



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.010
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.010
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(11):1379-1385.

· 基础研究 ·

长链非编码 RNA CBR3-AS1 在乳腺癌中的表达及其功能

熊雄, 焉正庆, 张爱军

(湖北省武汉市武昌医院 普通外科, 湖北 武汉 430061)

摘要

目的: 探讨长链非编码 RNA CBR3-AS1 (CBR3-AS1) 在乳腺癌中表达及作用。

方法: 用 qRT-PCR 检测 70 例乳腺癌组织与癌旁组织, 以及不同乳腺癌细胞系 (MCF-7、MDA-MB-453、SKBR3) 与正常乳腺上皮细胞系 (HS578Bst) 中 CBR3-AS1 的表达, 分析 CBR3-AS1 表达与乳腺癌患者临床病理参数及预后的关系。将乳腺癌细胞 SKBR3 分别转染 CBR3-AS1 干扰序列 (干扰组)、CBR3-AS1 过表达序列 (过表达组) 及阴性对照序列 (阴性对照组), 用 MTT 法和流式细胞术分别检测各组细胞转染后增殖活力与凋亡的变化。

结果: CBR3-AS1 的相对表达量在乳腺癌组织中明显高于癌旁组织, 在不同乳腺癌细胞系中均明显高于正常乳腺上皮细胞 (均 $P < 0.01$)。乳腺癌组织中 CBR3-AS1 表达与 TNM 分期 ($P = 0.003$)、淋巴结转移 ($P = 0.047$) 和远处转移 ($P = 0.024$) 明显有关。CBR3-AS1 高表达患者 3 年无瘤生存率和总生存率均明显低于 CBR3-AS1 低表达患者 (53.3% vs. 70.7%, $P = 0.0032$; 62.8% vs. 78.4%, $P = 0.0057$)。与阴性对照组比较, 干扰组细胞增殖活力明显降低、凋亡率明显升高, 过表达组细胞增殖活力明显升高、凋亡率明显降低 (均 $P < 0.01$)。

结论: CBR3-AS1 在乳腺癌中上调表达, 并与不良临床病理特征及预后密切相关, 机制可能与其过表达可促进乳腺癌细胞增殖, 并抑制凋亡有关。

关键词

乳腺肿瘤; RNA, 长链非编码; 细胞增殖; 细胞凋亡; 预后

中图分类号: R737.9

Expression of long non-coding RNA CBR3-AS1 in breast cancer and its function

XIONG Xiong, YAN Zhengqing, ZHANG Aijun

(Department of General Surgery, Wuchang Hospital of Wuhan, Wuhan 430061, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of long non-coding RNA CBR3-AS1 (CBR3-AS1) in breast cancer and its function.

Methods: The expressions of CBR3-AS1 in 70 paired specimens of breast cancer tissue and adjacent tissue as well as in different breast cancer cell lines (MCF-7, MDA-MB-453 and SKBR3) and normal mammary epithelial cell line (HS578Bst) were detected by qT-PCR. The relations of CBR3-AS1 expression with the clinicopathologic variables and prognosis of the breast cancer patients were analyzed. The breast cancer SKBR3 cells were transfected with CBR3-AS1 interfering sequences (interference group), CBR3-AS1 mimics (overexpression

收稿日期: 2019-07-05; 修订日期: 2019-10-21。

作者简介: 熊雄, 湖北省武汉市武昌医院主治医师, 主要从事普通外科常见疾病诊治方面的研究。

通信作者: 张爱军, Email: 439949233@qq.com

group) and negative control sequences (negative control group) respectively, and then, the proliferative viability and apoptosis of cells of each group after transfection were determined by MTT assay and flow cytometry, respectively.

