肿瘤精准医学与转化研究

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003836

miR-145靶向ADAM17对裸鼠三阴性乳腺癌移植瘤生长的影响及机制

苗雅宁[1]，杨冠楠[1]，张雪鹏[1]，尚宏周[2]，胡宝山[1]，闫　莉[2]

（1.华北理工大学附属医院肿瘤外科，唐山　063000；2.华北理工大学材料科学与工程学院，唐山　063210）

【摘　要】目的：探讨miR-145的模拟类似物agomiR-145靶向解聚素-金属蛋白酶17（a disintegrin and metalloprotease 17，ADAM17）对裸鼠三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，TNBC）移植瘤生长的影响及其作用机制。**方法：**构建MDA-MB-231细胞裸鼠皮下移植瘤模型（n=30），将30只裸鼠随机分为agomiR组、agomiR-NC组和对照组，分别瘤内注射0.33 g/L的agomiR-NC、agomiR-145 100 μL和等量生理盐水。苏木精-伊红染色法（hematoxylin-eosin staining，HE）染色观察组织形态，实时荧光定量PCR（real-time polymerase chain reaction，RT-PCR）检测各瘤体组织miR-145、ADAM17及表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）的表达，免疫组化与蛋白免疫印迹法（Western blot）分析ADAM17、EGFR及p-EGFR蛋白表达。**结果：**agomiR组瘤体生长缓慢，明显小于对照组和agomiR-NC组（P<0.05）。HE结果显示对照组和agomiR-NC组肿瘤组织相较于agomiR组坏死和出血更为严重。RT-PCR结果表明agomiR组miR-145表达较agomiR-NC组和对照组明显上升（P<0.001）；agomiR组ADAM17 mRNA表达明显小于agomiR-NC组和对照组（P<0.05）；3组EGFR mRNA表达差异无统计学意义（P>0.05）。免疫组化和Western Blot结果均显示agomiR组ADAM17和EGFR的蛋白表达明显低于agomiR-NC组及对照组（P<0.05）。**结论：**miR-145通过靶向抑制ADAM17-EGFR的活性抑制裸鼠TNBC移植瘤的生长。

【关键词】微小核糖核酸-145；解聚素-金属蛋白酶17；三阴性乳腺癌；靶向治疗

【中图分类号】R737.9　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2025-01-16

Effect of miR-145 targeting ADAM17 on the growth of triple-negative breast cancer xenografts in nude mice and associated mechanism

Miao Yaning[1]，*Yang Guannan*[1]，*Zhang Xuepeng*[1]，*Shang Hongzhou*[2]，*Hu Baoshan*[1]，*Yan Li*[2]

（*1.Department of Surgical Oncology，The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology；2.School of Materials Science and Engineering，North China University of Science and Technology*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the effect of applying the analog of miR-145（agomiR-145）to target a disintegrin and metalloprotease 17（ADAM17）on the growth of triple-negative breast cancer（TNBC）xenograft tumors in nude mice and the underlying mechanism. ***Methods*：**A subcutaneous xenograft tumor model was established in nude mice with MDA-MB-231 cells（n=30）. The 30 nude mice were randomly divided into agomiR group，agomiR-NC group，and control group to receive intratumoral injection of 100 μL of agomiR-145（0.33 g/L），agomiR-NC（0.33 g/L），and normal saline，respectively. We examined tumor tissue morphology with HE staining；measured the expression of miR-145，ADAM17，and epidermal growth factor receptor（EGFR）in tumor tissues by real-time polymerase chain reaction（RT-PCR）；and determined the protein expression of ADAM17，EGFR，and p-EGFR in tumor tissues by immunohistochemistry and Western blot. ***Results*：**The tumor growth in the agomiR group was slow，with a significantly smaller tumor volume than those in the control group and the agomiR-NC group（P<0.05）. The results of HE staining showed more severe necrosis and hemorrhage within tumor tissues in the control group and the agomiR-NC group than in the agomiR group. RT-PCR results showed that the expression level of miR-145 in the agomiR group was significantly higher than those in the agomiR-NC and control groups（P<0.001）；the agomiR group had a significantly lower mRNA expression level of ADAM17 than the other two groups（P<0.05）；and there was no significant difference in EGFR mRNA expression between the three groups（P>0.05）. Immunohistochemistry and Western blot detected significantly lower protein expression levels of ADAM17 and EGFR in the agomiR group than in the agomiR-NC group and the control group（P<0.05）. ***Conclusion*：**AgomiR-145 inhibits the growth of

