

微小 RNA 在三阴性乳腺癌中的研究进展



刘欢¹, 李红昌², 陈亚峰¹, 高磊¹, 李劼¹, 奉典旭¹

1. 上海中医药大学附属普陀医院普外科(上海 200062)

2. 上海市闵行区中心医院普外科(上海 201100)

【摘要】 目的 了解目前微小 RNA (miRNA) 在三阴性乳腺癌 (TNBC) 发病机制中的作用, 以期对 TNBC 的发病机制了解及其治疗提供参考。方法 对近几年国内外有关 TNBC 与 miRNA 研究进展的相关文献进行综述。结果 miRNA 可以通过抑制或促进靶基因表达并参与包括细胞的增殖、凋亡、自噬、分化、转移等多种生物过程, 其也可以通过上皮-间充质转化参与调节 TNBC 进展, 与乳腺癌的诊断、预后和治疗有关。结论 TNBC 作为预后差、复发转移率和死亡率均高的乳腺癌高侵袭性临床亚型, miRNA 在其发病中十分重要, 其成为 TNBC 潜在的治疗靶点, 然而想要将其运用到临床中还有许多问题尚未解决, 但是研究 miRNA 在 TNBC 中的机制对于其治疗、预防等有一定的必要性。

【关键词】 三阴性乳腺癌; 微小 RNA; 上皮-间充质转化

Research progress of microRNA in treatment of triple negative breast cancer

LIU Huan¹, LI Hongchang², CHEN Yafeng¹, GAO Lei¹, LI Jie¹, FENG Dianxu¹

1. Department of General Surgery, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, P. R. China

2. Department of General Surgery, Minhang District Central Hospital, Shanghai 201100, P. R. China

Corresponding author: FENG Dianxu, Email: fdianxu@sohu.com

【Abstract】 Objective To understand current research progress of microRNA (miRNA) in pathogenesis of triple-negative breast cancer (TNBC), and to provide reference for understanding pathogenesis and treatment of TNBC. **Method** The research progress of relationship of TNBC and miRNA was reviewed by reading relevant literatures at home and abroad in recent years. **Results** The miRNAs were involved in a variety of biological processes, including the cell proliferation, apoptosis, autophagy, differentiation, metastasis, etc., and played an important role in the cancer initiation and metastasis. Therefore, researchers had attempted to treat and prevent the TNBC by targeting miRNAs. At present, there had been a large number of reports that the miRNAs played a key role in TNBC, which were classified as the anti-oncogene and oncogene, and was associated with metastasis and prognosis of TNBC. **Conclusion** miRNA is very important in pathogenesis of TNBC. Mechanism of studying miRNA is necessary for treatment and prevention of TNBC.

【Keywords】 triple negative breast cancer; microRNA; epithelial-mesenchymal transition

三阴性乳腺癌 (TNBC) 是一类雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体-2 均为阴性的乳腺癌, 其作为乳腺癌的高侵袭性临床亚型, 约占所有乳腺癌病理类型的 15%, 其预后差、复发转移率和死亡率均高^[1]。由于 TNBC 基因表达的特异性, 无法对其进行靶向治疗, 化疗为其重要的治疗手段。目前常用化疗药物包括紫杉类 (紫杉醇、多西紫杉醇又名多西他赛、白蛋白合成紫杉醇)、蒽环类 (阿霉素、表阿霉素、

各类脂质体阿霉素)、抗代谢类 (卡培他滨、吉西他滨) 等。迄今为止, TNBC 尚无标准的治疗指南^[2]。因此, 探索 TNBC 的治疗靶点有重要的临床意义。

微小 RNA (miRNA) 是一类长度为 19~25 nt 的非编码单链小分子, 可以与其靶基因的 mRNA 3' 非编码区特异性结合, 抑制靶基因表达并参与多种生物过程, 包括细胞的增殖、凋亡、自噬、分化和转移^[3]。miRNA 在肿瘤中发挥双重作用, 主要表现为抑癌基因和致癌基因^[4]。抑癌 miRNA 对癌细胞有拮抗作用, 致癌 miRNA 促进各种恶性肿瘤如乳腺癌的发生和发展; 同时, miRNA 主要通过上皮-间充质转化 (EMT) 参与调节 TNBC 进展, 可能与乳腺癌

