

miR-138-5p 通过调控自噬影响乳腺癌细胞他莫昔芬耐药性的体外研究

姚浩明, 李 英

基金项目: 2019 年青海省卫生健康科研课题(编号:2019-wjzdx-65)

作者单位: 810000 西宁, 青海红十字医院药学部(姚浩明), 乳腺外科(李 英)

作者简介: 姚浩明, 大学本科, 药学士, 主管药师, 研究方向: 临床药理学研究。E-mail: wave0003@163.com

【摘要】 目的 探讨 miR-138-5p 对乳腺癌细胞他莫昔芬(TAM)耐药性的影响及其机制。**方法** 体外培养乳腺癌细胞 MCF-7 和 TAM 耐药细胞株 MCF-7/TAM, 设置正常对照组(MCF-7 细胞)、耐药对照组(MCF-7/TAM 细胞)、LV-NC 组(MCF-7/TAM 细胞 + 慢病毒空载体)和 LV-miR-138-5p mimics 组(MCF-7/TAM 细胞 + miR-138-5p mimics 慢病毒)。通过实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测各组细胞 miR-138-5p 表达水平;通过 MTT 法检测各组细胞增殖抑制率;通过流式细胞术检测各组细胞凋亡率;通过 MDC 染色法检测各组细胞自噬小体数量;通过 Western blot 法检测各组细胞 LC3 II、Beclin-1、Bcl-2 蛋白表达水平。**结果** 与正常对照组相比较, 耐药对照组、LV-NC 组细胞 miR-138-5p、增殖抑制率、凋亡率、Bcl-2 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$), 蛋白 LC3 II、Beclin-1 表达水平及自噬小体数显著升高($P < 0.05$)。过表达 miR-138-5p 后, 细胞增殖抑制率、凋亡率、蛋白 Bcl-2 表达水平显著升高($P < 0.05$), 蛋白 LC3 II、Beclin-1 表达水平及自噬小体数显著降低($P < 0.05$)。**结论** 上调 miR-138-5p 可能通过抑制自噬, 降低乳腺癌细胞他莫昔芬耐药性。

【关键词】 miR-138-5p; 乳腺癌细胞; 他莫昔芬; 耐药性; 细胞自噬

【中图分类号】 R 737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2023)09-0920-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.09.09

A study of the effect of miR-138-5p on the resistance of breast cancer cells to tamoxifen by regulating autophagy in vitro YAO Hao-ming, LI Ying. Department of Pharmacy, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, China

【Abstract】 Objective To study the effect of miR-138-5p on the resistance of breast cancer cells to tamoxifen(TAM) and its mechanism. **Methods** Breast cancer cells MCF-7 and TAM resistant cell line MCF-7/TAM were cultured in vitro. Normal control group(MCF-7 cells), drug-resistant control group(MCF-7/TAM cells), LV-NC group(MCF-7/TAM cells + lentivirus empty vector) and LV-miR-138-5p mimics group(MCF-7/TAM cells + miR-138-5p mimics lentivirus) were set up. The expression level of miR-138-5p in each group was detected by quantitative real-time polymerase chain reaction(PCR)(qRT-PCR). The inhibition rate of cell proliferation in each group was detected by methyl thiazolyl tetrazolium(MTT) assay. The apoptosis rate in each group was detected by flow cytometry. The number of autophagosomes in each group was detected by monodansylcadaverine(MDC) staining. The protein expression levels of LC3 II, Beclin-1 and Bcl-2 in each group were detected by Western blot. **Results** Compared with those in the normal control group, the expression levels of miR-138-5p, proliferation inhibition rate, apoptosis rate and Bcl-2 protein in the drug-resistant control group and the LV-NC group were significantly decreased($P < 0.05$), while the expression levels of protein LC3 II and Beclin-1 and the number of autophages were significantly increased($P < 0.05$). After overexpression of miR-138-5p, cell proliferation inhibition rate, apoptosis rate and protein Bcl-2 expression were significantly increased($P < 0.05$), while the expression levels of protein LC3 II and Beclin-1 and the number of autophagosomes were significantly decreased($P < 0.05$). **Conclusion** Up-regulation of miR-138-5p may decrease the resistance of breast cancer cells to tamoxifen by inhibiting autophagy.

