

【综述】

miRNA 调控乳腺癌多药耐药机制的研究进展

邹翔¹, 王广泽², 曲中原^{3*}, 张月¹

1. 哈尔滨商业大学国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 哈尔滨商业大学药物研究所博士后科研工作站, 黑龙江 哈尔滨 150076

3. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: 乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤之一。化学治疗是乳腺癌临床治疗的主要手段之一, 然而乳腺癌细胞对化疗药物产生的MDR成为乳腺癌治疗的瓶颈。miRNA是一种存在于真核生物中的内源性非编码短链RNA, 广泛参与到增殖、凋亡等多种生理过程。近年来, 有关miRNA在乳腺癌MDR中的作用及机制研究取得了诸多进展, 因此就miRNA调控乳腺癌MDR分子机制的研究进展做一综述。

关键词: 乳腺癌; 多药耐药; miRNA; 机制; 进展

中图分类号: R967 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 10-1900-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.030

Advances in research on miRNA regulation of multidrug resistance in breast cancer

ZOU Xiang¹, WANG Guangze², QU Zhongyuan³, ZHANG Yue¹

1. Engineering Research Center of Natural Anticancer Drugs, Ministry of Education, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Post Doctoral Research Center of material Medica, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

3. College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

Abstract: Breast cancer is one of the highest incidence of malignant tumors in women. Chemotherapy is one of the major methods for the clinical treatment of breast cancer. However, the MDR of breast cancer cells to chemotherapy drugs has become a bottleneck in the treatment of breast cancer. miRNAs are short endogenous noncoding RNAs exist in eukaryotes and widely involved in various physiological processes such as proliferation and apoptosis. In recent years, many advances have been made in studies on the effects and mechanisms of miRNA in breast cancer MDR. This article reviews the research progress of miRNA regulation mechanisms on breast cancer MDR.

Key words: Breast cancer; Multidrug resistance; miRNA; Mechanism; Progress

乳腺癌已成为女性发病率最高的恶性肿瘤, 在中国, 每新发乳腺癌患者约19万例, 死亡约5万人。导致乳腺癌的原因很多, 如年龄增加、家族遗传、酒精摄入量、雌激素和(或)孕激素的治疗等等^[1-2]。目

前, 乳腺癌的治疗主要采取以手术、放疗和化疗为主的综合治疗模式, 其中化疗仍是乳腺癌全身治疗的主要手段, 但多药耐药(multidrug resistance, MDR)导致的化疗失败严重制约了乳腺癌的化学治

收稿日期: 2018-06-07

基金项目: 黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划(UNPYSCT-2015070); 国家自然科学基金青年基金项目(81102858); 黑龙江省博士后科研启动金资助项目(LBH-Q16130); 哈尔滨商业大学一般项目(17XN062); 哈尔滨商业大学研究生创新科研项目(YJSCX2017-457HSD)

第一作者: 邹翔(1978—), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为抗肿瘤天然药物研究。Tel: 18845111578 E-mail: zou8663202@163.com

*通信作者: 曲中原, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为抗肿瘤天然药物研究。Tel: 86-451-84800297 E-mail: qiuqiuqu@163.com

疗。MDR是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生抗药性的同时,对化学结构和作用机制不同的抗肿瘤药物产生交叉耐药性,又称多向性耐药(pleiotropic drug resistance)^[3]。如何逆转肿瘤细胞对化疗药物的多药耐药性已成为提高乳腺癌治疗疗效的当务之急。

microRNA(miRNA)是一种存在于真核生物中的内源性非编码短链RNA,一般由20~25个核苷酸组成,参与到细胞增殖、分化以及凋亡等生理过程。最新研究发现miRNA参与到肿瘤耐药、侵袭、转移等病理过程^[4]。在细胞核中,miRNAs被RNA聚合酶II转录为pri-miRNA,随后被核糖核酸酶III Drosha切割形成核苷酸长度不超过70的pre-miRNA。pre-miRNA被转运至细胞质并由RNase III蛋白Dicer处理,以产生18-25核苷酸长的miRNA双链体。解旋后,其中一条链掺入RNA诱导的沉默复合物中,随后与靶基因的mRNA的3'非翻译区(3'untranslated region, 3'UTR)特异性结合,在转录后负调节基因表达^[5]。近年来,miRNA在肿瘤耐药中的调控作用及相关的机制研究取得了巨大进展。以下对miRNA对乳腺癌耐药的调控作用及机制的研究进展做一综述。