Results: The relative expression level of CBR3-AS1 was significantly increased in breast cancer tissue or each studied breast cancer cell line compared with tumor adjacent tissue or normal mammary epithelial cell line (all $P < 0.01$). The CBR3-AS1 expression in breast cancer tissue was significantly associated with TNM stage ($P = 0.003$), lymph node metastasis ($P = 0.047$) and distant metastasis ($P = 0.024$). The 3-year disease-free survival and overall survival rates in patients with high CBR3-AS1 expression were significantly lower than those in patients with the low CBR3-AS1 expression (53.3% vs. 70.7%, $P = 0.003$ 2; 62.8% vs. 78.4%, $P = 0.005$ 7). Compared with negative control group, the proliferative viability was significantly reduced and apoptosis rate was significantly increased in cells of interference group, while the proliferative viability was significantly increased and apoptosis rate was significantly reduced in cells of overexpression group (all $P < 0.01$).

Conclusion: The CBR3-AS1 expression is up-regulated in breast cancer and is closely related to the unfavorable clinicopathologic features and poor prognosis of breast cancer patients. The mechanism may probably be associated with its promoting proliferation and inhibiting apoptosis of breast cancer cells.

Key words

Breast Neoplasms; RNA, Long Noncoding; Cell Proliferation; Apoptosis; Prognosis

CLC number: R737.9

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤，为女性癌症相关死亡的主要原因，尽管癌症诊断和治疗取得一定进展，发展中国家发病率仍在增加，迫切需要进一步探索乳腺癌发病机制并寻找用于乳腺癌检测和治疗的新靶标^[1]。乳腺癌进展是一个与遗传和环境因素相关的复杂多步骤过程^[2]。长链非编码RNA (lncRNAs) 是一类长度超过200个核苷酸的RNA分子，参与调控细胞凋亡和周期控制、细胞发育和分化等过程^[3]。lncRNA失调与包括癌症在内的人类许多疾病密切相关^[4-5]。lncRNA RNA CBR3 (CBR3-AS1) 最早发现在前列腺癌组织中上调表达并调控细胞增殖和凋亡^[6]。尽管如此，CBR3-AS1在乳腺癌中作用和功能尚未完全阐明。本研究旨在探讨乳腺癌组织中CBR3-AS1表达状态，其与患者临床病理参数间的关系和预后价值，并探讨其对乳腺癌细胞功能的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人乳腺癌细胞系 (MCF-7、MDA-MB-453和SKBR3) 和正常乳腺上皮细胞系 (HS578Bst) 购自美国ATCC细胞库。Eagle培养基购自GIBCO公司，TRIzol 和SuperScript III逆转录酶试剂盒购自

Invitrogen公司，qRT-PCR试剂盒 (RR420) 购自日本Takara公司；Transwell小室、基质胶Matrigel购至美国BD公司；ThermoND2000C超微量分光光度计 (Thermo)、GeneAmp PCR system 9700扩增仪 (PerkinElmer)、LightCycler[®] 480 II System (Roche)。CBR3-AS1干扰序列、阴性对照序列及CBR3-AS1模拟物序列均由上海吉玛生物科技有限公司合成。Lipofectamine[™] 2000购买自美国Invitrogen公司。凋亡检测试剂盒购买自Sigma公司。

1.2 乳腺癌组织标本

收集我院2013年1月—2015年1月间于我院普外科行乳腺癌切除术的患者组织标本70例，收集患者癌组织标本和对应癌旁组织，从临床病历中收集患者全部临床资料，所有患者均经过病理标本确定为原发性乳腺癌并根据世界卫生组织标准^[7]进行乳腺癌病理诊断分类。纳入标准：(1) 病理诊断为乳腺癌且不存在其他部位肿瘤；(2) 患者手术前未接受放疗或生物治疗；(3) 患者存在完整的病历和随访资料。排除标准：(1) 患者存在乳腺癌外其他部位原发性肿瘤；(2) 不符合纳入标准者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 患者随访

患者无瘤生存时间为手术后出院第1天到肿

瘤复发时间; 总生存时间为手术后出院第1天到死亡时间或随访截止时间, 采用门诊或电话方式随访, 每半年随访1次, 行乳腺彩超、钼靶或CT检查, 随访内容包括肿瘤复发及死亡情况。随访截止时间为2019年3月1日, 有4例失访。

