

本文引文格式:李杨宏,韦柳兴,卢冠铭.三阴性乳腺癌相关长链非编码 RNAs 的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2021,43(3):420-424.

【综述与讲座】

三阴性乳腺癌相关长链非编码 RNAs 的研究进展

李杨宏¹,韦柳兴¹,卢冠铭²

(1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院腺体外科,广西 百色 533000)

摘要:长链非编码 RNAs(long non-coding RNAs, LncRNAs)是一类新的非编码 RNAs,没有开放的阅读框架,不会被翻译成蛋白质。LncRNAs 具有广泛的生物学功能,在细胞周期、凋亡、细胞增殖,肿瘤发生、侵袭、转移,以及血管生成等方面起着至关重要的作用。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2(HER-2)均表达阴性的一种特殊乳腺癌亚型,其生物学行为表现为侵袭性强、易复发和内脏转移、易产生耐药性等,对各种治疗均不敏感,预后不良。LncRNAs 的出现及其功能研究为我们诊治 TNBC 提供了新思路。为了更加深入了解 LncRNAs 与 TNBC 的关系,探索出治疗 TNBC 的新途径,本文就 TNBC 相关 LncRNAs 的研究进展展开综述。

关键词:三阴性乳腺癌;长链非编码 RNAs;研究进展

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2021)03-0420-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.03.027

乳腺癌是起源于乳腺组织的恶性肿瘤,是世界各国妇女发病率逐渐上升的最常见癌症,严重威胁妇女健康并逐渐成为一个社会共同关注的健康问题^[1]。根据乳腺癌所表达的受体不同可分为以下 4 种:Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、三阴性^[2]。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2(HER-2)均表达阴性的一种乳腺癌亚型,其生物学行为表现为侵袭性强、易复发和内脏转移、易产生耐药性,预后不良^[3-5]。TNBC 因其具有特殊的生物学特征,对手术以外的其它治疗方案效果均不理想,预后极差,因此急需寻找新的治疗途径来改善 TNBC 的预后。随着新一代基因测序技术的出现,长链非编码 RNAs(long non-coding RNAs, LncRNAs)的功能逐渐成为研究者的关注重点,对其分子机制的探索和可靠生物标记物的开发有望为治疗 TNBC 提供新思路。

1 LncRNAs 的特征及功能

LncRNAs 是一类新的非编码 RNA,通常定义为长度超过 200 个核苷酸的不编码蛋白质的特殊 RNA

分子^[6],它们由 RNA 聚合酶转录,没有开放的阅读框^[7],由于它们缺乏翻译成蛋白质的能力,曾一度被认为是“转录噪音”^[8-9]。近年来,通过对其不断深入的研究,“转录噪音”的观点不再被认可。大量文献表明^[10-13]LncRNAs 具有广泛的生物学功能,在细胞周期、凋亡、增殖,肿瘤发生、侵袭、转移,以及血管生成等方面起着至关重要的作用。多项研究指出^[14-16],在不明确的难治性肿瘤中 LncRNAs 异常表达,且 LncRNAs 失调可通过调控细胞增殖、侵袭及转移来促进肿瘤的发生、发展。此外,LncRNAs 还具有高效率、高组织特异性、高稳定性等特点,可作为疾病诊断、治疗及预后评估的生物标志物和潜在治疗靶标^[17-18]。

2 TNBC 相关 LncRNAs

基于 LncRNAs 高组织特异性这一特征,其在乳腺癌中的异常表达可作为鉴别正常组织、肿瘤组织及肿瘤亚型的一个临床生物标志物,有助于乳腺癌尤其是 TNBC 的早期诊断及治疗。靶向 LncRNAs 也能对抗肿瘤的进展,改善临床前景。查阅相关文献发现多种与 TNBC 相关的 LncRNAs,根据其对于 TNBC 的作用大致可分为两类:致癌性和抑癌性。经过仔细筛查,

基金项目:广西自然科学基金面上项目(2020GXNSFAA259056);右江民族医学院附属医院 2019 年度第一批高层次人才科研项目(R20196307)

第一作者简介:李杨宏(1994—),女,在读硕士研究生,研究方向:腺体外科学,E-mail:18778680287@163.com

通讯作者简介:卢冠铭(1979—),男,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:腺体外科学,E-mail:luguanming@yeah.net