1 miRNA调控ABC转运蛋白

ABC转运蛋白(ATP-binding cassette transporters)是一类跨膜蛋白,可利用ATP水解的能量将结合的底物泵出质膜^[6]。后续研究发现一些ABC转运蛋白有参与到MDR过程,包括P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)及多药耐药相关蛋白(Multidrug Resistance-associated Protein, MRP)等,这些蛋白可将药物泵出胞内,维持胞内药物浓度在有效水平以下^[7]。Gao等^[8]在构建人乳腺癌耐阿霉素细胞系MCF-7/Adr的过程中发现,随着阿霉素(Adriamycin, ADR)剂量升高,miR-145表达逐步降低,MRP1表达水平升高。在上调MCF-7/Adr中miR-145的表达水平后,miR-145可直接靶向MRP1的3'UTR抑制MRP1表达,恢复MCF-7/Adr对Adr的敏感性。Lu等^[9]在MCF-7/Adr转染miR-134后,过表达的miR-134可显著下调MRP1的表达,从而逆转MCF-7/Adr对Adr的耐药性。

多种miRNA可通过调控MRP1逆转乳腺癌的耐药,提示在开发MRP1抑制剂方面的潜在应用。除了MRP1,P-gp也是引起乳腺癌MDR的一大原因。有研究发现,在MCF-7/ADR细胞中,miR-320a的启动子区域的高甲基化以及ETS-1(促癌基因转

录因子)的低甲基化高表达均抑制了miR-320a的表达,激活TRPC5(瞬时受体电位通道C5)和NFATc3(活化T细胞亚型C3核因子)。TRPC5激活钙离子信号通路,使得NFATc3转运进入细胞核,增加P-gp表达,导致化疗药物的外排增加,最终引发耐药^[10-11]。而Yi等^[12]开发了一种可生物降解的多肽纳米粒子(LCss),LCss可有效、稳定地包裹药物进入细胞,并在生物环境中迅速拆解释放它们的有效载荷。在MCF-7/Adr细胞中,包裹着miR-129-5p和Adr的LCss增加miR-129-5p的表达超过原有100倍之多。miR-129-5p能够抑制P-gp,增加MCF-7/Adr细胞中Adr的累积并发挥细胞毒作用。通过调控miRNA的表达抑制ABC转运蛋白的外排作用,可以有效的对抗乳腺癌MDR。

2 miRNA调控雌激素受体

雌激素受体(Estrogen receptor, ER)包括核受体和膜性受体两大类,经典的核受体包括ER α 和ER β ^[13]。在乳腺中,ERs通过控制响应于激素结合的基因表达来调节细胞生长和分化,在与配体结合后发挥转录或遏制转录的作用^[14]。他莫昔芬(TAM)是治疗患有ER α 阳性乳腺癌患者的主要辅助治疗药物,能够与ER结合并阻断雌激素与ER之间的相互作用。然而在临床上,经常发生乳腺癌对TAM的耐药现象。有研究发现,在耐TAM的乳腺癌细胞MCF-7/TAM中,上调表达的miR-873及miR-125a-3p均可靶向增加CDK3的表达,过表达的CDK3在Ser104/116和Ser118处磷酸化ER α ,抑制ER α 转录活性,使乳腺癌细胞阻滞在G1/S期,从而抑制乳腺癌细胞增殖^[15]。这为治疗TAM耐药的ER阳性乳腺癌提供新的思路。