【Key words】 miR-138-5p; Breast cancer cells; Tamoxifen(TAM); Drug resistance; Autophagy

乳腺癌是影响妇女生命健康的最常见癌症之一,在世界范围内其发病率和病死率日益升高^[1]。随着医学的发展,乳腺癌治疗已取得较大进步,临床对乳腺癌通常采用手术切除、放疗、化疗及药物辅助治疗等方法^[2-3]。他莫昔芬(tamoxifen,TAM)是临床治疗乳腺癌的常用化疗药物,但多数患者在化疗几周后即出现耐药,成为乳腺癌治疗的主要障碍。因此,了解乳腺癌细胞对 TAM 耐药的机制,探索降低机体耐药性的方法是目前治疗乳腺癌亟需解决的问题之一。微小 RNA(micro ribonucleic acids,miRNAs)是动植物中广泛存在的一类非编码 RNA,通过靶向 mRNA 降解或翻译抑制调控基因表达^[4]。有研究发现,miR-138-5p 对肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、自噬等具有抑制作用^[5]。然而,目前关于 miR-138-5p 对乳腺癌细胞 TAM 耐药性影响的研究较少。本研究旨在探讨 miR-138-5p 对乳腺癌细胞 TAM 耐药性的影响及其机制,为改善乳腺癌患者治疗预后提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验细胞和主要试剂 乳腺癌细胞株 MCF-7 购自上海信裕生物科技有限公司。TAM 耐药 MCF-7 细胞株 MCF-7/TAM 由美国弗吉尼亚大学医学院内科岳微教授惠赠,已用 1×10^{-7} mol/L TAM 维持耐药 1 年。Trizol 购自美国 Sigma 公司;反转录试剂盒购自美国 Fermentas 公司;细胞自噬染色检测试剂盒(MDC 法)购自上海源叶生物科技有限公司。miR-138-5p mimics 慢病毒、miR-138-5p NC 慢病毒空载体由上海吉凯基因有限公司设计并合成。聚凝胺(polybrene)慢病毒转染试剂购自上海碧云天生物科技有限公司;兔抗人 Beclin-1 多克隆抗体、兔抗人 LC3 II 多克隆抗体、兔抗人 Bcl-2 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司;辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase,HRP)标记的羊抗兔 IgG 二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 主要仪器 7500 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司);128C 酶标仪(奥地利 CliniBio 公司);PowerPac Universal 通用型电泳仪(美国 Bio-Rad 公司);Cytomics FC 500 流式细胞仪(美国 Beckman 公司);DM4B 荧光显微镜(德国徕卡公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养 MCF-7 和 MCF-7/TAM 细胞分别接种于无菌细胞培养瓶(含非必需氨基酸、10 μg/ml 胰岛素、10% 胎牛血清、1% 青/链霉素)中,培养箱条件设置为 37 ℃、5% CO₂,每 3 d 换液,并观察细胞形态,待细胞融合率达 80% ~ 90% 时,收集细胞备用。

1.3.2 分组及转染 取对数生长期 MCF-7、MCF-7/TAM 细胞,调整细胞密度为 1×10^6 cells/ml,以 200 μl/孔接种于 24 孔板。设置正常对照组(MCF-7 细胞)、耐药对照组(MCF-7/TAM 细胞)、LV-NC 组(MCF-7/TAM 细胞 + miR-138-5p NC 慢病毒空载体)和 LV-miR-138-5p mimics 组(MCF-7/TAM 细胞 + miR-138-5p mimics 慢病毒)。慢病毒感染复数 = 30,培养 12 h 后更换完全培养基,培养 72 h 后向细胞中加入终浓度为 2 μg/ml 的嘌呤霉素筛选 48 h。收集细胞进行后续实验。

1.3.3 MTT 法检测细胞增殖 取方法 1.3.2 中获取的细胞,每组均给予 100 μl/孔终浓度为 1×10^{-7} mol/L 的 TAM 进行处理,在孵育 24 h、48 h、72 h 后分别加入 MTT 溶液 20 μl,孵育 4 h 后依次加入 DMSO 150 μl,10 min 后使用酶标仪检测 570 nm 处各孔的 OD 值,计算增殖抑制率。增殖抑制率 = (对照组 OD - 实验组 OD)/(对照组 OD - 空白组 OD) × 100%。