选取了以下几种研究相对较多或最新发现的 LncRNAs, 详述它们的特征及其与 TNBC 的关系及意义。

2.1 抑癌性 LncRNAs

2.1.1 LINC00993 LncRNA LINC00993 是最近新发现的一种具有乳腺癌特异性的 LncRNA, 尤其对 TNBC 具有较强的抑癌作用。Guo SP 等^[19]首次对 LINC00993 进行了功能性研究, 采用 qRT-PCR、生物信息学分析、RNA 荧光原位杂交检测、集落形成实验、流式细胞学等方法在不同乳腺癌亚型的临床样本中检测 LINC00993 的表达及对肿瘤细胞生长的作用, 结果表明: LINC00993 在体内、外均可抑制乳腺癌细胞的生长, 且在 TNBC 中的表达被明显下调, 较高的表达拥有更好的预后。Chen C 等^[20]通过一系列实验证实 LINC00993 在乳腺癌中具有特异性, 并且在乳腺癌组织中的表达常常失调。在激素受体表达型乳腺癌中表达较高, 而在 TNBC 中则显著下调。Chen C 等^[21]对 48 例乳腺癌组织及癌旁组织标本进行 qRT-PCR 检测, 也得出了相同结论。由此可以认为, LINC00993 具有肿瘤抑制功能, 尤其在 TNBC 中作用明显。基于此结论, 临床上可以通过检测其表达量来评估治疗反应、预后及监测复发, 并有望成为 TNBC 的潜在治疗靶点, 但目前研究证据较少, 仍需更多数据来证实此观点。

2.1.2 LncRNA 生长停滞特异性转录本 5(GAS5)

GAS5 是一种位于染色体 1q25 上, 由 12 个外显子组成的抑癌基因^[22], 于 1988 年首次被 Schneider C 等^[23]在筛选生长停滞细胞中的高表达基因时发现。研究表明^[24]GAS5 的表达水平可调控癌细胞的增殖、侵袭、凋亡、上皮间充质转化和迁徙, 虽然确切的分子机制还不清楚, 但已证实 GAS5 在肿瘤发生、发展过程中起着重要作用并且可能有预后价值。大量文献^[25-27]表明 GAS5 在许多癌症中都表达下调, 且与淋巴结转移、肿瘤复发和总体生存期有关。一项文献^[28]回顾了 GAS5 在白血病、宫颈癌、乳腺癌等肿瘤中的表达及其与多种 miRNA 的相互作用。普遍的共识是, GAS5 在肿瘤中起着抑癌作用, 并且其上调可增强肿瘤对放化疗的敏感性。Ji JL 等^[29]指出 GAS5 能促进 TNBC 和 ER 阳性乳腺癌细胞凋亡。为了明确 GAS5 在 TNBC 中的作用, Li JT 等^[30]通过一系列实验检测了 GAS5 在 TNBC 细胞中的表达, 肿瘤细胞的增殖和凋亡; 通过小鼠实验来研究 GAS5 在体内的作用。结果提示, GAS5 在 TNBC 组织和细胞系中低表达。过表达 GAS5 可明显抑制 TNBC 细胞增殖并促进凋亡, 从而调节 TNBC 的进程, 改善预后。研究提供的证据表明, 上调的 GAS5 可抑制 TNBC 进展, 并提高 TNBC 的化学敏感性, 促进细胞凋亡。Li SQ 等^[31]的实验结

果表明, TNBC 组织中 GAS5 表达水平低, 并且这种低表达与肿瘤的侵袭性、肿瘤表型、肿瘤分期、淋巴结转移及总体生存期呈负性相关。在 TNBC 细胞中使用异位过表达系统发现 GAS5 的上调可以显著抑制 TNBC 细胞增殖并促进细胞凋亡。这些数据均提示, GAS5 在 TNBC 中扮演着抑癌的角色, 且与预后有着密切关系, 可能成为未来有希望的生物标志物和治疗靶点, 为我们治疗 TNBC 提供新思路。

2.1.3 长链非编码 RNA DRHC(LncRNA DRHC)