DOI: 10.7507/1007-9424.201905033

基金项目: 国家自然科学基金项目 (项目编号: 81703881); 上海市普陀区临床重点专科 (甲乳专科) (项目编号: 2016101A)
通信作者: 奉典旭, Email: fdianxu@sohu.com

的诊断、治疗和预后有关^[5]。因此,探索靶向调节因子 miRNA 可为临床治疗 TNBC 提供新的方向并提升患者生存质量。笔者现就 miRNA 在 TNBC 中的研究进展进行综述,以期为其治疗探索新的方法。

1 miRNAs 在 TNBC 进展中的作用

1.1 抑癌 miRNA

miRNA 作为肿瘤抑制因子时在 TNBC 中诱导肿瘤细胞凋亡和分化,不仅有熟知的 miR-520、miR-203、miR-200、let-7a 等,还有新发现的 miR-381、miR-449、miR-4417、miR-124、miR-4306、miR-4458、miR-340、miR-204-5p 等也在 TNBC 中起到抑制作用。

sONE 是 TNBC 细胞中潜在的肿瘤抑制因子长链非编码 RNA (lncRNA),能够抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。Youness 等^[6]研究发现,在 TNBC 中,敲除 sONE 导致肿瘤抑制因子 TP53 表达显著降低及致癌转录因子 c-myc 表达增加,且 sONE 是通过改变其下游的抑癌 miRNA 如 miR-34a、miR-15、miR-16 和 let-7a 的表达状态而影响 TNBC 进展。Mohammadi-Yeganeh 等^[7]通过体外和体内实验研究发现,miR-381 靶向 Wnt 信号通路可以抑制 TNBC 的发展,过表达 miR-381 导致 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭能力降低;同时,在 TNBC 小鼠模型中,过表达 miR-381 能够抑制肺和肝转移,延长小鼠存活时间。Tormo 等^[8]研究发现,miRNA-449 家族通过调节细胞周期因子影响 TNBC 对阿霉素的耐药性,从而逆转 TNBC 化疗耐药,提高经化疗治疗后 TNBC 患者的 miRNA-449a 水平,可使患者生存率显著提高。Wong 等^[9]研究发现,miR-4417 低表达与 TNBC 患者的预后较差显著相关,过表达 miR-4417 能够抑制 TNBC 肿瘤生长,miR-4417 有望成为治疗 TNBC 的新靶点和预后标志物。Shi 等^[10]检测了 10 对 TNBC 和正常乳腺组织,发现 miR-124 在癌组织内特异性表达,过表达 miR-124 通过调控 STAT3 信号通路抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭,从而抑制 TNBC 的发展。Zhao 等^[11]研究发现,miR-4306 在 TNBC 中起肿瘤抑制剂的作用,是 TNBC 潜在的治疗靶点,过表达 miR-4306 能够抑制 TNBC 细胞增殖、迁移和侵袭,miR-4306 直接靶向 SIX1/Cdc42/VEGFA,以灭活由 SIX1/Cdc42/VEGFA 介导的信号传导途径。Liu 等^[12]研究了 miR-4458 与 SOCS1 在 TNBC 中的关系,结果显示,与邻近的正常乳腺组织和正常乳腺上皮细胞系相比,TNBC 组织和细胞中的 miR-4458 表达降低;此外,miR-4458 直接与

SOCS1 结合,并负调节 SOCS1 mRNA 和蛋白表达,从而抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡。值得注意的是,晚期 TNBC 患者的 miR-4458 表达水平明显低于早期患者,结果提示,miR-4458 介导 SOCS1 在 TNBC 中发挥抑癌作用。EZH2 是甲基转移酶和 PRC2 的组分,主要负责 H3K27 甲基化,在晚期癌症中高表达。Shi 等^[13]发现,miR-340 通过靶向 EZH2 抑制 TNBC 进展,过表达 miR-340 能够抑制 TNBC 细胞 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 的增殖、侵袭和迁移,促进细胞凋亡;体内实验也证实该结果。AP1S3 在 TNBC 临床标本中过表达并增强癌细胞侵袭性。Toda 等^[14]检测 TNBC 临床标本中的 miRNA 表达发现,共有 104 种 miRNAs (56 种上调,48 种下调)在 TNBC 组织中表达失调,下调最显著的 miRNAs 为 miR-204-5p,其通过下调 AP1S3 抑制肿瘤细胞的侵袭性。