3 miRNA调控乳腺肿瘤干细胞

乳腺肿瘤干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)是乳腺癌细胞中一小部分具有自我更新和多向分化能力的细胞,是驱动肿瘤发生的主要罪魁祸首并具有天然耐药性^[16]。3D球体培养是在体外以三维空间构象培养癌细胞的一种方式,现已被用于专门靶向CSC肿瘤评估治疗试验的分析性研究方式^[17]。Lily等^[18]通过3D球体培养出富集CSCs的模型,检测到miR-410、miR-1246、miR-381等25个miRNA过表达;miR-221、miR-125b、let-7f等109个miRNA表达下降。let-7家族包括let-7a、let-7f、miR-98和miR-202等10个成员,主要参与基因调节,细胞粘附和肌肉形成。现已发现let-7与抑制癌细胞生长有关并主要调节CSCs活性^[19]。过表达的let-7a

抑制了BCSCs囊形成,部分通过靶向H-Ras抑制BCSCs的自我更新,并通过靶向HMGA2来抑制细胞分化。同时Let-7也受一些信号传导途径的调节,像Wnt- β -catenin途径通过诱导前体let-7(pre-let-7)在其3'末端尿苷化抑制let-7生物活性,活化Lin28蛋白,进而抑制CSC扩增^[20]。Sun等^[21]在三阴性乳腺癌干细胞(TNBCSC)中上调miR-223,发现其通过靶向抑制HAX-1表达来促进TRAIL依赖性细胞凋亡,整个过程中线粒体渗透性转换孔的开放导致ROS被释放到细胞浆中,激活caspase-3、-7、-9,引起TNBCSCs的凋亡。还有研究发现,在MCF-7及MDA-MB-231细胞中,miR-145能够降低多潜能基因Nanog的表达水平,破坏BCSCs自我更新和增殖的转录因子,抑制MDR1基因表达,从而抑制乳腺癌耐药的发生^[22]。

4 miRNA调控HER

人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER/ErbB)属于跨膜受体酪氨酸激酶(RTK)超家族,包括HER1、HER2、HER3和HER4^[23]。针对HER2阳性的乳腺癌患者,Herceptin是目前的首选药物,然而HER2的异常表达可保护乳腺癌细胞免受Herceptin的靶向杀伤作用。Li等^[24]在对103例HER2阳性乳腺癌患者临床研究发现,42例患者发生Herceptin耐药,在这些患者中miR-451a, miR-16-5p和miR-17-3p等10个miRNA表达上调。然而与正常人的miRNA相比,Herceptin敏感的61例患者miR-451a, miR-16-5p和miR-17-3p并无明显差异。Floros等^[25]发现miR-4728能够抑制一种抗凋亡MCL-1的内源性抑制剂(NOXA)的表达,NOXA拮抗HER2,减少HER2扩增,使乳腺癌细胞恢复对Herceptin的敏感性;同时miR-4728通过下调pERK阻断MEK/ERK通路,诱导肿瘤凋亡。miR-451使HER1失活而使乳腺癌细胞对内分泌药物敏感,同时特异性靶向14-3-3 ζ ,导致细胞凋亡增加^[26]。

5 miRNA调控细胞凋亡过程

细胞凋亡是调控细胞增殖与死亡平衡的重要过程,而肿瘤细胞对凋亡诱导药物的耐受是产生MDR的原因之一。B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)基因家族包括促进和抑制凋亡两类功能相反的基因。Bim是Bcl-2家族促凋亡的成员之一,研究发现其为miR-181b的靶基因。降低乳腺癌耐药细胞T-47D/Adr中的miR-181b表达可降低Adr对T-47D/Adr的IC50。进一步研究发现,miR-181b被抑制后