作者介绍：苗雅宁，Email：1602006547@qq.com，研究方向：乳腺癌的综合治疗。

通信作者：张雪鹏，Email：syzxp@sina.com。

基金项目：河北省自然科学基金资助项目（编号：H2020209193）；河北省政府资助临床医学优秀人才培养资助项目（编号：ZF2024196）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250417.1718.012（2025-04-18）

TNBC xenografts in nude mice by targeted suppression of ADAM17-EGFR activity.
【Key words】micro RNA-145; a disintegrin and metalloprotease 17; triple-negative breast cancer; targeted therapy

解聚素-金属蛋白酶17（a disintegrin and metalloprotease 17，ADAM17）是一种存在于细胞膜表面的可剪切活化多种跨膜蛋白及表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）配体的外侧结构域，通过激活EGFR及下游通路，促进肿瘤发生发展[1-3]。agomiR-145是miR-145的一种模拟类似物，其增加了胆固醇基团和硫代修饰，更适用于动物体内实验。课题组前期细胞学实验证实miR-145通过ADAM17-EGFR信号通路，可抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭[4-5]。为深入探讨ADAM17在乳腺癌发生发展中的作用，本研究利用三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，TNBC）裸鼠移植瘤模型，观察agomiR-145靶向ADAM17对裸鼠移植瘤生长的影响并探讨其作用机制，为乳腺癌靶向治疗提供更有价值的实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

人TNBC MDA-MB-231细胞购自中国科学院细胞库。SPF级4周雌性BALB/c-nu/nu裸鼠30只，16~20 g，购自北京华阜康生物科技有限公司，许可证号为SCXK（京）2019-0008。所有动物实验均经华北理工大学实验动物伦理委员会批准（批准编号：IACUC-2024-145）。胎牛血清购自以色列BI公司，青-链霉素、胰蛋白酶购自美国Gibco公司，逆转录试剂盒购于美国Thermo Fisher Scientific，实时荧光定量PCR（real-time polymerase chain reaction，RT-PCR）试剂盒购于庄盟国际生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 培养MDA-MB-231细胞构建裸鼠TNBC模型 在37 ℃、5% CO_2空气相条件下使用L-15完全培养基[含有10%胎牛血清（fetal bovine serum，FBS）及1%青-链霉素]培养细胞。无菌操作下，用磷酸盐缓冲液（phosphate-buffered saline，PBS）将MDA-MB-231细胞制成密度为4×10^7个/mL的细胞悬液，麻醉，每只0.25 mL注射至裸鼠左侧腋窝皮下，SPF环境中继续饲养。待肿瘤最大长径与最大横径为5 mm×5 mm后，裸鼠随机分为3组（n=10）：对照组、agomiR-NC组、agomiR-145组。agomiR-NC组和agomiR-145组每只裸鼠每次分别注射含0.33 g/L的agomiR-NC和agomiR-145药物100 μL，对照组注射等量生理盐水。肿瘤内多点注射给药，每4 d给药1次，共计5次，在首次给药后每4 d测量肿瘤的最大长径（a）和与其垂直的最大横径（b）。肿瘤体积计算公式：$VT(mm^3)=1/2\times ab^2$，按照每次肿瘤体积绘制生长曲线。末次给药4 d后脱颈法处死裸小鼠，完整剥离肿瘤组织，称瘤体质量计算体积并计算抑瘤率（inhibitory rate，IR），$IR(\%)=[(V_A-V_B)/V_A]\times100\%$，A表示对照组，B表示agomiR-NC组或agomiR-145组。

将瘤体组织分成2份，一份用4%多聚甲醛固定、包埋及切片，行苏木精-伊红染色法（hematoxylin-eosin staining，HE）染色以及免疫组化实验。另一份于液氮保存，待后续RT-PCR及Western blot实验使用。