从以上研究结果部分揭示了 TNBC 中抑制性 miRNA 的可能作用和机制,为临床治疗 TNBC 提供了新的治疗靶点。针对抑癌基因,应当研究相应的靶向药物,在 TNBC 中上调该类 miRNA 的表达,从而增强对肿瘤的抑制作用。

1.2 致癌 miRNA

miRNA 除了抑癌作用外,其还可以作为致癌基因促进 TNBC 的进展。

Thakur 等^[15]通过分析 TNBC 患者的 miRNA 表达谱发现,有 3 种特定致癌基因 miR-21、miR-221 和 miR-210 显著过表达,可用于 TNBC 早期患者的确诊。Fang 等^[16]也发现,与正常乳腺组织相比,miR-21 在 TNBC 组织和细胞系中高表达,在 TNBC 细胞 MDA-MB-468 中 miR-21 负调节 PTEN 蛋白的表达,结果提示,抑制 miR-21 或过表达 PTEN 蛋白可能成为治疗 TNBC 患者的新靶点。Liu 等^[17]证实抑制 TNBC 细胞系中 miR-221/222 的表达能够抑制其增殖、活化、EMT 和迁移,而在非 TNBC 细胞系中过表达 miR-221/222 则与之相反,并且研究发现,过表达 miR-221/222 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号轴促进 TNBC 侵袭和转移。miR-210 在 TNBC 组织中高表达提示患者预后不良,Bar 等^[18]发现,miR-210 不仅在 TNBC 细胞中表达,也在肿瘤微环境中表达,结果提示,miRNA 在肿瘤微环境中的作用机制可能是 TNBC 潜在的治疗靶点。

另外,Jang 等^[19]观察发现,miR-9 和 miR-155 过表达与 TNBC 的恶性程度成正相关;同样,Kia 等^[20]发现 miR-9 和 miR-155 在高转移性 TNBC 细胞及其外泌体中过表达;生物信息学研究表明,这两种

miRNA 靶向肿瘤抑制基因 PTEN 和 DUSP14。Song 等^[21]发现, miR-301b 可能通过下调肿瘤抑制基因 CYLD 并随后激活核因子(NF)- κ B65 在 TNBC 中发挥致癌作用。Guo 等^[22]发现, 在 TNBC 中, 过表达外源性 TRIM29 能够逆转 TNBC 细胞的增殖和侵袭能力, miR-761 通过与其 miRNA 的 3' 非编码区结合靶向抑制 TRIM29, 从而促进 TNBC 进展。Li 等^[23]发现, miRNA-455-3p 通过靶向肿瘤抑制因子 EI24 促进 TNBC 侵袭和迁移, 同时其在 TNBC 细胞系 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 中的表达高于激素受体阳性乳腺癌细胞系 MCF-7, 阐述了其特异性。

综上, 致癌 miRNA 有潜力成为 TNBC 治疗的新靶标和途径。研究相应的靶向药物, 降低 TNBC 中致癌 miRNA 的表达, 是 TNBC 临床治疗的新思路。

2 miRNA 在 TNBC 转移中的作用

癌转移是 TNBC 死亡的主要原因, miRNA 主要通过 EMT 参与调节 TNBC 的侵袭性进展。

Piasecka 等^[24]发现, 在 TNBC 中, 与 EMT 相关的 miRNA 显著上调的有 miR-10b、miR-21、miR-29、miR-9、miR-221/222、miR-373, 下调的有 miR-145、miR-199a-5p、miR-200 家族、miR-203、miR-205, 其中 miR-203、miR-221/222 的失调对 TNBC 患者预后有价值。作为新发现的 miRNA 簇, miR-199/miR-214 通过调控增殖和 EMT 来促进 TNBC 进展^[25]。Kong 等^[26]证实, 过表达 miR-3178 通过抑制 EMT 转变抑制 TNBC 细胞增殖、侵袭和迁移。Wang 等^[27]发现, miR-30a 能够抑制 TNBC 细胞 EMT 过程, 过表达 miR-30a 可以增加上皮标志物 E-钙黏蛋白的表达, 同时降低了间充质标志物 N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达, 结果提示, 过表达 miR-30a 不仅能够抑制 TNBC 细胞的侵袭和迁移, 同时可以抑制体内肿瘤生长和转移。

