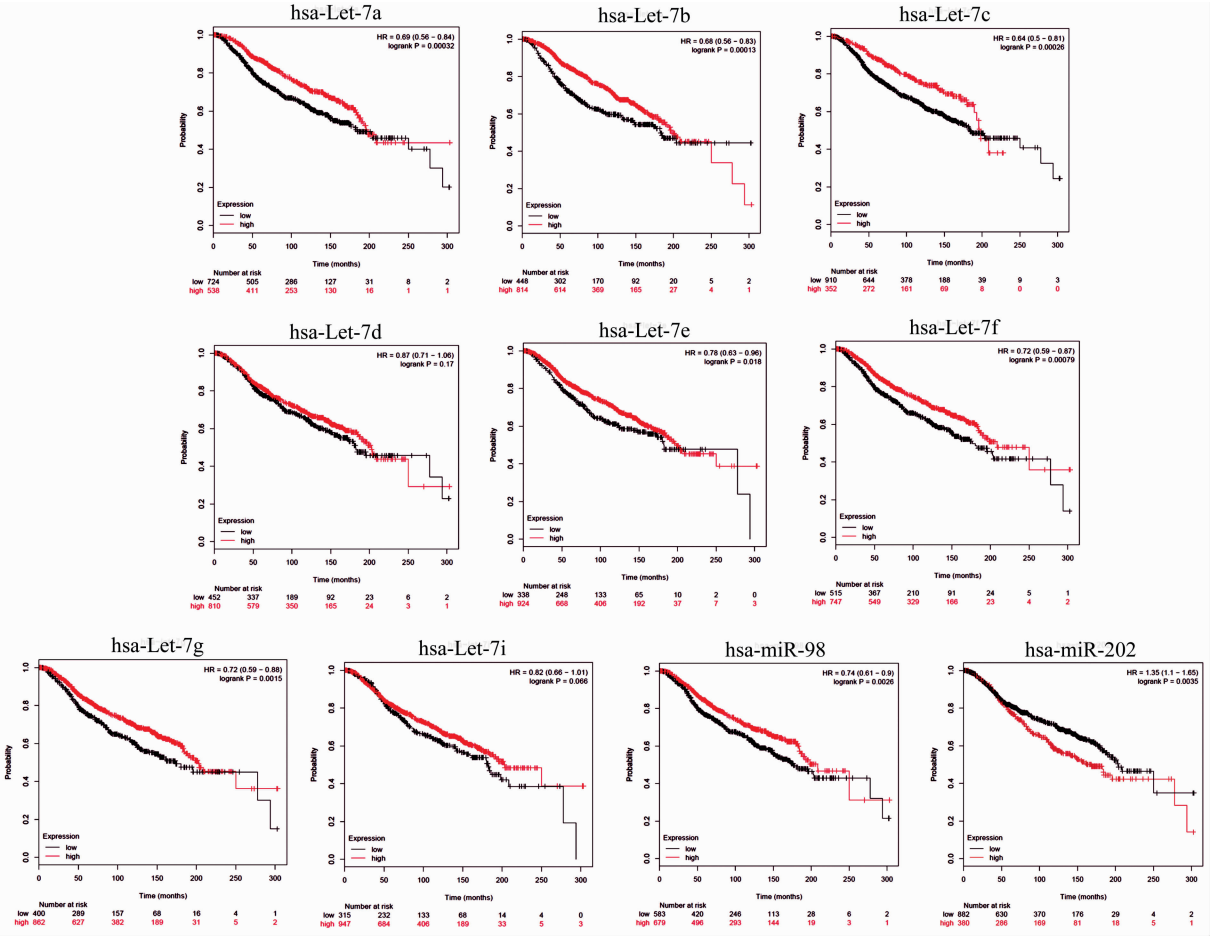


图 1 Let-7 各成员表达与乳腺癌患者生存时间曲线图

2.2 Let-7 表达与乳腺癌患者临床分期的相关性

采用 KM-plotter 在线数据库对 Let-7 各成员与不同临床分期的 OS 进行分析,结果显示 Let-7a、Let-7b、Let-7f、Let-7g、miR-98、miR-202 的表达与临床分期显著相关($P<0.05$),见表 1。