1.2.2 HE染色 将固定好的组织脱水，石蜡包埋、切片，常规行HE染色，分别于100、200和400倍光学显微镜下观察瘤体组织的形态变化。

1.2.3 免疫组织化学染色分析各组ADAM17和EGFR的表达 将石蜡切片脱蜡至水，采用热抗原修复法，将组织切片放入柠檬酸（pH 6.0）抗原修复液置于微波炉20 min后室温自然冷却水洗，在3%H_2O_2中孵育15 min阻断内源性过氧化物酶，水洗，PBS洗涤3次，涂覆血清封闭后均匀滴加一抗（ADAM17、EGFR，1∶200）孵育2 h，PBS洗涤3次，滴加二抗（1∶500）室温孵育2 h。DAB显色，镜下观察直到目标区域呈现棕黄色为止，苏木素和返蓝液分别进行复染，吹干后，树脂封片。使用Image J软件在高倍视野（400×）镜下测量各组切片光密度值。

1.2.4 RT-PCR检测 RT-PCR对肿瘤组织中ADAM17和EGFR mRNA及miR-145表达量进行测定。按Total RNA提取试剂说明书提取肿瘤组织总RNA，测定总RNA的纯度和浓度符合实验要求后使用逆转录试剂盒合成cDNA，实时荧光定量PCR试剂盒进行PCR扩增反应，根据PCR的引物序列：β-肌动蛋白（Beta-actin，β-actin）上游引物5′-ATGATGATACGCGCGCTC-3′，下游引物5′-TCGATGGGGTACTTCAGGGT-3′；EGFR上游引物5′-CCCTCCTGAGCTCTCTGAGT-3′，下游引物5′-GTTTCCCCCTCTGGAGATGC-3′；ADAM17上游引物：5′-TTGGTAACGCCACCTGCACT-3′，下游引物：5′-AAAACTGCTCACATCGGGGG-3′；U6茎环引物：5′-AACGCTTCACGAATTTGCGTG-3′，上游引物：5′-GCTCGCTTCGGCAGCACA-3′，下游引物：5′-GAGGTATTCGCACCAGAGGA-3′；miR-145茎环引物：5′-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAGGGAT-3′，上游引物：5′-CCTCACGGTCCAGTTTTCCC-3′，下游引物：5′-CCATGACCTCAAGAACAGTATTTCC-3′。采用Real-time PCR法检测各组ADAM17、EGFR的mRNA表达情况，采用相对定量法（CT法）进行数据分析。ΔCt=Ct平均值（目的基因）-Ct平均值（内参）；ΔΔCt=ΔCt实验组-ΔCt空白对照组。

1.2.5 蛋白免疫印迹法（Western blot）检测 以β-actin作为内参，比较各组移植瘤组织中ADAM17、EGFR、磷酸化表皮

生长因子受体（phosphorylated epidermal growth factor receptor，p-EGFR）蛋白的表达量。先用PBS洗涤3组瘤体，滤干，称取100 mg剪成碎末。加入1 mL含有1%蛋白酶抑制剂的组织裂解液再进行研磨，12 000 r/min，4 ℃离心10 min，收集上清蛋白。BCA法测定蛋白浓度，据测定浓度计算配比，煮沸变性，采用SDS-PAGE凝胶快速制备试剂盒制8%分离胶。胶凝后进行蛋白上样电泳，90 V电泳至红色预染蛋白出现后调节电压到120 V继续电泳至观察溴酚蓝条带到达分离胶的下缘后电泳完成，采用电转印法将蛋白从凝胶上转移到PVDF膜上，TBST洗膜后5%脱脂牛奶封闭2 h，继续洗膜后孵育一抗（β-actin、ADAM17、EGFR、p-EGFR，1∶1 000）4 ℃过夜，TBST洗膜后二抗（IgG，1∶10 000）孵育1 h，再次洗膜后ECL显影。放入扫描仪中扫描出数据后将相片用图像软件Image J处理，得到实验数据的统计学分析结果。

1.3 统计学方法

利用SPSS 23.0统计软件进行数据统计学分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用单因素方差分析对各组肿瘤体积、miR-145表达量以及EGFR、ADAM17的mRNA和蛋白的表达量进行分析，检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 各组裸鼠移植瘤体积

根据各组瘤体的平均体积，绘制出肿瘤生长曲线（图1），可见agomiR组肿瘤生长缓慢。处死裸鼠后，agomiR组肿瘤的终体积（265.3±31.2）mm^3明显小于对照组（592.3±57.6）mm^3和agomiR-NC组（615.3±44.1）mm^3，差异有统计学意义（F=110.500，P<0.05）。