TNBC 中, p53 的失活意味着肿瘤的预后不良, ZEB2 参与 EMT, 是肿瘤细胞迁移和抗药性的转录因子。di Gennaro 等^[28]发现, p53/miR-30a/ZEB2 信号轴控制肿瘤细胞的侵袭和远端扩散并影响 miR-200c 的表达。该研究强调了通过 miR-30a 将 p53 与 EMT 连接的新轴的存在, 为 TNBC 提供了新的治疗方向。

总体而言, 了解 miRNA-EMT-TNBC 轴有助于开发新的治疗策略。通过调控已发现的 miRNA 抑制 EMT, 从而降低 TNBC 患者的转移率和死亡率。

3 靶向 miRNA 是 TNBC 潜在的治疗方式

早期转移是 TNBC 死亡的主要原因, 缺乏高度敏感和特异性的预后标志物是有效治疗 TNBC 的

主要障碍。最近有研究已确定 miRNA 是 TNBC 的预后或治疗的标志物。

Son 等^[29]通过研究 miRNA 微阵列和人转录组数据集分析的组合基因表达谱发现, miR-374a-5p 在 TNBC 患者中特异性上调并促进 TNBC 的进展, miR-374a-5p 靶向抑制蛋白 β 1 (arrestin beta 1, ARRB1), 过表达 ARRB1 减缓了 TNBC 细胞的生长和迁移; ARRB1 的表达水平与 TNBC 的组织学分级呈负相关, 与 TNBC 患者的生存率呈正相关, 提示 miR-374a-5p 是 TNBC 潜在的预后标志物。

Tao 等^[30]对比 TNBC 细胞系 MDA-MB-231 和雌激素受体阳性乳腺癌细胞系 MCF-7 发现, 过表达与肿瘤进展有关的 lncRNA DANCR 通过靶向 miRNA-216a-5p 促进了癌细胞增殖和侵袭, miRNA-216a-5p 可作为 TNBC 预后的一个潜在指标。

Song 等^[31]研究发现, 在 TNBC 患者血浆中肿瘤抑制因子 lncRNA NEF 下调、miRNA-155 上调且二者仅在 TNBC 患者中呈负相关, 且低水平的 NEF 和高水平的 miRNA-155 提示较低的存活率, 过表达 miRNA-155 可以抑制由 lncRNA NEF 高表达引起的 TNBC 细胞迁移和侵袭, 过表达 lncRNA NEF 抑制 miRNA-155 表达, 而 miRNA-155 过表达对 lncRNA NEF 表达没有显著影响。因此, lncRNA NEF 可通过负调节 miRNA-155 参与 TNBC。

跨膜受体酪氨酸激酶 AXL 和 MET 是 PI3K/AKT/mTOR 通路中的关键基因, 是癌细胞增殖和侵袭的关键因素。Hajalirezay Yazdi 等^[32]发现, miR-34a 是一种致癌 miRNA, 在不同乳腺癌亚型中下调, TNBC 细胞系 MDA-MB-231 中 miR-34a 的表达水平低于正常乳腺细胞 MCF-10A, 而 AXL 和 MET 在 TNBC 细胞系 MDA-MB-231 中表达高于在 MCF-10A 中的表达, 在过表达 miR-34a 后 MET 和 AXL 在 MDA-MB-231 中下调, 结果提示, miR-34a 可能靶向 TNBC 中的 MET 和 AXL 从而改善 TNBC 患者的预后。

Wang 等^[27]报道类受体酪氨酸激酶孤儿受体 1 (ROR1) 是 miR-30a 的直接靶标, 在 TNBC 细胞中过表达 miR-30a 可降低 ROR1 表达, 而过表达 ROR1 能够逆转 miR-30a 在 TNBC 细胞迁移和侵袭中的抑制作用, 结果提示, ROR1 作为 TNBC 的新治疗靶标, miR-30a 通过直接靶向 ROR1 抑制 TNBC 转移。