表 1 Let-7 各成员表达与临床病理分期相关性

基因	临床分期	*HR*	95% *CI*	*P*
Let-7a	Ⅰ	2.09	0.60~7.29	0.24
	Ⅱ	0.66	0.46~0.93	0.019
	Ⅲ	0.63	0.45~0.87	0.004 4
Let-7b	Ⅰ	1.45	0.58~3.65	0.43
	Ⅱ	0.64	0.44~0.92	0.015
	Ⅲ	0.77	0.59~0.99	0.042
Let-7c	Ⅰ	0.36	0.12~1.07	0.054
	Ⅱ	0.79	0.56~1.12	0.19
	Ⅲ	0.81	0.63~1.05	0.11
Let-7d	Ⅰ	0.60	0.20~1.79	0.35
	Ⅱ	0.83	0.58~1.18	0.29
	Ⅲ	0.86	0.65~1.14	0.30
Let-7e	Ⅰ	1.50	0.60~3.72	0.38
	Ⅱ	0.75	0.52~1.07	0.11
	Ⅲ	0.82	0.62~1.08	0.16
Let-7f	Ⅰ	5.63	0.75~42.15	0.057
	Ⅱ	0.68	0.47~0.98	0.037
	Ⅲ	0.74	0.57~0.98	0.032
Let-7g	Ⅰ	0.43	0.13~1.49	0.17
	Ⅱ	0.69	0.49~0.98	0.04
	Ⅲ	0.72	0.56~0.94	0.013
Let-7i	Ⅰ	0.42	0.17~1.03	0.052
	Ⅱ	0.75	0.53~1.07	0.11
	Ⅲ	0.83	0.63~1.09	0.18
miR-98	Ⅰ	0.59	0.22~1.53	0.27
	Ⅱ	0.69	0.48~0.99	0.042
	Ⅲ	0.73	0.56~0.95	0.018
miR-202	Ⅰ	6.44	0.85~48.65	0.038
	Ⅱ	1.30	0.92~1.84	0.14
	Ⅲ	1.48	1.14~1.92	0.002 9

2.3 Let-7 表达与患者淋巴结表达的相关性

采用 KM-Plotter 在线数据库分别进行 Let-7 各成员在淋巴结阳性与阴性的乳腺癌患者 OS 分析,结果显示 Let-7a、Let-7b、Let-7c、Let-7e、Let-7f、Let-7g、miR-98、miR-202 与淋巴结阳性患者 OS 存在显著相关性($P<0.05$),Let-7c、Let-7i 与淋巴结阴性患者 OS 显著相关($P<0.05$),见表 2。

表 2 Let-7 各成员表达与乳腺癌患者淋巴结表达相关性

基因	淋巴结	*HR*	95% *CI*	*P*
Let-7a	阳性	0.67	0.51~0.87	0.003 3
	阴性	0.74	0.51~1.07	0.11
Let-7b	阳性	0.63	0.47~0.83	0.001
	阴性	0.78	0.57~1.07	0.12
Let-7c	阳性	0.70	0.54~0.9	0.005 6
	阴性	0.63	0.44~0.9	0.011
Let-7d	阳性	0.86	0.66~1.12	0.26
	阴性	1.39	0.98~1.96	0.062
Let-7e	阳性	0.65	0.50~0.85	0.001 7
	阴性	1.33	0.96~1.85	0.088
Let-7f	阳性	0.68	0.52~0.89	0.005 5
	阴性	0.75	0.55~1.02	0.064
Let-7g	阳性	0.67	0.52~0.87	0.002 2
	阴性	0.75	0.55~1.03	0.079
Let-7i	阳性	0.87	0.64~1.18	0.36
	阴性	0.68	0.49~0.93	0.017
miR-98	阳性	0.67	0.52~0.87	0.002 2
	阴性	1.20	0.88~1.64	0.25
miR-202	阳性	1.45	1.12~1.88	0.004 7
	阴性	1.30	1.12~1.89	0.12

2.4 Let-7 表达与三阴乳腺癌(triple-negative breast cancer,TNBC)的相关性

采用 KM-Plotter 在线数据库分析 Let-7 各成员与 TNBC 分子类型的乳腺癌患者 OS 的相关性,结果显示在 TNBC 中 Let-7b、Let-7c、Let-7g、miR-202 的表达与患者的预后显著相关,可作为预后评价的靶标(表 3)。

表 3 Let-7 各成员表达与 TNBC 预后相关性

基因	*HR*	95% *CI*	*P*
Let-7a	1.40	0.89~2.21	0.14
Let-7b	1.96	1.19~3.23	0.007 3
Let-7c	1.65	1.05~2.60	0.029
Let-7d	0.73	0.42~1.27	0.26
Let-7e	1.52	0.96~2.42	0.075
Let-7f	0.69	0.43~1.10	0.12
Let-7g	0.62	0.39~0.98	0.04
Let-7i	1.20	0.77~1.88	0.42
miR-98	0.71	0.45~1.11	0.13
miR-202	0.66	0.41~1.08	0.096