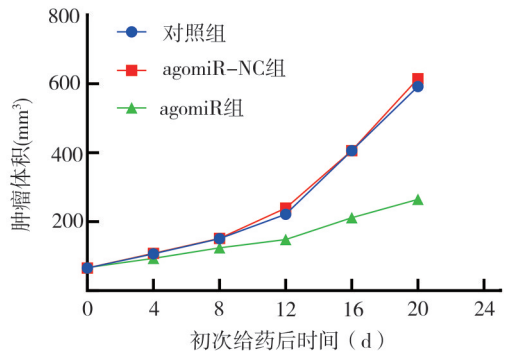


图1 移植瘤生长曲线

2.2 移植瘤组织形态学变化

HE染色后观察各组肿瘤组织，可见乳腺癌细胞呈条索状分布，间质与实质界限清楚，对照组和agomiR-NC组相较于agomiR组坏死和出血更为严重，见图2。

2.3 移植瘤组织免疫组化积分光密度（integrated optical density，IOD）值

ADAM17定位于胞膜及细胞质，阳性反应呈棕黄色染色反应。400×镜下观察，检测各组肿瘤组织IOD值，agomiR组（6.90±0.68）表达明显低于agomiR-NC组（35.28±4.33）和对照组（30.90±7.28），差异有统计学意义（F=29.079，P<0.05），见图3。

EGFR主要定位于细胞膜，活化后可内吞至胞内，阳性反应呈棕黄色染色反应（图4）。对照组、agomiR-NC组和agomiR组肿瘤组织的IOD值分别为29.32±0.57、26.65±3.10和9.17±0.53，agomiR组明显低于其他2组，差异有统计学意义（F=59.797，P<0.05）。

