

miR-342-3p 对乳腺癌化疗敏感性的影响

马涛^{1*}, 张君莹², 吴建中³, 唐金海⁴

(¹南京医科大学附属无锡妇幼保健院, 江苏 无锡 214002; ²徐州医学院外科学系, 江苏 徐州 221000; ³江苏省肿瘤医院中心实验室, ⁴乳腺外科, 江苏 南京 210000)

[摘要] 目的: 研究 miR-342-3p 对乳腺癌化疗敏感性的影响。方法: 检测乳腺癌细胞株 MCF-7、SKBr3 和 MDA-MB-231 中 miR-342-3p 的表达。应用脂质体转染方法, 转染 hsa-miR-342-3p 模拟物到低表达 miR-342-3p 的乳腺癌细胞株(mimic 转染组), 同时设立阴性对照(mim-NC 转染组); 转染 miR-342-3p 抑制物到高表达 miR-342-3p 的乳腺癌细胞株(inhibitor 转染组), 同时设立阴性对照(inhi-NC 转染组)。mimic 转染组、mim-NC 转染组、inhibitor 转染组和 inhi-NC 转染组细胞, 分别加入浓度为 2 $\mu\text{mol/L}$ 的紫杉醇、顺铂及 4 $\mu\text{mol/L}$ 的阿霉素的进行培养, 应用 CCK8 法检测药物作用 48 h 后细胞增殖率的变化。结果: 以 SKBr3 为参照, miR-243-3p 在 MCF-7 细胞中的相对表达倍数是 126.000, 在 MDA-MB-231 细胞中的相对表达倍数是 0.017。mimic 转染组细胞与紫杉醇、顺铂孵育 48 h 后, 肿瘤细胞增殖率低于 mim-NC 转染组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但与阿霉素孵育后细胞增殖率与 mim-NC 转染组差异无统计学意义($P > 0.05$); inhibitor 转染组细胞与紫杉醇、顺铂和阿霉素孵育 48 h 后, 肿瘤细胞的增殖率高于 inhi-NC 转染组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: miR-342-3p 能调控乳腺癌细胞株 MDA-MB-231、MCF-7 对紫杉醇和顺铂的化疗敏感性, 但提高 miR-342-3p 表达不能增加 MDA-MB-231 细胞对阿霉素的化疗敏感性, 降低 miR-342-3p 的表达却可以减弱 MCF-7 细胞对阿霉素的化疗敏感性。

[关键词] 乳腺癌; miR-342-3p; 化疗敏感性

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)06-716-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20140605

miR-342-3p influences the chemotherapy sensitivity of breast cancer

Ma Tao^{1*}, Zhang Junying², Wu Jianzhong³, Tang Jinhai⁴

(¹Department of Breast Surgery, Wuxi Maternal and Child Health Hospital Affiliated to NJMU, Wuxi 214002; ²Surgery Department, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000; ³Center Laboratory, ⁴Department of Breast Surgery, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of miR-342-3p on chemotherapy sensitivity of breast cancer cells. **Methods:** The expression levels of miR-342-3p were detected in breast cancer cell lines MCF-7, SKBr3 and MDA-MB-231. By using lipofectamine, the hsa-miR-342-3p mimic was transfected into breast cancer cell lines, which were of the lowest expression of miR-342-3p cell lines (the mimic group). The mim-NC was performed as the negative control group. Furthermore, the miR-342-3p inhibitor was transfected into breast cancer cell lines of the highest expression of miR-342-3p, the inhi-NC was performed as the negative control group. Cells from four different groups (the mimic, mim-NC, inhibitor and inhi-NC groups) were treated with 2 $\mu\text{mol/L}$ paclitaxel, 2 $\mu\text{mol/L}$ cisplatin and 4 $\mu\text{mol/L}$ doxorubicine for 48 hours, respectively. CCK8 assay was used for detection of cell proliferation. **Results:** Compared with the expression level of miR-243-3p in SKBr3, the level of miR-243-3p in MCF-7 cells was significantly increased (126.000 fold change), but it was decreased (0.017 fold change) in MDA-MB-231 cell lines. The rates of cell proliferation in the mimic group after treatment with paclitaxel and cisplatin for 48 hours were significantly lower than those in the mim-NC group, respectively ($P < 0.05$, respectively). However, the cell proliferation rates in the mimic group and the mim-NC group after treatment with doxorubicine for 48 hours had no significant difference ($P > 0.05$). The cell proliferation rates in the inhibitor group were significantly higher than those in the inhi-NC groups after treatment with paclitaxel, cisplatin and doxorubicine for 48 hours,