LncRNA DRHC 是肝癌中的肿瘤抑制因子, 但有研究显示^[32]其在乳腺癌中具有相同的效应, 且与 LncRNA HOTAIR 表达具有相关性。与癌旁组织相比, 在 TNBC 癌组织中 LncRNA DRHC 表达下调而 HOTAIR 表达上调, LncRNA DRHC 表达水平与肿瘤大小相关, 但与肿瘤转移无关。进一步研究发现, 在 TNBC 体外细胞系中过表达 LncRNA DRHC 导致 LncRNA HOTAIR 的表达降低, 反之, 抑制 LncRNA DRHC 的表达将提高 LncRNA HOTAIR 的表达量进而促进 TNBC 细胞系的增殖。然而, LncRNA HOTAIR 过表达不影响 LncRNA DRHC 的表达水平, 但可以减弱 LncRNA DRHC 对 TNBC 细胞增殖的抑制作用^[32]。基于此研究结果, 我们可以通过上调 LncRNA DRHC 的表达来抑制 LncRNA HOTAIR 对 TNBC 的致癌作用。这项研究发现为我们治疗 TNBC 提供了另一个思考方向, 但此观点缺乏足够的临床前研究, 尚需更多的证据来验证。

2.2 致癌性 LncRNAs

2.2.1 LINC00511 LINC00511 是一种定位于染色体 17q24.3 上, 含有 2265 个核苷酸分子的致癌性 LncRNA 分子, 能够结合组蛋白甲基转移酶 EZH2 指定 p57 上的组蛋白, 在细胞增殖、细胞周期进程、凋亡、侵袭、转移和耐药等方面发挥调控作用^[33-34]。多项研究^[35-38]证实 LINC00511 在包括乳腺癌在内的多种肿瘤中过表达, 且与预后不良有关。Liu L 等^[39]指出 LINC00511 在乳腺癌中表达水平明显增加, 且与术后、放疗后复发及预后不良有关。下调 LINC00511 可以抑制细胞增殖, 提高乳腺癌的体外放射敏感性。但该研究尚未对乳腺癌各亚型进行分析。Liu RL 等^[40]检测了 87 例 TNBC 患者的癌组织及癌旁组织标本发现, TNBC 癌组织中 LINC00511 的表达水平明显高于癌旁正常乳腺组织, 且 LINC00511 与肿瘤大小、淋巴结转移及远处转移均有相关性; 通过集落形成实验、CCK-8 分析及 Transwell 侵袭实验结果发现 LINC00511 可促进体内外肿瘤的增殖和侵袭, LINC00511 的下调抑制了 TNBC 细胞的生长和侵袭。综上所述, LINC00511 很有可能成为治疗 TNBC 新的生物靶标,

这为我们研究 TNBC 的治疗方案提供了一条新的路径,但目前针对 LINC00511 在 TNBC 中的研究证据较少,缺乏足够依据指导临床,仍需继续进行更多实验来探索 LINC00511 在 TNBC 中的作用及机制。

2.2.2 LINC00096 LINC00096 是新筛选出来的、研究相对较少的一种致癌性 RNA 分子。Tian YY 等^[41]通过 LncRNA 微阵列鉴定了一个新的 LINC00096,随后的研究发现 LINC00096 在 TNBC 中的表达显著上调,且其高表达与患者的总体生存期和无病生存期低相关,Kaplan-Meier 分析提示 LINC00096 高表达与 TNBC 患者预后不良相关,进一步研究发现 LINC00096 在 TNBC 组织中的高表达与肿瘤分期、转移、组织分化程度和 Ki-67 表达水平有关。此外,功能分析显示,抑制 LINC00096 可降低 TNBC 细胞的增殖、集落形成和侵袭能力。Zhang S 等^[42]采用荟萃分析得出 LINC00096 的表达与淋巴结转移呈现显著正相关性。由此可认为 LINC00096 可能是 TNBC 肿瘤发生过程中的一种致癌 LncRNA 分子,且与肿瘤分期、转移及预后相关,有望成为治疗 TNBC 的又一生物靶标。然而,目前关于 LINC00096 与 TNBC 相关性的文献较少,临床意义缺乏足够的证据来验证,尚需更多的实验研究来证实其在 TNBC 中的作用。

2.2.3 LncRNA HOTAIR 同源异型盒(HOX)基因是一类转录因子,能促进胚胎发育并诱导肿瘤形成^[43]。HOX 转录物反义 RNA(HOTAIR)是从 HOXC 基因簇的反义链产生并影响 HOXD 基因簇基因表达的转录物。HOTAIR 在从癌症发生到转移的各个阶段都发挥着重要作用。有文献^[44]指出 HOTAIR 的致癌作用已在体内外和人体的研究中得到了证实。因此其表达水平可作为多种人类癌症(例如乳腺癌)诊断和治疗的潜在生物标志物^[45]。Shi SH 等^[46]和 Arshi A 等^[47]的实验结果显示,与正常组织相比,乳腺癌组织中 HOTAIR 的表达显著增加,且与肿瘤大小及分期呈正相关。根据这些发现,HOTAIR 的表达可以作为乳腺癌早期诊断和预后的生物标志物,然而在乳腺癌各个亚型中,尤其是 TNBC,是否可以得出相同的结论? Liang HG 等^[48]发现上调 HOTAIR 可以促进 TNBC 癌细胞的侵袭和迁移。有文献报道^[49]在 TNBC 肿瘤组织中高 HOTAIR 表达与淋巴结转移密切相关,并且与雄激素受体有直接的强相关性。由此可以认为 HOTAIR 在乳腺癌各个亚型中具有相同作用,我们可以进一步研究 HOTAIR 在乳腺癌各亚型中,尤其在 TNBC 中的意义及作用机制,找到治疗 TNBC 的新途径。