2.4 各组移植瘤miR-145的表达

RT-PCR结果表明agomiR组肿瘤组织中miR-145相对

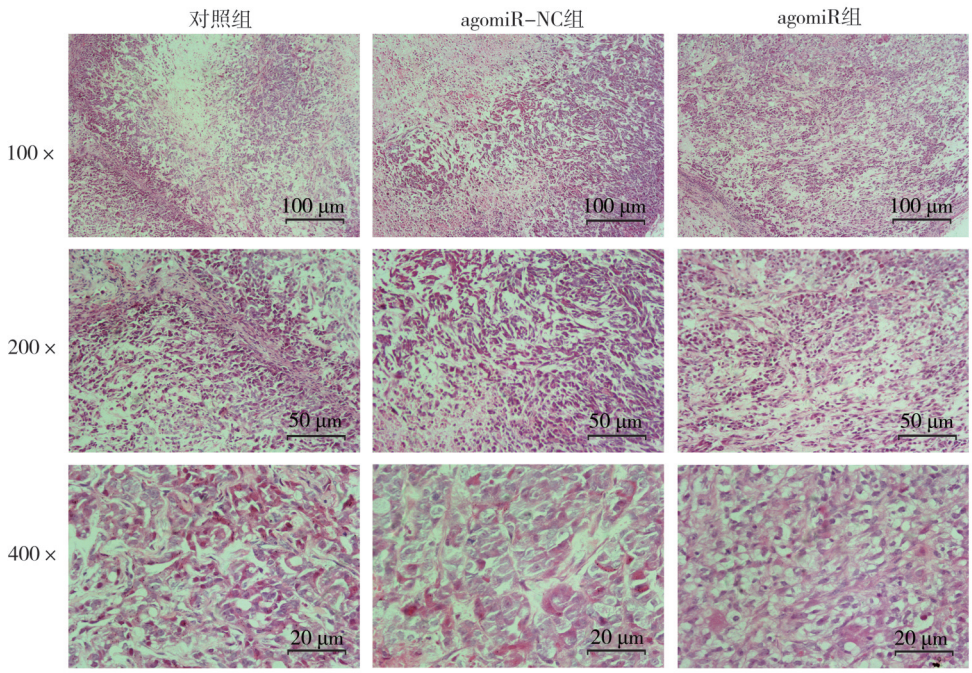


图2 各组移植瘤组织HE图

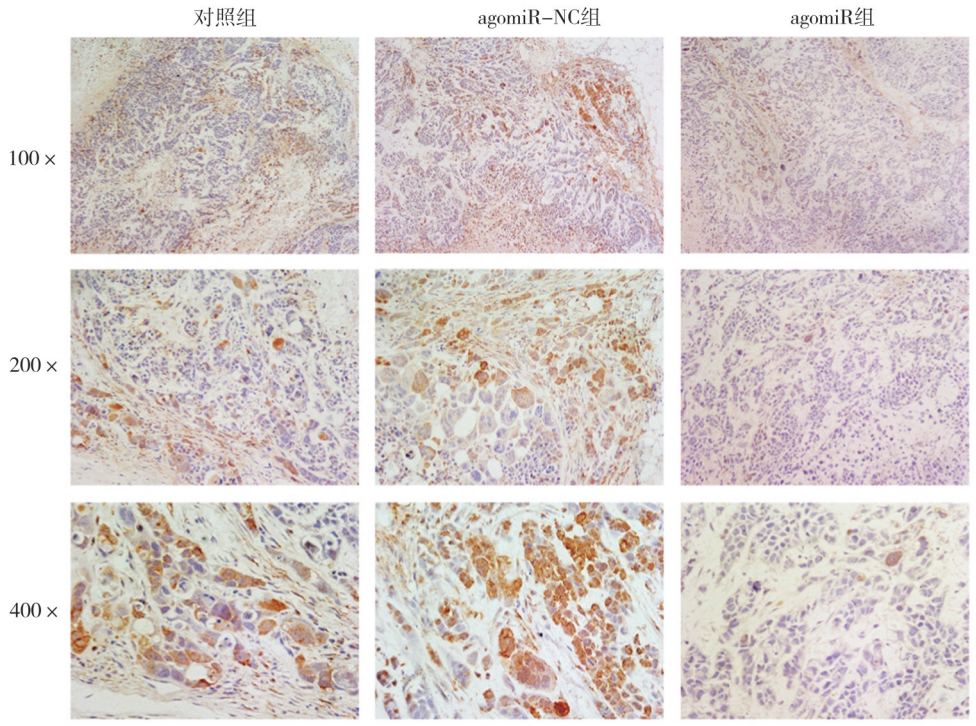


图3　组织化学染色法检测各组肿瘤组织ADAM17的表达

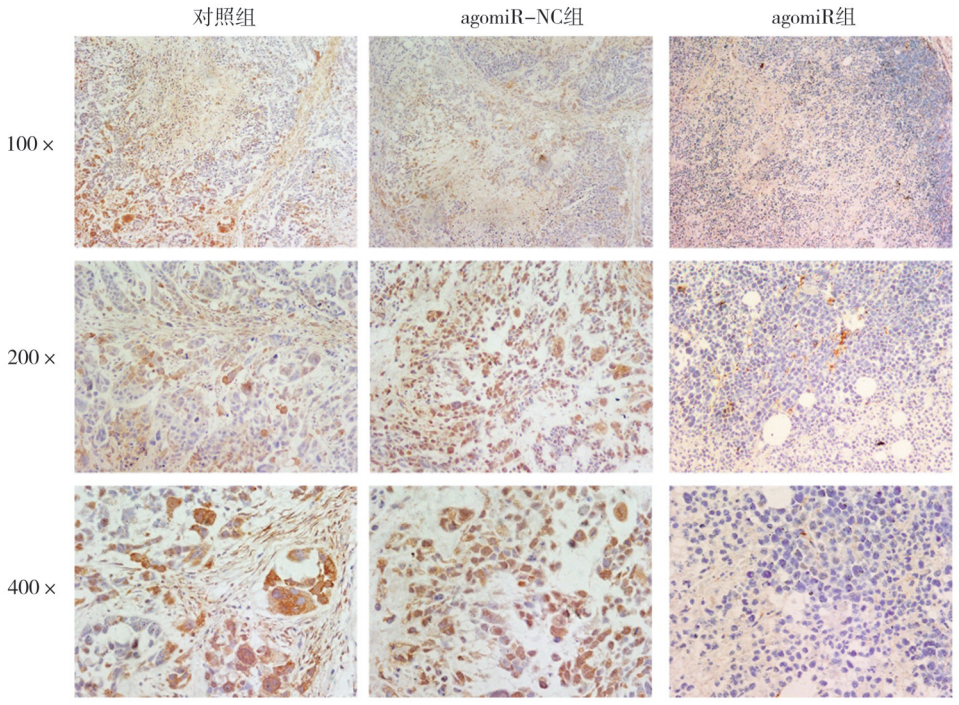


图4　免疫组织化学染色法检测各组肿瘤组织EGFR的表达

表达量（7.68 ± 1.87）较agomiR-NC组（1.33 ± 0.34）和对照组（1.00 ± 0.00）明显上升（F=35.171，P<0.001），见图5，表明瘤内注射agomiR-145可以有效升高miR-145表达。