[基金项目] 无锡市卫生局科研项目计划资助(ML201307)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: mataowx@sina.com

respectively ($P < 0.05$, respectively). **Conclusion:** miR-342-3p may play a key role in the regulation of chemotherapy sensitivity to paclitaxel and cisplatin in breast cancer cell lines MDA-MB-231 and MCF-7. Up-regulation of miR-342-3p expression could not increase the chemotherapy sensitivity to doxorubicine, but down-regulation of miR-342-3p expression may weaken the chemotherapy sensitivity to doxorubicine.

[Key words] breast cancer; miR-342-3p; chemotherapy sensitivity

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(06): 716-720]

乳腺癌是严重威胁女性健康的疾病,占女性恶性肿瘤发病率的第 1 位。临床上乳腺癌又可分为不同亚型,每种亚型的乳腺癌有不同的生物学行为和预后。微小 RNA(miRNA)是一类广泛存在于真核细胞中的长约 22 个核苷酸的单链、非蛋白编码 RNA,能对基因表达进行负调控,进而调节细胞的代谢、增殖、分化和凋亡等基本生理过程及多种生物学行为。miR-342-3p 与乳腺癌的分子亚型有明显相关性,本课题组已于前期研究中发现,miR-342-3p 在激素受体阳性的乳腺癌中高表达,在三阴性乳腺癌中表达最低^[1-2]。本研究旨在进一步探索 miR-342-3p 在乳腺癌细胞株中的表达及对化疗药物敏感性的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株来源

乳腺癌细胞系 MDA-MB-231、SKBr-3、MCF-7 购于中国科学院上海生科院细胞资源中心。

1.1.2 主要试剂和设备

胎牛血清(FBS)购自美国 Hyclone 公司; RPMI 1640 培养基、TRIzol 试剂购自美国 Invitrogen 公司。实时荧光定量 PCR 试剂购自上海闪晶分子生物科技有限公司。hsa-miR-342-3p 模拟物(miR-342-3p mimic)和其阴性对照(miR-342-3p mimic negative control, mim-NC),抑制物(miR-342-3p inhibitor)和其阴性对照(miR-342-3p inhibitor negative control, inhi-NC)均购于上海吉玛公司。7300 荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

MCF-7 和 SKBr-3 细胞用含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基,MDA-MB-231 细胞用含 10%胎牛血清的 DMEN 培养基,放置于 37℃恒温、5%CO₂ 的饱和湿度培养箱中培养,每 2~3 d 更换培养液。待细胞长满 80%镜下视野时,用 0.25%胰蛋白酶消化传代,取对数生长期的细胞用于后续实验。

1.2.2 RNA 的提取

按 TRIzol 试剂说明书提取各细胞株中的总 RNA,DEPC 处理水溶解 RNA。为增加小 RNA 得率,将异丙醇沉淀步骤改为-20℃沉淀 2 h 以上。检测 RNA 溶液 $D(260\text{ nm})$ 及 $D(280\text{ nm})$ 吸光值,计算 RNA 浓度和纯度, $D(260\text{ nm})/D(280\text{ nm}) > 1.8$ 方可用于检测。