1.4 细胞分组及处理

参照文献方法^[8]进行细胞转染, 将乳腺细胞SKBR3在六孔板上生长至汇合到80%以上时采用LipofectamineTM 2000按照制造商说明分别转染CBR3-AS1干扰序列(干扰组)、CBR3-AS1模拟物序列(过表达组)、阴性对照序列(阴性对照组), 转染后48 h收获细胞, 采用qRT-PCR检测以确定转染效率。所有细胞系在37 ℃、5%CO₂培养箱中培养, 培养基为Eagle培养基, 取对数生长期且生长良好的细胞用于后续实验。

1.5 细胞活力和细胞凋亡检测

使用MTT细胞增殖/活力测定试剂盒(Sigma, Germany)根据指南进行细胞活力测定。测量并记录每个孔的吸光度(570 nm), 细胞活力计算公式=(OD样本/OD对照)×100。根据制造商方案, 使用膜联蛋白-V-Fluos(Annexin-V-Fluos)和碘化丙啶(propidium iodide, PI)凋亡检测试剂盒通过流式细胞仪评估细胞凋亡率。

1.6 qRT-PCR 检测

使用TRIzol从肿瘤标本或细胞系中提取总RNA, 并使用SuperScript III逆转录酶试剂盒根

据制造商说明书反转录成cDNA。用SYBR Premix Ex TaqTM II试剂盒在ABI-7500平台(Applied Biosystems, USA)上进行PCR扩增, GAPDH作为内参。CBR3-AS1引物序列, 正向: 5'-CAG TGG GGA ACT CTG ACT CG-3', 反向: 5'-GTG CCT GGT GCT CTC TTAC C-3'。GAPDH引物序列, 正向: 5'-GTC AAC GGA TTT GGT CTG TAT T-3', 反向: 5'-AGT CTT CTG GGT GGC AGT GAT-3'。

1.7 统计学处理

数据用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 使用SPSS 20.0版本行统计分析。*t*检验用于比较两组间的差异, 使用Kaplan-Meier法和对数秩检验统计生存率差异。*P*<0.05表示差异存在统计学意义。

2 结 果

2.1 CBR3-AS1 在乳腺癌组织和细胞系中上调表达

CBR3-AS1在乳腺癌组织中相对表达量明显高于癌旁组织[(5.6±1.8) vs. (1.8±0.5), *P*<0.01]。正常乳腺上皮细胞系HS578Bst的CBR3-AS1相对表达量为2.03±0.42, 乳腺癌细胞系MCF-7、MDA-MB-453和SKBR3中CBR3-AS1相对表达量分别为6.5±0.8、8.3±0.7、11.9±1.2, 乳腺癌细胞系MCF-7、MDA-MB-453和SKBR3中CBR3-AS1相对表达量均明显高于正常乳腺上皮细胞系HS578Bst(均*P*<0.01)(图1)。