3 讨论

肿瘤研究中,无论是病因的基础研究,还是临床诊断和治疗研究,都是为了延长患者的生存时间,提高生存质量,使患者有一个好的预后。因此探索直接与肿

瘤预后相关的分子靶点,提高早期诊断的水平,针对不同病理类型和临床分期选择合理的治疗方案,是肿瘤治疗的最终目的。近年来,在 Let-7 与乳腺癌的研究中,已证实 Let-7 作为肿瘤抑制因子参与了乳腺癌的发生,Let-7 中的部分成员的缺失或低表达会导致乳腺细胞中促癌基因的高表达,刺激细胞增生引发肿瘤,同时部分成员表达水平直接影响了患者的预后[8]。因此,本研究利用 KM-plotter 数据库对 Let-7 的所有成员与患者 OS 进行相关性分析,同时引入了临床分期及淋巴结状态等临床参数,结果显示 Let-7 多个成员与乳腺癌的预后存在显著的相关性,但对于不同的分期及淋巴结状态,Let-7 各成员的表达与 OS 的相关性有差异,提示 Let-7 各成员是通过不同的作用分子和通路影响乳腺癌患者的预后。

3.1 抑制肿瘤细胞的增殖与迁移影响患者 OS

细胞的过度增殖与易迁移是肿瘤细胞的主要特征,有效抑制肿瘤细胞的过度增殖和迁移,是抑制肿瘤发展的关键。Let-7a 作为启动乳腺肿瘤细胞致瘤性和自我更新的关键因素,增加 Let-7a 的表达不仅阻止肿瘤细胞增殖和自我更新能力,而且还将高转移的肿瘤细胞转化为较低恶性的细胞[9]。Let-7b 在乳腺癌恶性患者中表达显著降低[10]。其在乳腺间质成纤维细胞的持续激活中发挥关键作用,Let-7b 缺陷以 IL-8 依赖的方式促进上皮间质细胞向癌细胞的转化,增强原位肿瘤生长[11]。Let-7g 在乳腺癌淋巴转移患者中表达显著少于没有淋巴转移患者,其可通过靶向 FOXC2,抑制乳腺癌细胞迁移[12-13]。miR-98 高表达能有效抑制乳腺癌细胞的增殖、存活、肿瘤生长、侵袭和血管生成[14]。miR-202 通过调节雌激素受体 α,抑制雌激素中的信号传导受体介导的乳腺癌细胞恶性生长,在与患者 OS 相关性研究中发现,血清中特异的高表达 miR-202 可作为预测患者的预后的独立高危因素[15]。本研究显示 Let-7a、Let-7b、Let-7g、miR-98 高表达及 miR-202 低表达对中末期及淋巴结阳性患者是保护因素,有较好的 OS,提示这些基因的表达水平可用于评价肿瘤进展及预后。

3.2 提高化疗药物敏感性影响患者 OS

化学治疗是肿瘤治疗中最常用最有效的治疗手段,但药物的耐药性往往导致治疗失败和生存率降低,有效提高机体对药物的敏感性逆转治疗过程中的耐药性是化疗的关键。随着 miRNA 的研究进展,发现多个 miRNA 参与了药物运输和代谢等多个环节,调控药物的敏感性。有研究显示,在 Let-7 家族中多个成员直接调节化疗药物的敏感性[16-20]。Let-7c 增加了他莫昔芬的抗癌作用,降低了肿瘤干细胞的比例,主要的作用机制是以雌激素受体依赖的方式诱导敏化细胞对抗化疗诱导的抑制[16]。Let-7e 也与化疗药物治疗的敏感性显著相关,在阿霉素耐药细胞株及化疗耐药乳腺癌组织中 Let-7e 均显著下调[17]。Let-7f 调控靶向芳香化酶基因 CYP19A1,改变乳腺癌肿瘤细胞的增殖及迁移的状态,是芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌的关键靶点[18]。Let-7g、Let-7i 通过 MAPK 信号通路参与调控抗癌药物阿霉素和维拉帕米的敏感性,在顺铂治疗食管癌中显示 Let-7g、Let-7i 能直接靶向耐药基因 ABCC10,提高药物敏感性[19]。miR-98 在顺铂耐药性细胞株表达显著降低,恢复其表达能有效提高药物的敏感性[20]。本研究结果显示 Let-7c、Let-7e、Let-7f、Let-7g、Let-7i、miR-98 的表达与乳腺癌的预后与疾病进程相关,提示这些基因表达不但可以作为乳腺癌预后的评价指标,同时可用于患者化疗药物选择的参照靶标。