1.2.3 应用含茎环引物的 real-time quantitative PCR (RQ-PCR)行 miR-342-3p 表达水平的检测

根据 miRNAs 序列设计引物,用 U6 RNA 作为对照,引物由上海生工公司合成。miR-342-3p 的茎环引物 5'-GCCGCTGAGCAGGCTGGAGAAATTAA-CCACGCGCACGGGT-3',上游 5'-TCTCACACAGAA-ATCGC-3',下游 5'-GAGCAGGCTGGAGAA-3';U6 的茎环引物 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAG-GTGCCTGGATACGACAAAATATGGAAC-3',上游 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAT-3',下游 5'-CGCTTACGAATTTGCGTGTGCAT-3'。取 1 μg 总 RNA 以 miR-342-3p 茎环反转录引物进行反转录。为准备定量 PCR 内参模板 cDNA,用相同的总 RNA 标本以 U6、RT 引物为反转录引物进行反转录。反转录反应体系为 1 μg 总 RNA,50 nmol/L miRNA 茎环 RT 引物(或 U6 RT 引物)、2U RNase inhibitor、5U M-MLV 反转录酶、0.5 $\mu\text{mol/L}$ dNTP。反应条件为:16℃ 30 min,42℃ 30 min,75℃ 15 min,反应结束后-20℃保存。以 15 μl 反应体系进行 RQ-PCR。miRNA 检测反应体系包括:1 μl RT 产物,1 \times SYBR Green I Mastermix,0.5 $\mu\text{mol/L}$ miRNA 特异正向引物、0.5 $\mu\text{mol/L}$ 反向引物。RQ-PCR 条件为:95℃ 10 min 后,95℃ 15 s,60℃ 1 min,40 个循环。RQ-PCR 使用 7300 荧光定量 PCR 仪进行。记录每个反应管中荧光信号到达所设定域值时所经历的循环数即 Ct 值。通过设置复孔取平均值,即得到各样本中目的基因扩增的 Ct 值。miR-243-3p 相对定量采用 2^{- $\Delta\Delta\text{Ct}$} 法,目的基因 ΔCt 值=目的基因 Ct 值-同一样本参照基因 Ct 值,重复 3 次,取平均值; $\Delta\Delta\text{Ct}$ 值=处理组目的基因 ΔCt 值-对照组目的基因 ΔCt 值。

1.2.4 乳腺癌细胞株转染

检测3种乳腺癌细胞株MDA-MB-231、SKBr-3、MCF-7中miR-342-3p的表达后,低表达的细胞株转染hsa-miR-342-3p模拟物(mimic)和阴性对照(mim-NC);高表达的细胞株转染miR-342-3p抑制物(inhibitor)和阴性对照(inhi-NC)。干粉离心后配置成 2×10^5 mol/L的工作液。转染前1 d,用不含抗生素的培养基传代至6孔培养板,每孔 1.5×10^5 个细胞,使用脂质体转染剂Lipofectamine™2000(Invitrogen公司,美国)按照说明书转染,mimic和inhibitor的终浓度分别为 1×10^{-8} mol/L及 2×10^{-8} mol/L,于37℃、5%CO₂转染6 h后,更换含血清培养基,继续培养以用于后续实验。实验分6组,分别为过表达组(mimic转染组)、阴性对照mim-NC转染组;抑制组(inhibitor转染组)、阴性对照inhi-NC转染组及两种细胞株的未转染组。

1.2.5 药物敏感性实验及细胞增殖检测

转染后4~6 h换液,36 h后消化计数细胞接种96孔板,每孔种植8 000个细胞,每种细胞接种3个复孔。待细胞贴壁后开始加药。先行预实验分别在细胞株MDA-MB-231、MCF-7中,加入紫杉醇、顺铂和阿霉素,药物浓度均设置为0、0.1、0.2、0.4、0.8、2.0、4.0、8.0 μmol/L,研究发现紫杉醇、顺铂的浓度为2 μmol/L,阿霉素浓度为4 μmol/L培养48 h后可接近肿瘤细胞半数死亡率。因此本实验加入紫杉醇、顺铂的药物浓度为2 μmol/L,阿霉素的浓度为4 μmol/L。将细胞加完药物反应48 h后,用

CCK8法检测;每次测板之前,弃每孔原培养基,加入100 μl DMEM培养基,每孔再加入10 μl CCK8检测液,加完后将待测板放入37℃温箱,待其反应1 h以后用酶标仪读取450 nm处的吸光度值。上述步骤独立重复3次。肿瘤细胞增殖率(%)=(干预组吸光度值-空白对照组吸光度值)/(阴性对照组吸光度值-空白对照组吸光度值)×100%。