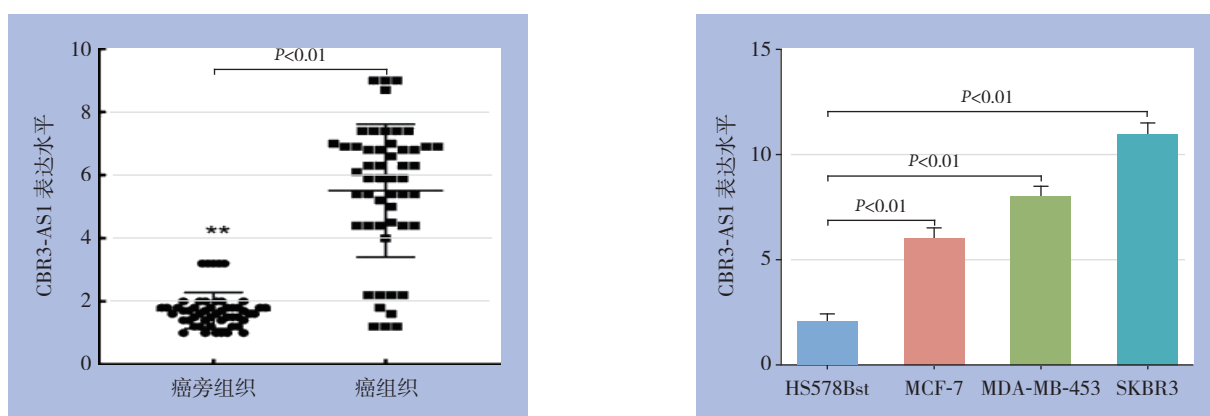


图 1 qRT-PCR 检测 CBR3-AS1 的表达 A: 乳腺癌组织与癌旁组织; B: 正常乳腺上皮细胞系与不同的乳腺癌细胞系
Figure 1 Determination of CBR3-AS1 expressions by qRT-PCR A: Breast cancer tissues and tumor adjacent tissues; B: Normal mammary epithelial cells and different breast cancer cells

2.2 CBR3-AS1 表达与乳腺癌患者临床病理参数间的关系

依据乳腺癌患者癌组织中CBR3-AS1的表达中位值,将患者分为CBR3-AS1高表达组(43例)和CBR3-AS1低表达组(27例)。统计分析结果显示,乳腺癌CBR3-AS1表达与年龄($P=0.546$)、肿瘤大小($P=0.478$)和组织学类型($P=0.145$)无关,但与TNM分期($P=0.003$)、淋巴结转移($P=0.047$)和远处转移($P=0.024$)有关(表2)。

2.3 CBR3-AS1 高表达与乳腺癌患者预后的关系

Kaplan-Meier生存分析结果显示, CBR3-AS1高表达组3年无瘤生存率和总生存率分别为53.3%和62.8%, CBR3-AS1低表达组3年无瘤生存率和总生存率分别为70.7%和78.4%, CBR3-AS1高表达组3年无瘤生存率($P=0.0032$)和总生存率($P=0.0057$)均明显低于CBR3-AS1低表达组(图2)。

表2 CBR3-AS1 表达与乳腺癌患者临床病理参数间的关系 [n (%)]

Table 2 Relations of CBR3-AS1 expression with clinical variables of the breast cancer patients [n (%)]

参数	n	低表达组 (n=27)	高表达组 (n=43)	P
年龄(岁)				
< 50	32	15 (46.9)	17 (53.1)	0.546
≥ 50	38	12 (31.6)	26 (68.4)	
肿瘤大小(cm)				
< 2	41	16 (39.0)	25 (61.0)	0.478
≥ 2	29	11 (37.9)	18 (62.1)	
TNM分期				
I/II	23	8 (34.8)	15 (65.2)	0.003
III/IV	47	19 (40.4)	28 (59.6)	
淋巴结转移				
无	23	12 (52.2)	11 (47.8)	0.047
有	47	15 (31.9)	32 (68.1)	
组织学类型				
乳管癌	62	23 (37.1)	39 (62.9)	0.145
小叶癌	6	3 (50.0)	3 (50.0)	
混合型	2	1 (50.0)	1 (50.0)	
远处转移				
有	22	18 (81.8)	4 (18.2)	0.024
无	48	19 (39.6)	39 (60.4)	

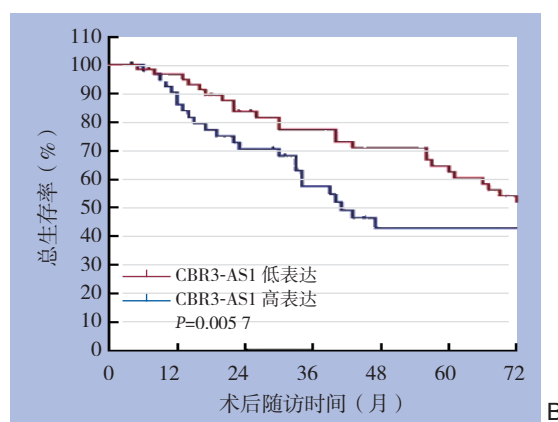
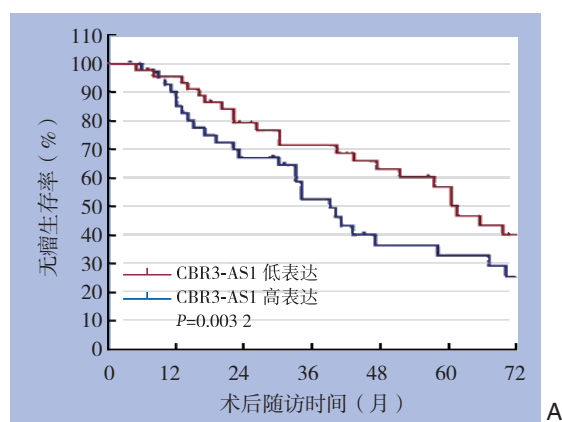