1.3.4 实时荧光定量 PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction,qRT-PCR)法检测 miR-138-5p 相对表达水平 采用 Trizol 法提取各组细胞总 RNA,应用反转录试剂盒合成 cDNA。应用荧光定量 PCR 试剂盒及 PCR 仪进行 qRT-PCR。反应体系:10 μl SYBR® Premix Ex Taq™ (2 ×)、0.8 μl 正向引物、0.8 μl 反向引物、2 μl cDNA (200 ng/μl) 和 6.4 μl ddH₂O。所用引物序列见表 1。反应条件:95 ℃,30 s(预变性);95 ℃,5 s(变性),55 ℃,10 s(退火),72 ℃,15 s(延伸),共计 40 个循环。以 U6 为内参,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-138-5p 的相对表达量。

表 1 引物序列

引物名		序列
miR-138-5p	正向引物	5'-GGGAGCTGGTGTGTGAAT-3'
	反向引物	5'-CAGTGAGTGTCGTGGAGT-3'
U6	正向引物	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'
	反向引物	5'-AACGCTTCACGAATTTCGCT-3'

1.3.5 MDC 染色法检测各组细胞自噬小体数量 取各组细胞用 0.25% 胰蛋白酶消化 1 min,然后接种至 6 孔板(1×10^6 cells/ml)中。24 h 后,弃去培养液,用 1 × Wash Buffer 洗涤细胞 2 次,加入 MDC 染色液(100 μl/孔)室温避光染色 40 min,弃去染色液,用 1 × Wash Buffer 洗涤细胞 3 次,加入封片剂以防荧光淬灭,最后在荧光显微镜下观察并记录自噬小体数量。

1.3.6 流式细胞术检测细胞凋亡情况 收集各组细胞用 HEPES 缓冲盐溶液 (pH = 7.5) 洗涤 2 次, 然后用 70% 冰冷乙醇在 4 ℃ 下固定细胞 30 min。将细胞重新悬浮在结合缓冲液中, 向细胞中加入 5 μl Annexin V-FITC 染色 15 min, 然后在室温下避光, 用 5 μl PI (50 μg/ml) 染色 10 min, 每管加入 400 μl 结合缓冲液。使用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

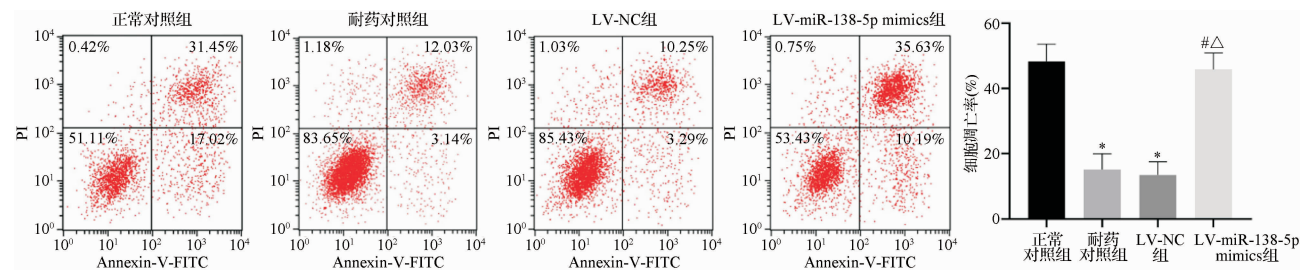
1.3.7 Western blot 法检测细胞自噬相关蛋白的相对表达水平 收集各组细胞采用 RIPA 裂解液 (含 PMSF) 提取总蛋白, 采用 BCA 法测定蛋白浓度后, 取 30 μg 蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 然后将蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜上。将膜置于 5% 脱脂牛奶中封闭 1 h 后, 用相应的一抗 Beclin-1 (1:500)、LC3 II (1:500)、Bcl-2 (1:500)、β-actin (1:1000) 4 ℃ 孵育过夜。次日, 洗去一抗, 用 HRP 标记的二抗 (1:2000) 再孵育 1 h, 然后使用 ECL 发光液进行显影。应用 Image J 软件分析条带灰度值, 以 β-actin 为内参计算各目标蛋白的相对表达量。