1.3 统计学方法

数据采用SPSS13.0统计软件分析,数据均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组样本均数比较用独立样本 t 检验,多组均数间比较采用单因素方差分析,两两比较用SNK- q 检验。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-342-3p在乳腺癌细胞株MCF-7、SKBr3和MDA-MB-231的表达情况

RQ-PCR检测显示,所有样本中miR-342-3p cDNA显示指数增长,并达到平台期,其扩增曲线为1组典型的倒S型曲线,扩增效率较高。3种细胞株miR-342-3p表达的相对定量,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算,以乳腺癌细胞株SKBr3作为参照,MCF-7的 $2^{-\Delta\Delta Ct} = 126.000$;MDA-MB-231的 $2^{-\Delta\Delta Ct} = 0.017$ 。也就是说,miR-342-3p在MCF-7的表达,是SKBr3的126.000倍;miR-342-3p在MDA-MB-231的表达,是SKBr3的0.017倍。miRNA-342-3p在MCF-7细胞株中表达最高,在MDA-MB-231中最低(表1)。

表1 miR-342-3p在乳腺癌细胞株MCF-7、SKBr3和MDA-MB-231的表达情况

Table 1 The expression of miR-342-3p in cell lines MCF-7, SKBr3 and MDA-MB-231

细胞株	miR-342-3p(Ct)	U6 Ct	ΔCt	相对倍数($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
MCF-7	22.28 ± 0.11	10.69 ± 0.08	11.59	126.000
MDA-MB-231	35.03 ± 0.25	10.56 ± 0.05	24.47	0.017
SKBr3	28.84 ± 0.19	10.27 ± 0.06	18.57	1.000

2.2 各组细胞株中miR-342-3p的表达情况

应用瞬时转染法,转染mimic及mim-NC到低表达miR-342-3p的细胞株MDA-MB-231,转染inhibitor及inhi-NC到高表达miR-342-3p的细胞株MCF-7。mimic转染组中miRNA-342-3p的表达明显升高,与mim-NC组相比,相对倍数达 1.19×10^4 。inhi-NC转染组中miRNA-342-3p的表达明显低于inhi-NC组,相对倍数为 1.24×10^{-2} (表2)。

2.3 培养48 h后,各组细胞株增殖率情况

MDA-MB-231细胞株mimic转染组与其阴性

对照mim-NC转染组培养48 h后,细胞增殖率依次为(182 ± 6)%、(178 ± 4)%,肿瘤细胞的增殖率比较无统计学意义($P = 0.931$);MCF-7细胞株inhibitor转染组与其对照inhi-NC转染组细胞增殖率分别为(191 ± 9)%、(185 ± 12)%,细胞增殖率比较亦无统计学差异($P = 0.312$)。

2.4 紫杉醇、顺铂和阿霉素引起的肿瘤细胞增殖率改变

各组细胞中分别加入浓度为2 μmol/L紫杉醇、2 μmol/L顺铂培养48 h后,mimic转染组与阴性对

表 2 MDA-MB-231 过表达组、MCF-7 抑制组及其阴性对照组 miR-243-3p 表达情况

Table 2 The expression of miR-342-3p in the MDA-MB-231 mimic, mim-NC, MCF-7 inhibitor and inhi-NC groups

组别	miR-342-3p(Ct)	U6 Ct	ΔCt	相对倍数($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
mimic 转染组	19.22 ± 2.34	14.45 ± 0.01	4.77	1.19 × 10 ⁴
mim-NC 转染组	32.69 ± 0.83	14.38 ± 0.11	18.31	1.00
inhiitor 转染组	25.76 ± 0.15	13.24 ± 0.02	12.52	1.24 × 10 ⁻²
inhi-NC 转染组	19.55 ± 0.25	13.36 ± 0.03	6.19	1.00

照 mim-NC 转染组相比, 肿瘤细胞增殖率差异有显著性($P < 0.05$), inhiitor 转染组与对照 inhi-NC 转染组相比, 差异也有显著性($P < 0.05$)。加入 4 μmol/L 阿霉素培养 48 h 后, mimic 转染组与阴性对照 mim-NC 转染组相比, 差异无统计学意义 ($P >$