T-47D/Adr中Bim水平显著上调,导致线粒体膜电位降低,损伤线粒体,并促进Adr的杀伤作用,逆转T-47D/Adr的耐药性^[27]。Mcl-1是Bcl-2家族具有抗凋亡作用的一员,可通过调节氧化磷酸化和维持线粒体结构发挥抗凋亡作用,Mcl-1的过度表达会介导多种癌症的耐药性。Xie等^[28]发现Mcl-1是miR-519d的靶标。强制提高T-47D-CSCs中miR-519d的表达可显著降低Mcl-1的表达,进而促使线粒体膜通透性转换孔打开,启动线粒体凋亡途径,提高T-47D-CSCs对顺铂的敏感性。另有研究发现,miR-424(322)/503的缺失可引起其靶标BCL-2和IGF1R(胰岛素样生长因子-1受体)表达的上调,促进小鼠对紫杉醇的耐药性^[29]。此外,研究还发现同一个miRNA针对不同基因可能发挥相反的作用,如过表达的miR-181a可通过与Bcl-2基因的3'UTR形成不完全碱基配对而抑制Bcl-2表达,从而增强阿霉素诱导MCF-7/ADR的凋亡^[30];然而在三阴性乳腺癌TNBC细胞中,拮抗miR-181a可有效提升TNBC对化疗的敏感性^[31]。可见,miRNA对凋亡过程发挥什么样的调控作用最终取决于其对特定细胞和组织中靶基因的作用。

6 miRNA调控细胞周期进程

在癌症治疗中细胞周期阻滞与细胞死亡之间存在着一种平衡。细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)通过磷酸化相应的细胞周期蛋白(cyclin)来维持哺乳动物细胞进入或退出不同阶段的细胞周期^[32]。越来越多的研究发现在乳腺癌耐药细胞中,细胞周期相关蛋白或激酶表达异常,并通过改变其表达可达到逆转耐药的效果。p27是一种周期依赖性激酶抑制剂,被证实是miR-222的靶标^[33]。Wang等^[34]发现与亲本细胞相比,miR-222在MCF-7/Adr中的表达升高,改变了细胞核中p27kip1的亚细胞定位,抑制p27表达,使细胞顺利通过G₁期,对Adr不敏感并持续增殖。当转染miR-222抑制剂后,p27表达显著升高,将细胞阻滞于G₁期,引起MCF-7/Adr凋亡。随后Wang等^[35]发现miR-222抑制剂还增加了MCF-7/Adr中PTEN的表达,并降低了p-Akt的mRNA和蛋白表达水平,证明miR-222可以通过PTEN/Akt/p27kip1信号通路降低乳腺癌细胞对Adr的敏感性。Eduardo等^[36]在对获得性曲妥单抗(Herceptin)耐药的乳腺癌细胞(BT474r)实验中发现,miR-30b和miR-26a的靶蛋白细胞周期蛋白E2(CCNE2)相比敏感性细胞在BT474r中显著表达,提示其过度表达可能是HER2阳性乳腺癌患者

获得性 Herceptin 耐药的潜在生物标志物。miR-30b 与 Herceptin 联合可使 BT474r 阻滞于 G₁ 期,然而这并不是 Herceptin 的作用,是否与 CCNE2 的抑制有关,还需进一步实验发现。然而 miR-30b 和 miR-26a 能通过去磷酸化 Akt,抑制 PI3K/Akt 通路,同时 Akt 的抑制也使 APAF1 过表达,APAF1 与 caspase9 结合,调节 caspase3 表达升高,抑制细胞增殖。部分乳腺癌细胞发生耐药的原因是由于细胞周期蛋白或激酶的表达异常,而 miRNA 可通过调节周期相关蛋白以及激酶的表达,调控乳腺癌耐药过程。