3.3 TNBC 患者 OS 的影响

TNBC 是指雌激素受体、孕激素受体及人表皮生长因子受体 2 均为阴性的乳腺癌,与其他类型乳腺癌相比,TNBC 发病年龄轻、发率较高,易复发转移,5 年生存率低,寻找有效的分子靶点更为迫切。有研究已证实 Let-7 在 TNBC 的治疗中发挥着重要作用,能通过抑制细胞周期 D1/Akt1/Wnt1 通路发挥作用,提高 TNBC 对放射治疗的敏感性,调控 Let-7 的表达能改善 TNBC 一线治疗药物紫杉醇的敏感性,对抗临床耐药,Let-7d 能抑制体外培养的 TNBC 细胞的增殖,抑制肿瘤干细胞的自我更新能力[21-22]。本研究显示 Let-7b、Let-7c、Let-7g 的表达与 TNBC 患者的预后有显著相关性。Let-7b、Let-7c 参与肿瘤细胞的迁移,最新的研究报道 TNBC 患者血浆中 Let-7b、Let-7c 的表达显著升高,可作为 TNBC 潜在的治疗和诊断的分子靶点[5]。本研究中高表达 Let-7b、Let-7c TNBC 患者预后较差,进一步证明 Let-7b、Let-7c 可作为 TNBC 治疗分子靶点及预后的评价指标。Let-7g 低表达乳腺癌患者的 5 年生存率及无复发率均较差,在乳腺癌骨转移患者中 Let-7g 的表达与肿瘤转移的相关基因 FOXC2 的表达呈负相关,Let-7g 通过调控 FOXC2 基因可抑制乳腺癌细胞的迁移能力[13]。作者尚未发现有文献报道 Let-7g 在 TNBC 治疗中的直接贡献,但本研究中显示低表达 Let-7g 时 TNBC 患者预后较差,提示 Let-7g 可作为 TNBC 患者潜在的治疗和预后评价的分子靶点,但尚需进一步的实验验证。

本研究采用 KM-plotter 在线数据库评估了 Let-7 家族各成员在乳腺癌中的预后价值,结果显示 Let-7

多个成员参与调控乳腺癌的预后,其中 Let-7a、Let-7b、Let-7c、Let-7e、Let-7f、Let-7g、miR-98 的高表达患者有较好的预后,miR-202 的低表达患者则有较好的预后。在引入临床分期及淋巴状态等临床参数时,Let-7 各成员则显示出不同的判断价值,Let-7b、Let-7g、miR-202 表达在临床进程、淋巴结表达及 TNBC 中都与预后密切相关,更有望成为乳腺癌防治靶标。本研究结果提示各成员通过不同的信号通路相互作用发挥不同的功能,在应用中要根据患者的临床病理特征及评价目的,选取不同 Let-7 作为治疗及预后的评判靶标,但结果尚需临床大数据的进一步验证。

[参考文献]

[1] Siegel RL,Miller KD,Jemal A. Cancer statistics 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015,65(1):5 - 29. doi: 10.3322/caac. 21254.

[2] Chen W, Zheng R, Baade PD,et al. Cancer statistics in China 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115 - 132. doi: 10.3322/caac. 21338.

[3] Raisch J,Darfeuillemichaud A,Nguyen HT,et al. Role of microRNAs in the immune system, inflammation and cancer[J]. World J Gastroenterol,2013,19(20):2985 - 2996. doi: 10.3748/wjg. v19. i20. 2985.

[4] Chiu SC,Chung HY,Cho DY,et al. Therapeutic potential of microRNA let-7:tumor suppression or impeding normal stemness[J]. Cell Transplant,2014,23(4-5):459 - 469. doi: 10.3727/096368914X678418.

[5] Qattan A, Intabli H, Alkhayal W, et al. Robust expression of tumor suppressor miRNA's let-7 and miR-195 detected in plasma of Saudi female breast cancer patients[J]. BMC Cancer, 2017, 17 (1): 799. doi: 10.1186/s12885 - 017 - 3776 - 5.

[6] Sun H, Ding C, Zhang H,et al. Let7 miRNAs sensitize breast cancer stem cells to radiationinduced repression through inhibition of the cyclin D1/Akt1/Wnt1 signaling pathway[J]. Mol Med Rep,2016,14(4): 3285 - 3292. doi: 10.3892/mmr.2016.5656.