图2 不同 CBR3-AS1 表达状态乳腺癌患者的生存曲线 A: 无瘤生存曲线; B: 总生存曲线

Figure 2 Survival curves of breast cancer patients with different CBR3-AS1 expression levels A: Disease-free survival curves; B: Overall survival curves

2.4 转染效率检测

转染后24 h, 阴性对照组CBR3-AS1相对表达量为 20.4 ± 2.5 , 干扰组为 2.4 ± 0.3 , 过表达组为 54.3 ± 4.7 , 过表达组CBR3-AS1相对表达量显著高于阴性对照组($P<0.01$); 干扰组CBR3-AS1相对表达量明显低于阴性对照组($P<0.01$) (图3)。

2.5 CBR3-AS1 对乳腺癌细胞增殖的影响

转染后24、48及72 h, 细胞活力检测示, 过表达组细胞增殖活力明显高于阴性对照组

($P<0.01$); 干扰组细胞增殖活力明显低于阴性对照组($P<0.01$) (图4)。

2.6 CBR3-AS1 对乳腺癌细胞凋亡的影响

阴性对照组细胞凋亡率为(19.3 ± 1.8)%, 干扰组为(53.4 ± 3.2)%, 过表达组为(15.2 ± 1.1)%, 过表达组细胞凋亡率明显低于阴性对照组($P<0.01$); 干扰组细胞凋亡率明显高于阴性对照组($P<0.01$) (图5)。