7 外泌体介导的 miRNA 调控乳腺癌耐药

外泌体(Exosomes, EXOs)是细胞主动向胞外分泌的一类直径介于 40-100nm 囊泡小体,EXOs 最初被鉴定为含有代谢产物的细胞碎片,然而最近的研究证实 EXOs 对细胞间通讯起着至关重要的作用^[37]。Lv 等^[38-39]研究发现 EXOs 能够携带 P-gp 及 MDR1 的 mRNA 传递到 MCF-7 细胞中,并在受体细胞中正常发挥生理作用,引起 MCF-7 细胞对 ADR 的耐药。进一步研究发现,EXOs 不仅能够传递蛋白质及 mRNA,而且可以通过传递 miRNA 对受体细胞发挥调控作用。多种实验证实,EXOs 携带 miRNA 会影响乳腺癌耐药。有研究将富集 miR-29a 或 miR-222 的 EXOs 转染进入亲本 MCF-7 细胞中,可通过下调 PTEN 表达,增加 MCF-7 细胞对 ADR 及多西他赛的耐药性^[40-42]。另有研究将携带 miR-138-5p、miR-139-5p 或 miR-197-3p 等 miRNA 的 EXOs 转染至 MDA-MB-231 中,会增加 MDA-MB-231 对表阿霉素的耐药性^[43]。此外,将携带 miR-221 的 EXOs 转染至 MCF-7 中会增加 MCF-7 对 TAM 的耐药性^[44]。将携带 miR-155 的 EXOs 转染至 MCF-7 细胞中,miR-155 通过靶向 FOXO3a 的阻遏作用增强 BCSC 特性,增加 MCF-7 细胞对紫杉醇的耐药性^[45]。越来越多的证据表明,EXOs 传递的 miRNA 在肿瘤进展和耐药中起关键作用^[46]。

随着 miRNA 研究的不断加深,其在肿瘤细胞耐药性方面的调控作用及相关机制已经取得了巨大进展。但是对于 miRNA 作用机制的研究仍处于初级阶段。一个 miRNA 作用于多个靶标,同一个靶基因又可能被数个 miRNA 调控。此外,多个 miRNA 可以通过合作效应或拮抗作用影响彼此,这会形成复杂的交织网以达到调控癌症中的所有靶基因,为癌症的治疗创造更多可能。从治疗的角度来看,miRNA 治疗的主要障碍仍然是基于核酸的 miRNA 活性调节剂无法到达乳腺癌细胞。这可通过 EXOs

将 miRNA 或 miRNA 活性调节剂靶向传送到乳腺癌细胞中来实现促进或抑制 miRNA 的作用。目前,对于乳腺癌 miRNA 的研究仍处于初级阶段,但现有研究已经显示出 miRNA 在乳腺癌耐药调控方面的巨大潜力,相信在不久的将来通过 miRNA 的调控克服乳腺癌耐药将成为治愈乳腺癌的新希望。

参考文献

- [1] Bellhouse S, Williams L M, Firth J, et al. Are community-based health worker interventions an effective approach for early diagnosis of cancer? A systematic review and meta-analysis [J]. *Psychooncology*, 2017, 14(3): 134-149.
- [2] Lyle G, Hendrie G A, Hendrie D. Understanding the effects of socioeconomic status along the breast cancer continuum in Australian women: a systematic review of evidence [J]. *Int J Equity Health*, 2017, 10(16): 182-197.
- [3] Zhang H, Gong J, Zhang H, et al. Induction of apoptosis and reversal of permeability glycoprotein-mediated multidrug resistance of MCF-7/ADM by ginsenoside Rh2 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015, 8(5): 4444-4456.
- [4] Dhungel B, Ramlogan-Steel C A, Steel J C. MicroRNA-regulated gene delivery systems for research and therapeutic purposes [J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1500.
- [5] McGuire A, Brown J A, Kerin M J. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(1): 145-155.
- [6] Bellarosa C, Bortolussi G, Tiribelli C. The role of ABC transporters in protecting cells from bilirubin toxicity [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(25): 2884-2892.
- [7] Kunjachan S, Rychlik B, Storm G, et al. Multidrug resistance: Physiological principles and nanomedical solutions [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(13-14): 1852-1865.
- [8] Gao M, Miao L, Liu M, et al. miR-145 sensitizes breast cancer to doxorubicin by targeting multidrug resistance-associated protein-1 [J]. *Oncotarget*. 2016, 7(37): 59714-59726.
- [9] Lu L, Ju F, Zhao H, et al. MicroRNA-134 modulates resistance to doxorubicin in human breast cancer cells by downregulating ABCC1 [J]. *Biotechnol Lett*, 2015, 37(12): 2387-2394.
- [10] 顾晓婷. miR-149 和 miR-320a 在乳腺癌肿瘤多药耐药中的作用及机制研究[D]. 无锡:江南大学, 2017.
- [11] Ma X, Chen Z, Hua D, et al. Essential role for TrpC5-containing extra-cellular vesicles in breast cancer with chemotherapeutic resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(17): 6389.