此外, 有研究表明环状 RNA 与 miRNA 联合能够抑制 TNBC 进展。Xu 等^[33]研究发现, 环状 RNA circTADA2A-E6 靶向 miR-203a-3p 以恢复 miRNA 靶基因 SOCS3 的表达, 从而降低 TNBC 的侵袭性, 结果提示, circTADA2As/miRNA 信号轴可能是 TNBC

患者潜在的治疗靶点。Tang 等^[34]研究发现, 环状 RNA circKIF4A-miR-375-KIF4A 轴通过竞争性内源 RNA 机制调节 TNBC 进展, 结果提示, circKIF4A 也可以作为 TNBC 的预后标志物和治疗靶标。

综上, miRNA, 包括环状 RNA 在 TNBC 预后中的作用正逐渐被临床认可, 并为研究 TNBC 的发病机制提供了新的策略和思路, 其有可能成为 TNBC 早期有效诊断的标志物。

4 小结与展望

TNBC 是乳腺癌的异质亚型, 通常缺乏有效的靶向治疗, 虽然较多证据表明 miRNA 是其潜在治疗靶点, 然而想要将其运用到临床还有许多问题尚未解决。首先, miRNA 不仅适用于 TNBC, 也适用于其他类型乳腺癌, 需要进一步阐明其特异性; 其次, 在增强或抑制恶性肿瘤治疗过程中 miRNA 的表达可能会根据细胞类型、压力信号和其他情况而产生个体差异; 最后, 目前关于 miRNA 和 TNBC 的研究缺乏临床支持。从总结的近年来新发现的与 TNBC 相关的 miRNA, 以期能为临床靶向治疗 TNBC 提供一些新的思路。