0.05), inhiitor 转染组与对照 inhi-NC 转染组相比, 差异无统计学意义($P < 0.05$, 表 3)。

3 讨 论

化疗作为乳腺癌全身治疗的手段, 到目前为止,

表 3 加入紫杉醇、顺铂和阿霉素培养 48 h 后各组增殖率变化

Table 3 Cell growth rates of each group after cultivated 48 hours with paclitaxel, cisplatin and doxorubicin (%)

组别	增殖率		增殖率		增殖率	
	紫杉醇(%)	P 值	顺铂(%)	P 值	阿霉素(%)	P 值
mimic 转染组	40 ± 2	0.001 ^a	46 ± 2	0.021 ^a	53 ± 3	0.746 ^a
mim-NC 转染组	61 ± 4		52 ± 2		52 ± 4	
inhiitor 转染组	50 ± 2	0.018 ^b	46 ± 3	0.018 ^b	30 ± 3	0.012 ^b
inhi-NC 转染组	45 ± 1		38 ± 2		21 ± 2	

a: mimic 转染组与 mim-NC 转染组比较; b: inhiitor 转染组与 inhi-NC 转染组比较。

仍然是乳腺癌综合治疗中非常重要的环节。如何提高化疗疗效也是许多学者研究的热点。miRNA 能对基因表达进行负调控, 进而调节细胞的代谢、增殖、分化和凋亡等基本生理过程及多种生物学行为。miRNA 广泛参与机体生长、发育和疾病发生等生命过程, 与肝癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤密切相关, 可用于某些肿瘤的诊断、分期、判断预后及治疗, 并与肿瘤的侵袭和转移相关^[3-4]。miRNA 在乳腺癌的研究中越来越受到重视, 乳腺癌的发生、浸润、转移和耐药与一些 miRNA 关系密切^[5]。

miR-342-3p 是 23 个碱基的单链小分子 RNA, 曾经被称为 miR-342, 位于染色体 14q32, 宿主基因是 EVL 基因, miR-342-3p 位于 EVL 基因的内含子中, 有多项试验证明 miR-342-3p 与宿主基因 EVL 的 mRNA 表达一致^[6]。miR-342-3p 在多种肿瘤中表达异常^[7-9]。研究发现 miR-342-3p 在乳腺癌不同分子亚型中的表达不同, 在激素受体阳性的细胞中高表达, 在激素受体阴性的乳腺癌细胞中低表达, 在三阴性乳腺癌中表达最低^[10]。本研究发现在三阴性乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 中, miR-342-3p 的表达明显低于激素受体阳性的乳腺癌细胞 MCF-7, 与激素受体阴性 HER2 阳性的乳腺癌细胞株 SKBr3 相比, MCF-7 是其 126.000 倍, 而 MDA-MB-231 是其 0.017

倍。这与组织中 miRNA-342-3p 的表达相似。

有研究表明 miR-342-3p 低表达与乳腺癌内分泌治疗的耐药性相关, 通过上调 miR-342-3p 表达可以使内分泌治疗抵抗的肿瘤细胞转变为对内分泌治疗敏感的细胞^[11]。本研究发现, 提高 miR-342-3p 表达, 可以使乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 对紫杉醇和顺铂的化疗敏感性提高, 但对阿霉素的化疗敏感性无明显作用, 说明 miR-342-3p 在乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 化疗药物敏感性方面有选择性。与其调控的下游靶基因、影响的信号通路以及化疗药物的作用机制相关。另外, 降低乳腺癌细胞株 MCF-7 中 miR-342-3p 的表达后, 肿瘤细胞对紫杉醇、顺铂及阿霉素的化疗敏感性降低。但是通过转染改变肿瘤细胞 miR-342-3p 的表达, 并不明显影响肿瘤细胞的增殖率。这也说明在化疗影响肿瘤细胞增殖方面 miR-342-3p 可能起着“伴娘”作用。