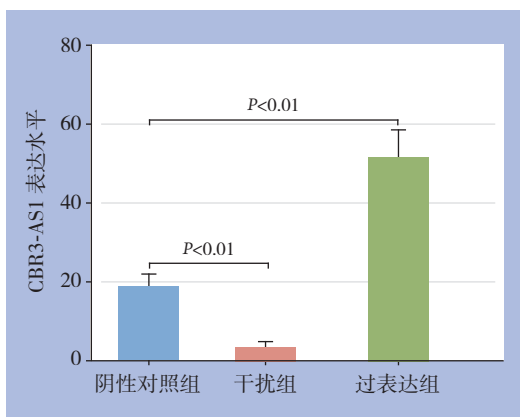


图 3 qRT-PCR 检测转染效率

Figure 3 Transfection efficiency determination by qRT-PCR

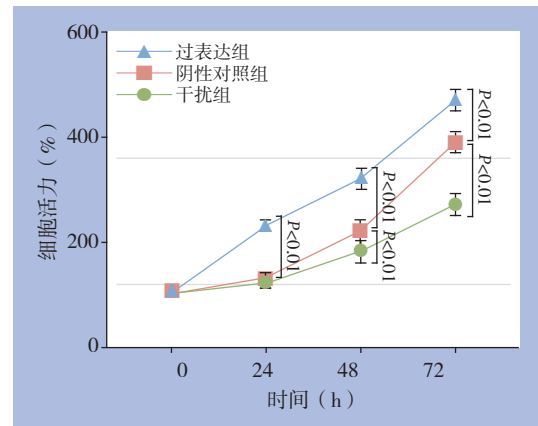


图 4 CBR3-AS1 对乳腺癌细胞增殖活力的影响

Figure 4 Influence of CBR3-AS1 on proliferative viability in breast cancer cells

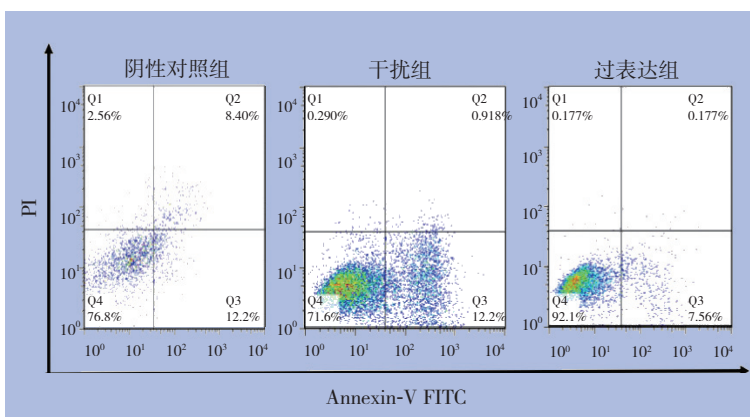
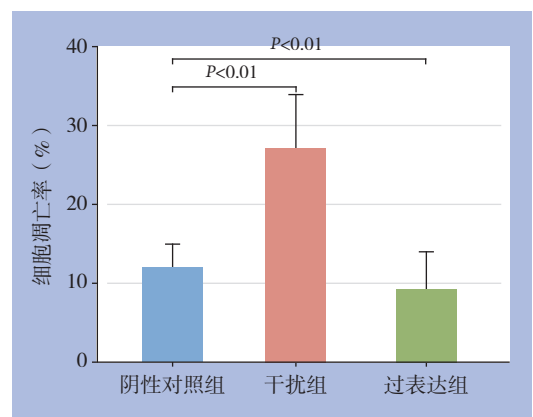


图 5 流式细胞术检测细胞凋亡

Figure 5 Cell apoptosis measured by flow cytometry



3 讨论

乳腺癌是发生于乳腺导管上皮的恶性肿瘤，是世界范围内女性常见的肿瘤。2012年，全球乳腺癌新发病例170万例，占有女性新发癌症的25%，死亡病例52.2万例，占有女性死亡病例的15%^[9-11]。深入研究乳腺癌发病分子机制对寻找乳腺癌新治疗方法和指导预后尤为重要^[12-14]。

人类基因组测序显示约98%的基因转录产物不编码蛋白质^[15]。lncRNAs是一种新发现的非编码基因，其涉及细胞发育和分化、转录和翻译及代谢调节^[16]。越来越多的证据表明lncRNA可作为致癌或肿瘤抑制基因参与多种癌症的发生和进展^[17-19]。人乳腺癌中lncRNA的微阵列表达谱分析显示，乳腺癌组织及配对的邻近组织中存在790个上调和637个下调lncRNA^[20]。多种lncRNA如POU3F3、MT1DP、HOTAIR和PRNCR1在人类

癌症中发挥致癌或抑癌特性^[5]。CBR3-AS1，也称为PlncRNA-1，是21号染色体上的蛋白质编码基因，位于羧基还原酶3（CBR3）的反义区域。先前研究^[18,21-22]表明CBR3-AS1在前列腺癌和食道癌的癌组织中过度表达且体外调节细胞凋亡和增殖。在骨肉瘤^[23]中，CBR3-AS1在癌组织中上调表达，并与Enneking分期、远处转移及组织学分级相关，CBR3-AS1高表达与骨肉瘤预后不良相关，敲低CBR3-AS1表达可抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移及侵袭，并促进凋亡。吕波等^[24]报道lncRNA CBR3-AS1在胆管细胞癌表达升高，升高的lncRNA CBR3-AS1与胆管细胞癌的恶性临床病理特征及患者的不良预后密切相关。在本研究报道了与相应的癌旁组织和细胞系比，CBR3-AS1在乳腺癌组织和细胞系中显著上调，CBR3-AS1高表达与较差的总生存率和无瘤生存率相关。上述结果表明CBR3-AS1可能参与乳腺癌肿瘤进展，并可