重要声明

本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明, 我们无相互竞争的利益。

作者贡献声明: 刘欢主要撰写本论文; 李红昌、陈亚峰、高磊、李劫、奉典旭对本论文进行指导并修改。

参考文献

- Bhattacharya R, Banerjee K, Mukherjee N, et al. From molecular insight to therapeutic strategy: The holistic approach for treating triple negative breast cancer. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(3): 177-182.
- 徐兵河. 三阴性乳腺癌综合治疗中化疗方案选择及评价. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(10): 934-937.
- 苏森, 白海. 微小 RNA 在伴遗传学异常的急性白血病中的研究进展. *白血病·淋巴瘤*, 2014, 23(10): 632-635.
- 郑健, 张雪鹏. 微小 RNA 在三阴性乳腺癌中的研究进展. *华北理工大学学报(医学版)*, 2016, 18(6): 499-504.
- 何姝瑾, 陈厚文, 熊丽霞. MicroRNA 对 EMT 的调节作用及其与肿瘤侵袭的关系. *中国生物化学与分子生物学报*, 2016, 32(11): 1197-1205.
- Youness RA, Hafez HM, Khallaf E, et al. The long noncoding RNA sONE represses triple-negative breast cancer aggressiveness through inducing the expression of miR-34a, miR-15a, miR-16, and let-7a. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20286-20297.
- Mohammadi-Yeganeh S, Hosseini V, Paryan M. Wnt pathway targeting reduces triple-negative breast cancer aggressiveness through miRNA regulation *in vitro* and *in vivo*. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18317-18328.
- Tormo E, Ballester S, Adam-Artigues A, et al. The miRNA-449 family mediates doxorubicin resistance in triple-negative breast cancer by regulating cell cycle factors. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5316.
- Wong CK, Gromisch C, Ozturk S, et al. MicroRNA-4417 is a tumor suppressor and prognostic biomarker for triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(8): 1113-1120.
- Shi P, Chen C, Li X, et al. MicroRNA-124 suppresses cell proliferation and invasion of triple negative breast cancer cells by targeting STAT3. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3667-3675.
- Zhao Z, Li L, Du P, et al. Transcriptional downregulation of miR-4306 serves as a new therapeutic target for triple negative breast cancer. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1401-1416.
- Liu X, Wang J, Zhang G. miR-4458 regulates cell proliferation and apoptosis through targeting SOCS1 in triple-negative breast cancer. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 12943-12948.
- Shi Z, Li Y, Qian X, et al. MiR-340 inhibits triple-negative breast cancer progression by reversing EZH2 mediated miRNAs dysregulated expressions. *J Cancer*, 2017, 8(15): 3037-3048.
- Toda H, Kurozumi S, Kijima Y, et al. Molecular pathogenesis of triple-negative breast cancer based on microRNA expression signatures: antitumor miR-204-5p targets AP1S3. *J Hum Genet*, 2018, 63(12): 1197-1210.
- Thakur S, Grover RK, Gupta S, et al. Identification of specific miRNA signature in paired sera and tissue samples of Indian women with triple negative breast cancer. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158946.
- Fang H, Xie J, Zhang M, et al. miRNA-21 promotes proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells through targeting PTEN. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 953-961.
- Liu S, Wang Z, Liu Z, et al. miR-221/222 activate the Wnt/ β -catenin signaling to promote triple-negative breast cancer. *J Mol Cell Biol*, 2018, 10(4): 302-315.
- Bar I, Merhi A, Abdel-Sater F, et al. The microRNA miR-210 is expressed by cancer cells but also by the tumor microenvironment in triple-negative breast cancer. *J Histochem Cytochem*, 2017, 65(6): 335-346.
- Jang MH, Kim HJ, Gwak JM, et al. Prognostic value of microRNA-9 and microRNA-155 expression in triple-negative breast cancer. *Hum Pathol*, 2017, 68: 69-78.
- Kia V, Paryan M, Mortazavi Y, et al. Evaluation of exosomal miR-9 and miR-155 targeting PTEN and DUSP14 in highly metastatic breast cancer and their effect on low metastatic cells. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5666-5676.
- Song H, Li D, Wu T, et al. MicroRNA-301b promotes cell proliferation and apoptosis resistance in triple-negative breast cancer by targeting CYLD. *BMB Rep*, 2018, 51(11): 602-607.
- Guo GC, Wang JX, Han ML, et al. microRNA-761 induces aggressive phenotypes in triple-negative breast cancer cells by repressing TRIM29 expression. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(2): 157-166.
- Li Z, Meng Q, Pan A, et al. MicroRNA-455-3p promotes invasion and migration in triple negative breast cancer by targeting tumor suppressor EL24. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19455-19466.
- Piasecka D, Braun M, Kordek R, et al. MicroRNAs in regulation of triple-negative breast cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(8): 1401-1411.
- Cantini L, Bertoli G, Cava C, et al. Identification of microRNA clusters cooperatively acting on epithelial to mesenchymal transition in triple negative breast cancer. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(5): 2205-2215.
- Kong P, Chen L, Yu M, et al. miR-3178 inhibits cell proliferation and metastasis by targeting Notch1 in triple-negative breast cancer. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1059.
- Wang X, Qiu H, Tang R, et al. miR-30a inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis in triple-negative breast cancer by targeting ROR1. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 2635-2643.
- di Gennaro A, Damiano V, Brisotto G, et al. A p53/miR-30a/ZEB2 axis controls triple negative breast cancer aggressiveness. *Cell Death Differ*, 2018, 25(12): 2165-2180.
- Son D, Kim Y, Lim S, et al. miR-374a-5p promotes tumor progression by targeting ARRB1 in triple negative breast cancer. *Cancer Lett*, 2019, 454: 224-233.
- Tao W, Wang C, Zhu B, et al. LncRNA DANCR contributes to tumor progression via targeting miR-216a-5p in breast cancer: lncRNA DANCR contributes to tumor progression. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): pii: BSR20181618.
- Song X, Liu Z, Yu Z. LncRNA NEF is downregulated in triple negative breast cancer and correlated with poor prognosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(4): 386-392.
- Hajalirezay Yazdi S, Paryan M, Mohammadi-Yeganeh S. An integrated approach of bioinformatic prediction and *in vitro* analysis identified that miR-34a targets MET and AXL in triple-negative breast cancer. *Cell Mol Biol Lett*, 2018, 23: 51.
- Xu JZ, Shao CC, Wang XJ, et al. circTADA2As suppress breast cancer progression and metastasis via targeting miR-203a-3p/SOCS3 axis. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 175.
- Tang H, Huang X, Wang J, et al. circKIF4A acts as a prognostic factor and mediator to regulate the progression of triple-negative breast cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 23.

收稿日期: 2019-05-10 修回日期: 2019-08-08

本文编辑: 李缨来/蒲素清