1.4 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

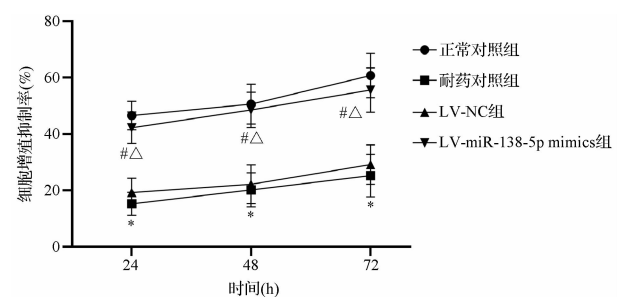
2.1 四组细胞 miR-138-5p 表达水平比较 耐药对照组、LV-NC 组 miR-138-5p 表达水平低于正常对照组, LV-miR-138-5p mimics 组 miR-138-5p 表达水平高于正常对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见图 1。

2.2 四组细胞增殖抑制率比较 耐药对照组和 LV-NC 组增殖抑制率较正常对照组降低, LV-miR-138-5p mimics 组抑制率较耐药对照组、LV-NC 组升高, 差异有统计学意义 (P < 0.05); LV-miR-138-5p mimics 组抑制率与正常对照组相比, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见图 2。



注: $F = 37.753, P < 0.001$; 与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与耐药对照组比较, # $P < 0.05$; 与 LV-NC 组比较, Δ $P < 0.05$

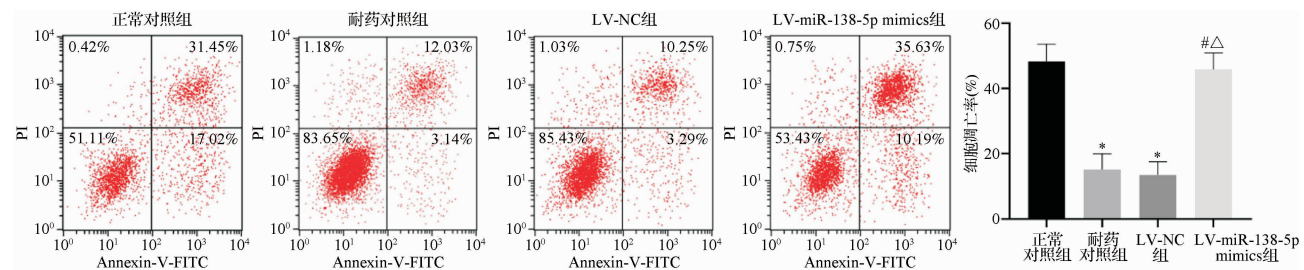
图 1 四组细胞 miR-138-5p 表达水平比较图



注: 各时间点增殖抑制率比较: 24 h: $F = 81.647, P < 0.001$; 48 h: $F = 50.181, P < 0.001$; 72 h: $F = 45.523, P < 0.001$; 与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与耐药对照组比较, # $P < 0.05$; 与 LV-NC 组比较, Δ $P < 0.05$

图 2 四组细胞增殖抑制率比较图

2.3 四组细胞凋亡率比较 与正常对照组相比, 耐药对照组、LV-NC 组细胞凋亡率降低, LV-miR-138-5p mimics 组细胞凋亡率高于耐药对照组、LV-NC 组, 差异有统计学意义 (P < 0.05); LV-miR-138-5p mimics 组细胞凋亡率与正常对照组相比, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见图 3。