2.2.4 LncRNA H19 H19 是母系表达的印迹基因,可编码长的非编码 RNA^[50]。LncRNA H19 是 H19 基

因的转录产物,位于人类染色体 11p15.5 上,是最早报道的长非编码 RNA 之一^[51]。LncRNA H19 是一种潜在的致癌因子,有文献指出^[52]其在包括乳腺癌在内的多种肿瘤中过表达并促进疾病的发生、发展,在致癌方面具有公认的作用。Wang J 等^[53]研究表明 LncRNA H19 可以在多个水平调节乳腺癌中的基因表达,包括表观遗传、转录和转录后,可以作为乳腺癌诊断的潜在生物标志物。Wang YK 等^[54]通过大量实验证明 LncRNA H19 在乳腺组织中过表达,敲低 LncRNA H19 可诱导细胞周期停滞、抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡并阻止迁移和侵袭,而在 TNBC 中可以得到相同的结论。TNBC 治疗效果差的另一个方面表现在对化疗药物耐药上,而紫杉醇是常用的乳腺癌化疗药。Han JG 等^[55]研究发现,在紫杉醇耐药 TNBC 细胞中 LncRNA H19 的表达水平显著高于紫杉醇敏感细胞,敲低 LncRNA H19 可恢复紫杉醇耐药 TNBC 的化学敏感性。因此,LncRNA H19 可能是紫杉醇抗性 TNBC 治疗中的有效生物靶标,为我们治疗 TNBC 提供一个新的思考方向,但目前相关的文献报道较少,缺乏足够的依据来验证此观点,需要更多实验数据来支持上述结论。

3 总结与展望

TNBC 基于其特殊的生物学特性,对手术以外的各种治疗手段均不敏感,预后不良,因此 TNBC 的治疗方案一直是研究者们研究重点及难点。新一代基因测序的出现为 TNBC 的治疗提供了新思路。通过对 LncRNA 功能及作用机制的研究,找到了致癌性和抑癌性两种 RNA 分子,通过对其表达的调控及作用机制的研究,有望找到诊断及治疗 TNBC 有效的生物分子靶点,进一步干扰 TNBC 的进程,改善预后前景。但目前已经发现的与 TNBC 相关的 LncRNAs 数量较少,且缺乏足够的临床前实验研究证据,尚且不能为临床提供充足的实验及理论依据,指导临床。因此,我们仍需继续努力深入探索,找到更多的对 TNBC 更具特异性的 RNA 分子靶标来提高 TNBC 的诊疗,延长 TNBC 患者的无病生存期和总体生存期。同时可以深入研究其对 TNBC 的作用机制,从机制上找到更多可调控的靶点,提高 TNBC 的治疗效果。

参考文献:

- [1] Wang JC, Su ZL, Lu SN, et al. LncRNA HOXA-AS2 and its molecular mechanisms in human cancer[J]. Clin Chim Acta, 2018, 485: 229-233.
- [2] 樊丹丹, 马松峰, 郭成成, 等. 青年女性乳腺癌患者临床病理特点及分型分析[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(6): 831-832.
- [3] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in