作为潜在预后标志物。

本研究通过体外功能丧失和功能获得实验揭示 CBR3-AS1 在乳腺癌肿瘤进展中的作用。在体外, 稳定敲低 CBR3-AS1 可显著抑制乳腺癌细胞增殖活力、诱导乳腺癌细胞凋亡; 稳定过表达 CBR3-AS1 可显著促进乳腺癌细胞增殖、抑制乳腺癌细胞凋亡。研究结果提示 CBR3-AS1 作为致癌 lncRNA 在乳腺癌发生和进展中起关键作用。尽管如此, CBR3-AS1 靶基因和乳腺癌致癌潜在机制尚不清楚。文献报道 lncRNA MALAT1 作为 miR-1 靶标参与调节乳腺癌细胞增殖和凋亡^[25], lncRNA XIST 敲低通过上调 miR-152 抑制人胶质母细胞瘤干细胞肿瘤生长^[26], 上述结果提示 lncRNA-miRNA 功能网络可能在乳腺癌发生发展中起重要作用, 如文献报道 miR-143 调节 ERBB3 抑制乳腺癌细胞增殖和侵袭^[27]。StarBase v 2.0 (<http://starbase.sysu.edu.cn/>) 预测 CBR3-AS1 和 miR-143 之间可能存在结合位点, 因而进一步研究 CBR3-AS1-miR-143 通路对乳腺癌的影响将有助于阐明 CBR3-AS1 在乳腺癌中发挥致癌作用的分子机制。

总之, 本研究发现 CBR3-AS1 在乳腺癌组织和细胞系中上调, 与乳腺癌患者不良预后显著相关。CBR3-AS1 作为致癌 lncRNA 参与调节乳腺癌细胞增殖和细胞凋亡, 可能是乳腺癌一种新的预后分子标志物和潜在治疗靶点。

参考文献

- [1] DeSantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast cancer statistics, 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):52–62. doi: 10.3322/caac.21203.
- [2] Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al. A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity[J]. *Cell*, 2018, 172(1/2):373–386.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.010.
- [3] Ellis BC, Graham LD, Molloy PL. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(2):372–386. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.10.016.
- [4] Hanly DJ, Esteller M, Berdasco M. Interplay between long non-coding RNAs and epigenetic machinery: emerging targets in cancer?[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2018, 373(1748). pii: 20170074. doi: 10.1098/rstb.2017.0074.
- [5] Tong YS, Wang XW, Zhou XL, et al. Identification of the long non-coding RNA POU3F3 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14:3. doi: 10.1186/1476-4598-14-3.
- [6] Cui Z, Ren S, Lu J, et al. The prostate cancer-up-regulated long noncoding RNA PlncRNA-1 modulates apoptosis and proliferation through reciprocal regulation of androgen receptor[J]. *Urol Oncol*, 2013, 31(7):1117–1123. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.11.030.
- [7] Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series-volume IV[A]// Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organisation classification of tumours – new series[M]. Lyon: IARC Press, 2003.
- [8] Wang CM, Wu QQ, Li SQ, et al. Upregulation of the long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes esophageal squamous carcinoma cell proliferation and correlates with advanced clinical stage[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(3):591–597. doi: 10.1007/s10620-013-2956-7.
- [9] La Vecchia C, Carioli G. The epidemiology of breast cancer, a summary overview[J]. *Epidemiol Biostat Public Health*, 2018, 15(1):e12853–1–12853–2. doi: 10.2427/12853.
- [10] Malmgren JA, Calip GS, Atwood MK, et al. Metastatic breast cancer survival improvement restricted by regional disparity: Surveillance, Epidemiology, and End Results and institutional analysis: 1990 to 2011[J]. *Cancer*, 2019, doi: 10.1002/cncr.32531. [Epub ahead of print]
- [11] Li CJ, Chu PY, Yiang GT, et al. The Molecular Mechanism of Epithelial–Mesenchymal Transition for Breast Carcinogenesis[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(9). pii: E476. doi: 10.3390/biom9090476.
- [12] Neophytou C, Boutsikos P, Papageorgis P. Molecular mechanisms and emerging therapeutic targets of triple-negative breast cancer metastasis[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:31. doi: 10.3389/fonc.2018.00031.
- [13] 湖南乳腺癌患者生育力保存专家协作组. 湖南省年轻女性乳腺癌患者生育力保存实施方案专家共识[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(11):1361–1369. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.001.
Hunan Expert Collaboration Group on Fertility Preservation for Breast Cancer Patients. Hunan expert consensus on implementation plan of fertility preservation for young breast cancer patients[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(11):1361–1369. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.001.
- [14] 文欢, 肖际东, 周元全, 等. 乳腺浸润性导管癌聚集征与肿瘤临床病理特征的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(11):1424–1431. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.009.
Wen H, Xiao JD, Zhou YQ, et al. Relationship between convergence sign and clinicopathologic features in invasive ductal breast carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(11):1424–1431. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.009.