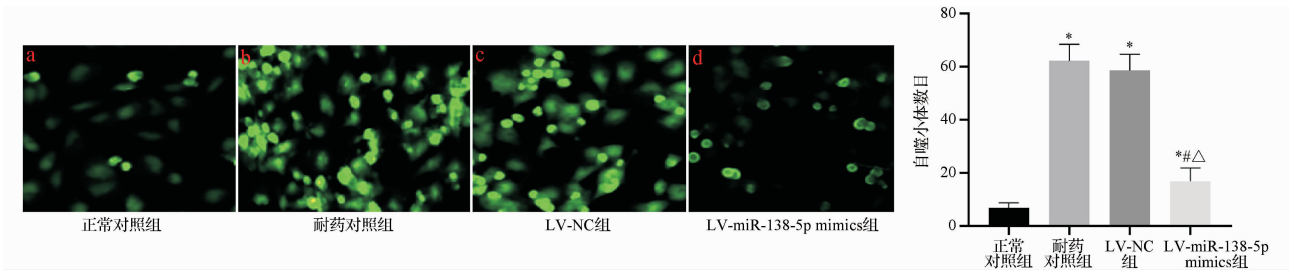


注: $F = 124.702, P < 0.001$; 与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与耐药对照组比较, # $P < 0.05$; 与 LV-NC 组比较, Δ $P < 0.05$

图 3 四组细胞凋亡率比较图

2.4 四组细胞自噬小体数目比较 与正常对照组相比, 耐药对照组、LV-NC 组、LV-miR-138-5p mimics 组细胞中自噬小体数目显著增多 (P < 0.05); LV-miR-138-5p

mimics 组自噬小体数目少于耐药对照组、LV-NC 组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见图 4。

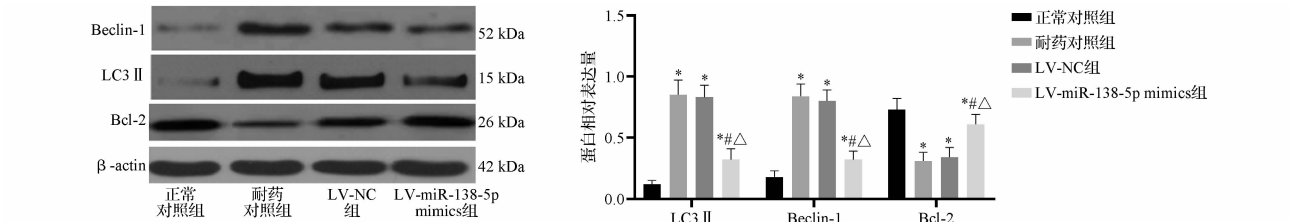


注： $F = 245.336, P < 0.001$ ；与正常对照组比较， $* P < 0.05$ ；与耐药对照组比较， $# P < 0.05$ ；与 LV-NC 组比较， $\Delta P < 0.05$

图 4 四组细胞自噬小体数目比较图

2.5 四组细胞 Beclin-1、LC3 II、Bcl-2 蛋白表达水平比较 与正常对照组相比，耐药对照组、LV-NC 组、LV-miR-138-5p mimics 组 LC3 II、Beclin-1 表达水平升高，Bcl-2 蛋白表达水平降低，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

LV-miR-138-5p mimics 组 LC3 II、Beclin-1 表达水平低于耐药对照组和 LV-NC 组，Bcl-2 表达水平高于耐药对照组和 LV-NC 组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 5。



注：四组 LC3 II 蛋白相对表达量比较， $F = 129.214, P < 0.001$ ；四组 Beclin-1 蛋白相对表达量比较， $F = 140.340, P < 0.001$ ；四组 Bcl-2 蛋白相对表达量比较， $F = 23.346, P < 0.001$ ；与正常对照组比较， $* P < 0.05$ ；与耐药对照组比较， $# P < 0.05$ ；与 LV-NC 组比较， $\Delta P < 0.05$

图 5 四组细胞 Beclin-1、LC3 II、Bcl-2 蛋白表达水平比较图

3 讨论

3.1 乳腺癌细胞耐药性是影响治疗效果的主要因素，也是乳腺癌治疗过程中有待解决的难题^[6]。TAM 是临床常用化疗药，在治疗乳腺癌中具有较好的疗效，且副作用相对较少。然而，乳腺癌细胞对 TAM 易产生耐药性，严重影响疗效。因此，研究乳腺癌细胞对 TAM 耐药机制对提高疗效具有重要意义。