- [12] Yi H, Liu L, Sheng N, et al. Synergistic therapy of doxorubicin and mir-129-5p with self-cross-linked bioreducible polypeptide nanoparticles reverses multidrug resistance in cancer cells [J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17(5): 1737-1747.
- [13] Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson J Å. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(4): 557-568.
- [14] Mills J N, Rutkovsky A C, Giordano A. Mechanisms of resistance in estrogen receptor positive breast cancer: overcoming resistance to tamoxifen/aromatase inhibitors [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 29(41): 59-65.
- [15] Zheng L, Meng X, Li X, et al. miR-125a-3p inhibits ER α transactivation and overrides tamoxifen resistance by targeting CDK3 in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *FASEB J*. 2018, 32(2): 588-600.
- [16] Luo M, Clouthier SG, Deol Y, et al. Breast cancer stem cells: current advances and clinical implications [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1293(2): 1-49.
- [17] Imamura Y, Mukohara T, Shimono Y, et al. Comparison of 2D- and 3D-culture models as drug-testing platforms in breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2015(33): 1837-1843.
- [18] Boo L, Ho W Y, Ali N M, et al. MiRNA transcriptome profiling of spheroid-enriched cells with cancer stem cell properties in human breast MCF-7 cell line [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(4): 427-445.
- [19] Thammaiah C K, Jayaram S. Role of let-7 family microRNA in breast cancer [J]. *Non-coding RNA Res*, 2016, 1(1): 77-82.
- [20] Zhao Z, Li S, Song E, et al. The roles of ncRNAs and histone-modifiers in regulating breast cancer stem cells [J]. *Protein and cell*, 2016, 7(2): 89-99.
- [21] Sun X, Li Y, Zheng M, et al. MicroRNA-223 Increases the Sensitivity of Triple-Negative Breast Cancer Stem Cells to TRAIL-Induced Apoptosis by Targeting HAX-1 [J]. *Plos One*, 2016, 11(9): e0162754.
- [22] 骆启聪, 张环, 陈蓉珊, 等. 微小RNA mir-145在乳腺癌细胞中调控Nanog的机制与功能研究 [J]. *长沙大学学报*, 2016, 30(05): 10-13+16.
- [23] Sun Z, Shi Y, Shen Y, et al. Analysis of different HER-2 mutations in breast cancer progression and drug resistance [J]. *J Cell Mol Med*. 2015, 19(12): 2691-701.
- [24] H Li, J Liu, J Chen, et al. A serum microRNA signature predicts trastuzumab benefit in HER2-positive metastatic breast cancer patients [J]. *Nature Communications*. 2018, 9(1): 1614-1613.
- [25] Florosa K V, Lochmanna T L, Hub B, et al. Coamplification of miR-4728 protects HER2-amplified breast cancers from targeted therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(11): E2594-E2603.
- [26] Bergamaschi A, Katzenellenbogen B S. Tamoxifen down-regulation of miR-451 increases 14-3-3 and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance [J]. *Oncogene*, 2012, 31(1): 39-47.
- [27] Zheng Y, Lv X, Wang X J, et al. miR-181b promotes chemoresistance in breast cancer by regulating Bim expression [J]. *Oncology Reports*, 2016, 35 (2) :683-690.
- [28] Qing Xie, Shuai Wang, Yue Zhao, et al. MiR-519d impedes cisplatin-resistance in breast cancer stem cells by down-regulating the expression of MCL-1 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 22003-22013.
- [29] Rodriguez-Barrueco R, Nekritz E A, Bertucci F, et al. miR - 424(322)/503 is a breast cancer tumor suppressor whose loss promotes resistance to chemotherapy [J]. *Genes Dev*, 2017, 31(6): 553-566.
- [30] Zhu Y, Wu J, Li S, et al. The function role of miR-181a in chemosensitivity to adriamycin by targeting Bcl-2 in low - invasive breast cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*. 2013, 32(5): 1225-1237.
- [31] Niu J, Xue A, Chi Y, et al. Induction of miRNA-181a by genotoxic treatments promotes chemotherapeutic resistance and metastasis in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35(10): 1302-1313.
- [32] Cao L, Chen F, Yang X , et al. Phylogenetic analysis of CDK and cyclin proteins in premetazoan lineages [J]. *BMC Evol Biol*. 2014, 14(10): 1471-47.
- [33] Wang X, Xu Y, Zhu H, et al. Downregulated microRNA-222 is correlated with increased p27Kip¹ expression in a double transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Biol*, 2015, 12(5): 7687-92.
- [34] Wang D D, Li J, Sha H H, et al. miR-222 confers the resistance of breast cancer cells to Adriamycin through suppression of p27(kip1) expression. *Gene*, 2016, 590(1): 44-50.
- [35] Wang D D, Yang S J, Chen X, et al. miR-222 induces Adriamycin resistance in breast cancer through PTEN / Akt / p27kip1 pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11): 15315-15324.
- [36] Tormo E, Adam-Artigues A, Ballester S, et al. The role of miR - 26a and miR-30b in HER2 + breast cancer trastuzumab resistance and regulation of the CCNE2 gene [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 41309.
- [37] Greening D W, Gopal S K, Xu R, et al. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer [J]. *Semin Cell Dev Biol*. 2015, 40:72-81.
- [38] Lv M M, Zhu X Y, Chen W X, et al. Exosomes mediate drug resistance transfer in MCF-7 breast cancer cells and a probable mechanism is delivery of P-glycoprotein [J].