- China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-e289.
- [4] Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Breast Cancer(Auckl)*, 2016, 10: 25-36.
- [5] 汪成. 微小 RNA 在三阴性乳腺癌中的研究进展[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2020, 14(2): 166-169.
- [6] Zhou M, Zhang XY, Yu X. Overexpression of the long non-coding RNA SPRY4-IT1 promotes tumor cell proliferation and invasion by activating EZH2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 348-354.
- [7] Pan YF, Feng L, Zhang XQ, et al. Role of long non-coding RNAs in gene regulation and oncogenesis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(15): 2378-2383.
- [8] Xu SP, Wang PY, Zhang J, et al. Ai-lncRNA EGOT enhancing autophagy sensitizes paclitaxel cytotoxicity via upregulation of ITPR1 expression by RNA-RNA and RNA-protein interactions in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 89.
- [9] Zhang J, Wang PY, Wan L, et al. The emergence of non-coding RNAs as Heracles in autophagy[J]. *Autophagy*, 2017, 13(6): 1004-1024.
- [10] Amirinejad R, Rezaei M, Shirvani-Farani Z. An update on long intergenic noncoding RNA p21: a regulatory molecule with various significant functions in cancer[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 82.
- [11] Niknafs YS, Han S, Ma T, et al. The lncRNA landscape of breast cancer reveals a role for DSCAM-AS1 in breast cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12791.
- [12] Wang ZH, Yang B, Zhang M, et al. lncRNA Epigenetic Landscape Analysis Identifies EPIC1 as an Oncogenic lncRNA that Interacts with MYC and Promotes Cell-Cycle Progression in Cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 706-720. e9.
- [13] Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(3): 199-208.
- [14] Lopez-Pajaures V. Long non-coding RNA regulation of gene expression during differentiation [J]. *Pflügers Arch*, 2016, 468(6): 971-981.
- [15] Li JQ, Tian HH, Yang J, et al. Long Noncoding RNAs Regulate Cell Growth, Proliferation, and Apoptosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(9): 459-470.
- [16] Song J, Ahn C, Chun CH, et al. A long non-coding RNA, GAS5, plays a critical role in the regulation of miR-21 during osteoarthritis. [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(12): 1628-1635.
- [17] Rao AKDM, Rajkumar T, Mani S. Perspectives of long non-coding RNAs in cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2017, 44(2): 203-218.
- [18] Malik B, Feng FY. Long noncoding RNAs in prostate cancer: overview and clinical implications[J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(4): 568-574.
- [19] Guo SP, Jian L, Tao K, et al. Novel breast-Specific Long Non-coding RNA LINC00993 Acts as a Tumor Suppressor in Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1325.
- [20] Chen C, Yang LW, Rivandi M, et al. Bioinformatic Identification of a Breast-Specific Transcript Profile[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2020, 14(6): e2000007.
- [21] Chen C, Li ZL, Yang Y, et al. Microarray expression profiling of dysregulated long non-coding RNAs in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(6): 856-865.
- [22] Pickard MR, Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(10): 1613-1623.
- [23] Schneider C, King RM, Philipson L. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells[J]. *Cell*, 1988, 54(6): 787-793.
- [24] Amaldi F, Pierandrei-Amaldi P. TOP genes: a translationally controlled class of genes including those coding for ribosomal proteins[J]. *Prog Mol Subcell Biol*, 1997, 18: 1-17.
- [25] Zhou Y, Wu K, Jiang JP, et al. Integrative Analysis Reveals Enhanced Regulatory Effects of Human Long Intergenic Non-Coding RNAs in Lung Adenocarcinoma [J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42(8): 423-436.
- [26] Han L, Ma P, Liu SM, et al. Circulating long noncoding RNA GAS5 as a potential biomarker in breast cancer for assessing the surgical effects[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 6847-6854.
- [27] Sun M, Jin FY, Xia R, et al. Decreased expression of long noncoding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 319.
- [28] Lambrou GI, Hatziagapiou K, Zaravinos A. The Non-Coding RNA GAS5 and Its Role in Tumor Therapy-Induced Resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7633.
- [29] Ji JL, Dai XL, Yeung SCJ, et al. The role of long non-coding RNA GAS5 in cancers[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 2729-2737.
- [30] Li JT, Li L, Yuan HZ, et al. Up-regulated lncRNA GAS5 promotes chemosensitivity and apoptosis of triple-negative breast cancer cells [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(16): 1965-1975.
- [31] Li SQ, Zhou J, Wang ZX, et al. Long noncoding RNA GAS5 suppresses triple negative breast cancer progression through inhibition of proliferation and invasion by competitively binding miR-196a-5p[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 451-457.
- [32] Yu FS, Wang L, Zhang BW. Long non-coding RNA