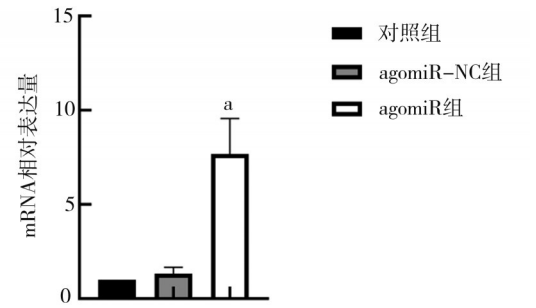
2.5　各组移植瘤ADAM17、EGFR mRNA的表达

以β-actin作为内参，比较各组移植瘤组织中ADAM17、EGFR mRNA的表达量。agomiR组ADAM17 mRNA相对表达量（0.43 ± 0.03）小于agomiR-NC组（1.04 ± 0.03）和对照组（1.00 ± 0.00），差异有统计学意义（F=658.870，P<0.05）。3组的EGFR mRNA相对表达量无明显差异（F=4.704，P>0.05），见图6。

2.6　各组移植瘤ADAM17、EGFR、p-EGFR蛋白表达水平

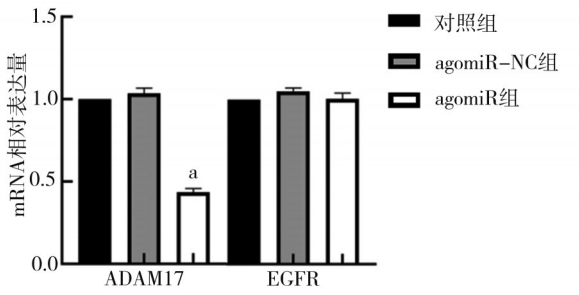
以β-actin作为内参，比较各组移植瘤组织中ADAM17、

EGFR、p-EGFR 蛋白的表达量。agomiR-NC 组和对照组之间差异无统计学意义（$P>0.05$），而实验组 agomiR 组的 ADAM17 蛋白相对表达量明显小于 agomiR-NC 组和对照组，差异有统计学意义（$F=31.073$，$P<0.05$），EGFR（$F=87.810$，$P<0.05$）蛋白相对含量在 agomiR 组也明显低于其他 2 组。agomiR 组移植瘤中 p-EGFR 的表达也明显低于 agomiR-NC 组和对照组（$F=28.412$，$P<0.05$）。见图 7、8。



注：a，与对照组和 agomiR-NC 组比较，$P<0.05$

图 5　各组肿瘤组织 mir-145 表达情况



注：a，与对照组和 agomiR-NC 组比较，$P<0.05$

图 6　各组肿瘤组织 ADAM17、EGFR 相对表达量

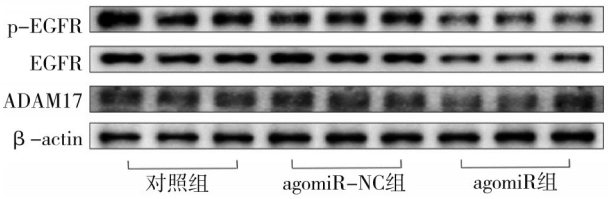
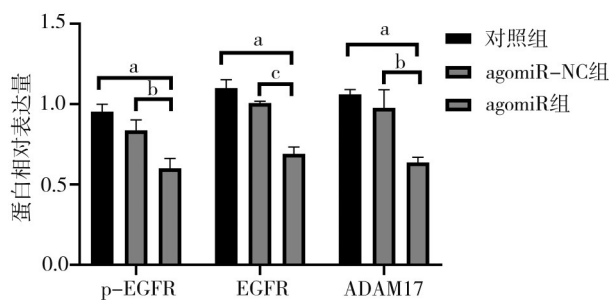