- Tumour Biol. 2014, 35(11): 10773 - 10779.
- [39] 许乘风, 杨振林, 花义同, 等. 外泌体在体外对乳腺癌细胞耐药信息传递的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(02): 193-198+220.
- [40] Shen H, Li L, Yang S, et al. MicroRNA-29a contributes to drug -resistance of breast cancer cells to adriamycin through pten/akt/gsk3beta signaling pathway [J]. *Gene*, 2016, 593: 84 - 90.
- [41] Shen H, Wang D, Li L, et al. Mir-222 promotes drug-resistance of breast cancer cells to adriamycin via modulation of pten/akt/foxo1 pathway [J]. *Gene*, 2017, 596:110 - 118.
- [42] Yu D D, Wu Y, Zhang X H, et al. Exosomes from adriamycin-resistant breast cancer cells transmit drug resistance partly by delivering miR-222 [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37: 3227 - 3235.
- [43] Zhong S, Chen X, Wang D, et al. MicroRNA expression profiles of drug-resistance breast cancer cells and their exosomes [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 19601 - 19609.
- [44] Wei Y, Lai X, Yu S, et al. Exosomal miR-221 / 222 enhances tamoxifen resistance in recipient ER-positive breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 147 (2): 423 - 431.
- [45] Sempere L F, Keto J, Fabbri M. Exosomal microRNAs in breast cancer towards diagnostic and therapeutic applications [J]. *Cancers*, 2017, 9(7): 71.
- [46] Yu D D, Wu Y, Shen HY, et al. Exosomes in development, metastasis and drug resistance of breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(8): 959 - 964.