- [15] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1):47–62. doi: 10.1038/nrg.2015.10.
- [16] Lin A, Li C, Xing Z, et al. The LINK-A lncRNA activates normoxic HIF1 α signalling in triple-negative breast cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(2):213–224. doi: 10.1038/ncb3295.
- [17] Sanchez Calle A, Kawamura Y, Yamamoto Y, et al. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(7):2093–2100. doi: 10.1111/cas.13642.
- [18] 李前, 李定明, 王卫卫, 等. 高迁移率族蛋白2在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(10):1269–1274. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.015.
- Li Q, Li DM, Wang WW, et al. Expression of high mobility group box 2 in colorectal cancer tissue and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(10):1269–1274. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.015.
- [19] 邓浩, 刘磊. 胃癌细胞中长链非编码RNA CCAT2的表达及其作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(4):435–441. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.008.
- Deng H, Liu L. Expression of long non-coding RNA CCAT2 in gastric cancer cells and its action[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(4):435–441. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.008.
- [20] Xu N, Wang F, Lv M, et al. Microarray expression profile analysis of long non-coding RNAs in human breast cancer: a study of Chinese women[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 69:221–227. doi: 10.1016/j.biopha.2014.12.002.
- [21] Jin Y, Cui Z, Li X, et al. Upregulation of long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes proliferation and induces epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16):26090–26099. doi: 10.18632/oncotarget.15318.
- [22] Yang Q, Cui ZL, Wang Q, et al. PlncRNA-1 induces apoptosis through the Her-2 pathway in prostate cancer cells[J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(4):453–457. doi: 10.4103/1008-682X.178849.
- [23] Zhang Y, Meng W, Cui H. LncRNA CBR3-AS1 predicts unfavorable prognosis and promotes tumorigenesis in osteosarcoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102:169–174. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.081.
- [24] 吕波, 朱新锋, 蔡常春, 等. 长链非编码RNA CBR3AS1在胆管癌中的表达及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(8):960–966. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.008.
- Lu B, Zhu XF, Cai CC, et al. Expression of long non-coding RNA CBR3-AS1 in cholangiocarcinoma and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(8):960–966. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.008.
- [25] Liu R, Li J, Lai Y, et al. Hsa-miR-1 suppresses breast cancer development by down-regulating K-ras and long non-coding RNA MALAT1. *International journal of biological macromolecules*. 2015;81:491–497.
- [26] Yao Y, Ma J, Xue Y, et al. Knockdown of long non-coding RNA XIST exerts tumor-suppressive functions in human glioblastoma stem cells by up-regulating miR-152[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(1):75–86. doi: 10.1016/j.canlet.2014.12.051.
- [27] Yan X, Chen X, Liang H, et al. miR-143 and miR-145 synergistically regulate ERBB3 to suppress cell proliferation and invasion in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:220. doi: 10.1186/1476-4598-13-220.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 熊雄, 焉正庆, 张爱军. 长链非编码RNA CBR3-AS1在乳腺癌中的表达及其功能 [J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(11):1379–1385. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.010

Cite this article as: Xiong X, Yan ZQ, Zhang AJ. Expression of long non-coding RNA CBR3-AS1 in breast cancer and its function[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(11):1379–1385. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.010