[7] Liu Y, Cui J, Tang YL,et al. Prognostic roles of mRNA expression of S100 in non-small-cell lung cancer[J]. Biomed Res Int, 2018 (21): 9815806. doi: 10.1155/2018/9815806.

[8] Thammaiah CK, Jayaram S. Role of let-7 family microRNA in breast cancer[J]. Noncoding RNA Res, 2016,1(1):77 - 82. doi: 10.1016/j. ncrna. 2016.10.003.

[9] Yu F,Yao H,Zhu P,et al. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells[J]. Cell,2007,131(6) : 1109 - 1123. doi: 10.1016/j. cell. 2007.10.054.

[10] Lagendijk M, Sadaatmand S, Koppert LB,et al. MicroRNA expression in pre-treatment plasma of patients with benign breast diseases and breast cancer[J]. Oncotarget, 2018,9(36): 24335 - 24346. doi: 10.18632/oncotarget.25262.

[11] Al-Harbi B, Hendrayani SF, Silva G,et al. Let-7b inhibits cancer-promoting effects of breast cancer-associated fibroblasts through IL-8 repression[J]. Oncotarget, 2018 ,9(25):17825 - 17838. doi: 10.18632/oncotarget.24895.

[12] Hu X, Guo J, Zheng L, et al. The heterochronic microRNA let-7 inhibits cell motility by regulating the genes in the actin cytoskeleton pathway in breast cancer[J]. Mol Cancer Res, 2013, 11(3):240 - 250. doi: 10.1158/1541 - 7786.

[13] Wang L, Li M, Zhou Y,et al. MicroRNA Let-7g directly targets forkhead box C2 (FOXC2) to modulate bone metastasis in breast cancer [J]. Open Med (Wars), 2017, 12(1):157 - 162. doi: 10.1515/med-2017 - 0023.

[14] Siragam V, Rutnam ZJ, Yang W, et al. MicroRNA miR-98 inhibits tumor angiogenesis and invasion by targeting activin receptor-like kinase-4 and matrix metalloproteinase-11 [J]. Oncotarget, 2012, 3(11):1370 - 1385. doi:10.18632/oncotarget.717.

[15] Joosse SA, Müller V, Steinbach B, et al. Circulating cell-free cancer-testis MAGE-A RNA, BORIS RNA, let-7b and miR-202 in the blood of patients with breast cancer and benign breast diseases[J]. Br J Cancer, 2014,111(5):909 - 917. doi: 10.1038/bjc.2014.360.

[16] Sun X, Xu C, Xiao G, et al. Breast cancer stem-like cells are sensitized to tamoxifen induction of self-renewal inhibition with enforced Let-7c dependent on Wnt blocking[J]. Int J Mol Med, 2018,41(4): 1967 - 1975. doi: 10.3892/ijmm.2018.3388.

[17] Lv J, Xia K, Xu P,et al. Biomed Pharmacother. miRNA expression patterns in chemoresistant breast cancer tissues[J]. Biomed Pharmacother,2014, 68(8): 935 - 942. doi: 10.1016/j. biopha. 2014.09.011.

[18] Shibahara Y, Miki Y, Onodera Y, et al. Aromatase inhibitor treatment of breast cancer cells increases the expression of let-7f, a microRNA targeting CYP19A1[J]. J Pathol, 2012,227(3):357 - 366. doi: 10.1002/path.4019.

[19] Wu K, Yang Y, Zhao J,et al. BAG3-mediated miRNA let-7g and let-7i inhibit proliferation and enhance apoptosis of human esophageal carcinoma cells by targeting the drug transporter ABCC10[J]. Cancer Lett, 2016,371(1):125 - 133. doi: 10.1016/j.canlet.2015.11.031.

[20] Xiang Q, Tang H, Yu J, et al. MicroRNA-98 sensitizes cisplatin -resistant human lung adenocarcinoma cells by up-regulation of HMGA2 [J]. Pharmazie, 2013,68(4):274 - 281. doi:10.1691/ph.2013.2759.

[21] Sun X, Qin S, Fan C,et al. Let-7: a regulator of the ERα signaling pathway in human breast tumors and breast cancer stem cells[J]. Oncol Rep, 2013,29(5):2079 - 2087. doi: 10.3892/or.2013.2330.

[22] Chiu HW, Lin HY, Tseng IJ,et al . OTUD7B upregulation predicts a poor response to paclitaxel in patients with triple-negative breast cancer [J]. Oncotarget, 2017,9(1):553 - 565. doi: 10.18632/oncotarget.23074.

(编辑:左艳芳)