图 7　各组肿瘤组织 ADAM17、EGFR 蛋白的表达



注：a，与对照组比较，$P<0.001$；b，与 agomiR-NC 组比较，$P<0.01$；c，与 agomiR-NC 组比较，$P<0.001$

图 8　Western blot 定量结果

3　讨　论

TNBC 由于无雌、孕激素受体以及人表皮生长因子受体 2 表达，是最具侵袭性的乳腺癌亚型，具有易耐药、转移复发率高及预后差的特点[6-8]。因为无靶向治疗的靶点，手术、放疗和化疗仍是治疗 TNBC 的主要手段[9-11]。

miR-145 位于人类第 5 号染色体（5q32），其前体具有茎环结构，经剪切加工可形成 miR-145-3p 和 miR-145-5p 2 种片段。研究表明 miR-145 可以靶向抑制多种癌基因，从而抑制恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移[12-15]。有研究发现 miR-145 在乳腺癌组织的表达水平明显低于癌旁组织，且 miR-145-5p 的表达与乳腺癌细胞的转移能力负相关[16-17]。agomiR-145 为 miR-145 的一种模拟类似物，因其通过增加胆固醇基团和硫代修饰等方法增加了其在体内的稳定性，所以比 miR-145 mimic 更适用于动物实验。因此本研究使用 agomiR-145 对 TNBC 移植瘤进行瘤内注射，可有效提升 miR-145 的表达。

ADAM17 是 ADAM 家族成员之一，具有降解细胞基底膜及胞外基质的作用，还能影响组织重塑并参与肿瘤细胞的增殖、浸润和转移[2]。多项研究表明 miR-145/ADAM17 通路在多种肿瘤的发生发展中起着调控作用[18-19]。本课题组前期研究已证实利用 ADAM17-shRNA 调降乳腺癌 MCF-7 细胞的 ADAM17 表达，可抑制其增殖和侵袭能力；使用 miR-145 转染 MCF-7 细胞后，ADAM17 和 EGFR 的蛋白表达水平明显降低，并且 MCF-7 细胞的增殖和侵袭均受到抑制；利用 miR-145 inhibitor 转染 TNBC 细胞（MDA-MB-231）后，可以靶向激活 ADAM17/EGFR 通路，促进 MDA-MB-231 细胞的增殖、侵袭和迁移[5,20]。说明 miR-145 通过靶向 ADAM17-EGFR 通路可以调节乳腺癌细胞的生物学行为[4]。

为进一步研究利用 RNAi 技术靶向 ADAM17 在 TNBC 治疗中的作用，本研究利用 MDA-MB-231 细胞建立裸鼠乳腺癌移植瘤模型，通过瘤内注射 agomiR-145、agomiR-NC 及生理盐水（对照组），发现 agomiR 组瘤体生长缓慢，肿瘤体积明显小于对照组和 agomiR-NC 组（$P<0.05$）。进一步研究证实，agomiR-145 可通过明显提升肿瘤组织内源性 miR-145 表达水平，靶向抑制 ADAM17 的蛋白活性，进而

降低EGFR表达，导致EGFR磷酸化受到抑制，从而抑制裸鼠TNBC移植瘤的生长。研究还发现，miR-145对TNBC移植瘤的EGFR mRNA表达未产生影响，说明其作用源于ADAM17介导的翻译后调控而非直接转录抑制EGFR，进一步佐证了ADAM17-EGFR信号轴在TNBC进展中的核心作用。综上，ADAM17作为调控EGFR活化的关键剪切酶，抑制其功能可能成为TNBC靶向治疗的潜在策略。

本研究初步证实agomiR-145通过调控ADAM17-EGFR通路抑制裸鼠TNBC移植瘤的生长，但无法观察体内免疫微环境，如肿瘤相关巨噬细胞介导的免疫抑制，对ADAM17调控的反馈作用。未来仍需结合多组学分析和更贴近临床的模型对结果进一步验证。另外，本研究通过瘤内注射给药方式进行治疗，下一步可研发纳米递送系统，评估静脉输注miR-145的安全性与疗效，推动研究成果的临床转化。

参 考 文 献

[1] Saad MI, Jenkins BJ. The protease ADAM17 at the crossroads of disease: revisiting its significance in inflammation, cancer, and beyond [J]. FEBS J, 2024, 291(1): 10-24.

[2] Wang K, Xuan ZX, Liu XY, et al. Immunomodulatory role of metalloproteinase ADAM17 in tumor development[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1059376.

[3] Yang G, Cui MY, Jiang WB, et al. Molecular switch in human diseases-disintegrin and metalloproteinases, ADAM17[J]. Aging(Albany NY), 2021, 13(12): 16859-16872.