3.2 miRNAs 可通过与互补的靶基因 mRNAs 结合，导致 mRNAs 翻译抑制或降解，在细胞分化、增殖和存活中发挥重要作用^[7]。有不少研究表明，miRNAs 功能失调与肺癌^[8]、结肠癌^[9]等疾病发生、发展密切相关。miR-138-5p 可通过抑制肺癌中 Smad 核相互作用蛋白 1 (Smad nuclear interacting protein 1, SNIP1) 的表达，抑制细胞增殖与迁移^[10]。在结直肠癌中，miR-138-5p 呈低表达，过表达 miR-138-5p 可抑制结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭，提示其具有应用于结直肠癌诊断的前景^[11-12]。此外，miR-138-5p 在乳腺癌组织和细胞中表达降低，上调 miR-138-5p 表达可抑制细胞迁移和侵袭能力^[5]。本研究结果显示，耐药对照组细胞 miR-138-5p 相对表达水平显著降低。Yu 等^[13]研究表明，miR-138-5p 可抑制胰腺癌恶性进展，并增加其化疗敏感性。Tang 等^[14]研究表明，miR-138 在吉非替

尼耐药肺癌细胞中表达水平显著降低，上调 miR-138 表达可增加肺癌细胞对吉非替尼敏感性，显著抑制肺癌细胞增殖。本研究结果显示，过表达 miR-138-5p 能提高耐药细胞的增殖抑制率和凋亡率，提示过表达 miR-138-5p 可增加 MCF-7/TAM 细胞对 TAM 敏感性。

3.3 自噬是指在饥饿、缺氧及能量应激状态下，细胞通过膜结构降解胞质细胞器和生物大分子的动态过程，可清除已受损或功能异常的细胞器，对机体稳态进行调控，在营养和能量缺乏、细胞衰老、蛋白质变性等多种病理、生理过程中发挥重要作用^[15]。自噬对肿瘤细胞的作用具有两面性：在肿瘤发生早期，自噬可通过清除线粒体中活性氧产生非正常折叠蛋白，发挥抗肿瘤作用^[16]；对于成熟肿瘤细胞，自噬可对受损蛋白降解重新利用，为肿瘤细胞提供营养和能量，促进肿瘤细胞生长，同时，抗肿瘤药会引起细胞损伤，而自噬可清除损伤的细胞器，从而降低肿瘤细胞对药物的敏感性，增强肿瘤耐药^[17]。自噬泡膜的延伸由 LC3- I 介导，正常状态下，LC3- I 存在细胞质中表达，当发生自噬时，LC3- I 经过泛素样蛋白系统加工修饰，与磷脂酰乙醇胺结合，形成 LC3- II，参与自噬体形成，LC3- II 蛋白为自噬体形成的标志性蛋白^[18]。Beclin-1 在多数肿瘤细胞中低表达，其不仅是一种抑

癌基因,而且还是自噬相关基因。Beclin-1 通过与不同的分子结合,介导自噬与凋亡途径发生^[19]。Bcl-2 在细胞凋亡过程中具有重要作用,是一种抑制凋亡蛋白,可与 Beclin-1 结合,抑制 Beclin-1 介导的细胞自噬功能^[20]。研究发现,miR-138-5p 过表达可通过靶向沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1,SIRT1)抑制胰腺癌细胞自噬作用^[21]。本研究结果显示,过表达 miR-138-5p 能够明显减少自噬小体数目,降低 LC3-Ⅱ、Beclin-1 蛋白表达水平,提高 Bcl-2 蛋白表达水平,抑制 MCF-7/TAM 细胞中自噬作用。

综上所述,过表达 miR-138-5p 可抑制 MCF-7/TAM 细胞自噬作用,提高细胞对 TAM 敏感性,降低耐药性,可能为临床改善乳腺癌 TAM 耐药性提供新思路。但本研究未能对 miR-138-5p 抑制自噬的具体机制进行验证。后期将对 miR-138-5p 的靶基因进行筛选、验证,以明确其调控 MCF-7/TAM 细胞自噬作用的具体机制。