化疗药物紫杉醇的抗肿瘤作用主要是通过促进微管蛋白聚合抑制解聚, 保持微管蛋白稳定, 抑制细胞有丝分裂。可能与 miR-342-3p 调控的有丝分裂 PLKs 信号通路起协同作用。所以在肿瘤细胞株 MDA-MB-231 中增加 miR-342-3p 表达, 与对照组相比, 紫杉醇对细胞增殖的抑制作用增加。但两者是如何相互作用, 作用机制如何, 目前尚不清楚, 这也将

是本课题组下一步需要研究的问题。顺铂为烷化剂,可抑制DNA复制过程,主要作用部位在DNA的嘌呤和嘧啶碱基,属于细胞周期非特异药物。铂类药物目前在三阴性乳腺癌的化疗中正逐渐受到重视^[12],亦有研究发现铂类药物在三阴性乳腺癌化疗敏感性方面的作用,与P63/P73相关的信号通路有关^[13]。但具体的作用机制并不清楚,有待于进一步深入研究。

在乳腺癌不同分子亚型中,三阴性乳腺癌预后最差^[14-15],但研究发现,如果通过化疗能达到部分缓解的三阴性乳腺癌患者,其预后较好,5年的无病生存期及总生存期将提高^[16-17]。miRNA-342-3p在三阴性乳腺癌中低表达,通过增加三阴性乳腺癌细胞株MDA-MB-231中的miRNA-342-3p表达,可以提高该细胞株对化疗药物紫杉醇和顺铂的敏感性。miRNA-342-3p可能成为三阴性乳腺癌治疗的新靶点。另外,降低miRNA-342-3p后MCF-7的化疗敏感性也降低,可能与化疗耐药性相关,也为乳腺癌耐药性研究提出了新思路。

[参考文献]

- [1] 马涛,陆肖玮,王嘉园,等. miR-342-3p在乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2013, 7, 33(7):;908-910
- [2] He YJ, Wu JZ, Ji MH, et al. miR-342 is associated with estrogen receptor- α expression and response to tamoxifen in breast cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(3):813-818
- [3] Margaret SE, Phillip A. Sharp Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes[J]. *Cell*, 2012, 149(3):515-524
- [4] Rutnam ZJ, Yang BB. The involvement of microRNAs in malignant transformation[J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27(10):1263-1270.
- [5] Rodríguez-González FG, Sieuwerts AM, Smid M, et al. MicroRNA-30c expression level is an Independent predictor of clinical benefit of endocrine therapy in advanced estrogen receptor positive breast Cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(1):43-51
- [6] Radfar MH, Wong W, Morris Q. Computational prediction of intronic microRNA targets using host gene expression reveals novel regulatory mechanisms [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(6):e19312
- [7] Grady WM, Parkin RK, Mitchell PS, et al. Epigenetic silencing of the intronic microRNA hsa-miR-342 and its host gene EVL in colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2008, 27(27):3880-3888
- [8] Ronehetti D, Lionetti M, Mosca L, et al. An integrative genomic approach reveals coordinated expression of intronic miR-335, miR-342 and miR-561 with deregulated host genes in multiple myeloma[J]. *BMC Med Genomics*, 2008, 1:37. doi:10.1186/1755-8794-1-37
- [9] Van der Auwera I, Limame R, van Dam P, et al. Integrated miRNA and mRNA expression profiling of the inflammatory breast cancer subtype[J]. *Bri J Cancer*, 2010, 103(4), 532-541
- [10] Lowery AJ, Miller N, Devaney A, et al. MicroRNA signatures predict oestrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu receptor status in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*. 2009, 11(3):R27
- [11] Diana MC, Partha MD, Nicole SS, et al. Downregulation of miR-342 is associated with tamoxifen resistant breast tumors[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:317
- [12] Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A, et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs[J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2008, 105(44): 17079-17084
- [13] Leong CO, Vidnovic N, Deyoung MP, et al. The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5):1370-1380
- [14] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple negative breast cancer[J]. *Cancer*, 2007, 109(1):25-32
- [15] Ma KK, Chau WW, Wong CH, et al. Triple negative status is a poor prognostic indicator in chinese women with breast cancer: a ten year review [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5):2019-2114
- [16] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1275-1281
- [17] Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(7):1037-1044

[收稿日期] 2014-01-14