[4] 张 兰，郑 健，张雪鹏，等. miR-145通过调控解聚素-金属蛋白酶17对MCF-7乳腺癌细胞的影响[J]. 医学研究生学报，2019，32(11)：1169-1173.

Zhang L, Zheng J, Zhang XP, et al. Effect of miR-145 on MCF-7 breast cancer cells by regulating disintegrin-metalloproteinase-17[J]. J Med Postgrad, 2019, 32(11): 1169-1173.

[5] 朱凌霄，张 兰，张雪鹏，等. miR-145对三阴性乳腺癌细胞增殖、侵袭及转移能力的影响[J]. 中国医药导报，2021，18(32)：22-27.

Zhu LX, Zhang L, Zhang XP, et al. Effect of miR-145 on the proliferation, invasion and migration of triple-negative breast cancer cells[J]. China Med Her, 2021, 18(32): 22-27.

[6] 李 岩，王兴河. 基于生物信息学分析三阴性乳腺癌的差异表达基因和药物靶点挖掘[J]. 中国临床药理学杂志，2024，40(2)：269-272.

Li Y, Wang XH. Effects of *Astragalus* polysaccharide on proliferation and invasion of triple negative breast cancer cells[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(2): 269-272.

[7] Jiang YZ, Ma D, Suo C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies[J]. Cancer Cell, 2019, 35(3): 428-440.

[8] Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress[J]. NPJ Breast Cancer, 2022, 8(1): 95.

[9] Mustafa M, Abbas K, Alam M, et al. Molecular pathways and therapeutic targets linked to triple-negative breast cancer (TNBC)[J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(4): 895-913.

[10] Leon-Ferre RA, Goetz MP. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer[J]. BMJ, 2023, 381: e071674.

[11] Vagia E, Mahalingam D, Cristofanilli M. The landscape of targeted therapies in TNBC[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(4): 916.

[12] Gupta S, Silveira DA, Piedade GPS, et al. A dynamic Boolean network reveals that the BMI1 and MALAT1 axis is associated with drug resistance by limiting miR-145-5p in non-small cell lung cancer[J]. Noncoding RNA Res, 2023, 9(1): 185-193.

[13] Hu CC, Liu TY, Zhang WX, et al. miR-145 inhibits aerobic glycolysis and cell proliferation of cervical cancer by acting on MYC[J]. FASEB J, 2023, 37(4): e22839.

[14] Luo BF, Yuan Y, Zhu YF, et al. microRNA-145-5p inhibits prostate cancer bone metastatic by modulating the epithelial-mesenchymal transition[J]. Front Oncol, 2022, 12: 988794.

[15] Venkatesh J, Wasson MD, Brown JM, et al. LncRNA-miRNA axes in breast cancer: Novel points of interaction for strategic attack[J]. Cancer Lett, 2021, 509: 81-88.

[16] Contreras-Sanzón E, Carlos-Reyes Á, Sierra-Martínez M, et al. Metastatic breast tumors downregulate miR-145 regulating the hypoxia-induced vasculogenic mimicry[J]. Transl Oncol, 2023, 33: 101680.

[17] Wang XA, Ma J, Lin DM, et al. MiR-145-5p reduced ANG Ⅱ-induced ACE2 shedding and the inflammatory response in alveolar epithelial cells by targeting ADAM17 and inhibiting the AT1R/ADAM17 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 971: 176392.

[18] Yang JT, Lee IN, Huang C, et al. ADAM17 confers temozolomide resistance in human glioblastoma cells and miR-145 regulates its expression[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 7703.

[19] Wu J, Yin L, Jiang N, et al. MiR-145, a microRNA targeting ADAM17, inhibits the invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Exp Cell Res, 2015, 338(2): 232-238.

[20] 孟祥潮，蔡 准，陈国福，等. ADAM17-shRNA对人乳腺癌MCF-7细胞增殖的影响及机制[J]. 山东医药，2017，57(4)：21-24.

Meng XC, Cai Z, Chen GF, et al. Effects of ADAM17-shRNA on proliferation of human breast cancer MCF-7 cells[J]. Shandong Med J, 2017, 57(4): 21-24.

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

苗雅宁，杨冠楠，张雪鹏，等. miR-145靶向ADAM17对裸鼠三阴性乳腺癌移植瘤生长的影响及机制[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(8)：1047-1052.