- DRHC inhibits the proliferation of cancer cells in triple negative breast cancer by downregulating long non-coding RNA HOTAIR[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 3817-3822.
- [33] 程瑶, 牟文博, 辛华. 乳腺癌新型肿瘤标志物研究与应用进展[J]. *广东化工*, 2019, 46(12): 97-98, 94.
- [34] Lu GM, Li YY, Ma YF, et al. Long noncoding RNA LINC00511 contributes to breast cancer tumorigenesis and stemness by inducing the miR-185-3p/E2F1/Nanog axis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 289.
- [35] Ding JH, Yang CX, Yang S. LINC00511 interacts with miR-765 and modulates tongue squamous cell carcinoma progression by targeting LAMC2 [J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(5): 468-476.
- [36] Hu WZ, Tan CL, He YJ, et al. Functional miRNAs in breast cancer drug resistance. [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 1529-1541.
- [37] Xu SP, Kong DJ, Chen QL, et al. Oncogenic long noncoding RNA landscape in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 129.
- [38] Zhang HL, Zhao B, Wang XX, et al. LINC00511 knock-down enhances paclitaxel cytotoxicity in breast cancer via regulating miR-29c/CDK6 axis [J]. *Life Sci*, 2019, 228: 135-144.
- [39] Liu L, Zhu Y, Liu AM, et al. Long noncoding RNA LINC00511 involves in breast cancer recurrence and radioresistance by regulating STXBP4 expression via miR-185 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7457-7468.
- [40] Liu RL, Wang L, Gan TY, et al. Long noncoding RNA LINC00511 promotes cell growth and invasion in triple-negative breast cancer by interacting with Snail [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5691-5699.
- [41] Tian YY, Xia SG, Ma MD, et al. LINC00096 Promotes the Proliferation and Invasion by Sponging miR-383-5p and Regulating RBM3 Expression in Triple-Negative Breast Cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10569-10578.
- [42] Zhang S, Ma FX, Xie XH, et al. Prognostic value of long non-coding RNAs in triple negative breast cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(37): e21861.
- [43] Li CY, Cui JW, Zou L, et al. Bioinformatics analysis of the expression of HOXC13 and its role in the prognosis of breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 899-907.
- [44] Ghafouri-Fard S, Dashti S, Farsi M, et al. HOX transcript antisense RNA: An oncogenic lncRNA in diverse malignancies [J]. *Exp Mol Pathol*, 2021, 118: 104578.
- [45] Soda N, Umer M, Kasetsirikul S, et al. An amplification-free method for the detection of HOTAIR long non-coding RNA [J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1132: 66-73.
- [46] Shi SH, Jiang J, Sun L, et al. Dynamic Regulatory Biomarker: Long Noncoding RNA (lncRNA) in Metastatic Breast Cancer [J]. *Clin Lab*, 2020, 66(9). doi:10.7754/Clin. Lab. 2020. 191140.
- [47] Arshi A, Raeisi F, Mahmoudi E, et al. A Comparative Study of HOTAIR Expression in Breast Cancer Patient Tissues and Cell Lines [J]. *Cell J*, 2020, 22(2): 178-184.
- [48] Liang HG, Huang WH, Wang YD, et al. Overexpression of MiR-146a-5p Upregulates lncRNA HOTAIR in Triple-Negative Breast Cancer Cells and Predicts Poor Prognosis [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033819882949.
- [49] Collina F, Aquino G, Brogna M, et al. lncRNA HOTAIR up-regulation is strongly related with lymph nodes metastasis and LAR subtype of Triple Negative Breast Cancer [J]. *J Cancer*, 2019, 10(9): 2018-2024.
- [50] Moon YW, Kim I, Chang S, et al. Hypoxia regulates allele-specific histone modification of the imprinted H19 gene [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(11): 194643.
- [51] Yoshimura H, Matsuda Y, Yamamoto M, et al. Expression and role of long non-coding RNA H19 in carcinogenesis [J]. *Frontiers Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23: 614-625.
- [52] 韦柳兴, 李杨宏, 卢冠铭. 长链非编码 RNA 在甲状腺乳头状癌发生机制及临床应用的研究进展 [J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(4): 504-508.
- [53] Wang J, Sun JY, Yang F. The role of long non-coding RNA H19 in breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 7-16.
- [54] Wang YK, Wu Z, Li YX, et al. Long Non-Coding RNA H19 Promotes Proliferation, Migration and Invasion and Inhibits Apoptosis of Breast Cancer Cells by Targeting miR-491-5p/ZNF703 Axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9247-9258.
- [55] Han JG, Han BJ, Wu XY, et al. Knockdown of lncRNA H19 restores chemo-sensitivity in paclitaxel-resistant triple-negative breast cancer through triggering apoptosis and regulating Akt signaling pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 359: 55-61.

收稿日期: 2021-01-01; 修回日期: 2021-05-27