参考文献

- [1] 何思怡,李 贺,曹毛毛,等. 全球及我国女性乳腺癌疾病负担年龄分布及变化趋势[J]. 中国肿瘤,2023,32(1):1-7.
- [2] 庄晓旭,曾苑娴,洗中任,等. hsa_circ_0001785 在乳腺癌患者血清中的表达及临床意义研究[J]. 中国临床新医学,2023,16(1):49-53.
- [3] Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern[J]. Br J Radiol, 2022,95(1130):20211033.
- [4] Kandil NS, Kandil LS, Mohamed R, et al. The role of miRNA-182 and FOXO3 expression in breast cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2022,23(10):3361-3370.
- [5] Zhao C, Ling X, Li X, et al. MicroRNA-138-5p inhibits cell migration, invasion and EMT in breast cancer by directly targeting RHBDD1[J]. Breast Cancer, 2019,26(6):817-825.
- [6] Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming endocrine resistance in breast cancer[J]. Cancer Cell, 2020,37(4):496-513.
- [7] Hafstað V, Søkilde R, Häkkinen J, et al. Regulatory networks and 5' partner usage of miRNA host gene fusions in breast cancer[J]. Int J Cancer, 2022,151(1):95-106.
- [8] Espinosa Garcia E, Arroyo Varela M, Larrosa Jimenez R, et al. Construction of miRNA-mRNA networks for the identification of lung cancer biomarkers in liquid biopsies[J]. Clin Transl Oncol, 2023,25(3):643-652.

- [9] Fan WH, Wang FC, Jin Z, et al. Curcumin synergizes with cisplatin to inhibit colon cancer through targeting the microRNA-137-glutaminase axis[J]. Curr Med Sci, 2022,42(1):108-117.
- [10] Wu J, Han X, Yang X, et al. MiR-138-5p suppresses the progression of lung cancer by targeting SNIP1[J]. Thorac Cancer, 2023,14(6):612-623.
- [11] Asefi M, Saidijam M, Rezvani N, et al. A novel epigenetic biomarker, plasma miR-138-5p gene promoter-methylated DNA, for colorectal cancer diagnosis[J]. Per Med, 2022,19(4):315-325.
- [12] Zou QT, Lin Y, Luo QY. MiR-138-5p inhibits the progression of colorectal cancer via regulating SP1/LGR5 axis[J]. Cell Biol Int, 2023,47(1):273-282.
- [13] Yu C, Wang M, Chen M, et al. Upregulation of microRNA-138-5p inhibits pancreatic cancer cell migration and increases chemotherapy sensitivity[J]. Mol Med Rep, 2015,12(4):5135-5140.
- [14] Tang X, Jiang J, Zhu J, et al. HOXA4-regulated miR-138 suppresses proliferation and gefitinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. Mol Genet Genomics, 2019,294(1):85-93.
- [15] 孙蔚亮,罗 婕,梁 俐,等. 自噬/Beclin1 调节因子 1 通过 Akt-Bad-Bcl-2 通路降低乳腺癌化疗敏感性[J]. 中华肿瘤防治杂志,2023,30(1):20-29,35.
- [16] 戴淑颖,张郜晨茜,刘 怿,等. 南方红豆杉水提物通过激活自噬下调 PD-L1 增强 IFN- γ 抗肿瘤作用的体外研究[J]. 中华中医药杂志,2022,37(9):5114-5119.
- [17] 李双辉,陈艳华,吕 莹. 自噬与肿瘤化疗耐药的研究进展[J]. 肿瘤药学,2022,12(3):331-336.
- [18] Brier LW, Ge L, Stjepanovic G, et al. Regulation of LC3 lipidation by the autophagy-specific class III phosphatidylinositol-3 kinase complex[J]. Mol Biol Cell, 2019,30(9):1098-1107.
- [19] Rakesh R, PriyaDharshini LC, Sakthivel KM, et al. Role and regulation of autophagy in cancer[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022,1868(7):166400.
- [20] Xu HD, Qin ZH. Beclin 1, Bcl-2 and autophagy[J]. Adv Exp Med Biol, 2019,1206:109-126.
- [21] Tian S, Guo X, Yu C, et al. MiR-138-5p suppresses autophagy in pancreatic cancer by targeting SIRT1[J]. Oncotarget, 2017,8(7):11071-11082.

[收稿日期 2023-02-08][本文编辑 余 军 韦 颖]

本文引用格式

姚浩明,李 英. miR-138-5p 通过调控自噬影响乳腺癌细胞他莫昔芬耐药性的体外研究[J]. 中国临床新医学,2023,16(9):920-924.