中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年7月　第28卷　第7期　Jul. 2025　Vol. 28　No. 7

LINC01088对乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用及机制

刘婕　赵汇　赵琛　董娜娜　李宁　毛海婷

山东大学第二医院　检验医学中心　（山东　济南　250033）

【摘要】**目的：**探究长链非编码RNA LINC01088在乳腺癌组织中的表达水平，及其对乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭的影响。**方法：**使用在线数据库GEPIA及bc-GenExMiner分析LINC01088表达量与患者临床特征及预后的相关性。实时荧光定量PCR验证正常乳腺上皮细胞系MCF10A与乳腺癌细胞系MDA-MB-231、BT-549、MCF7中LINC01088的表达差异。通过在乳腺癌细胞中过表达LINC01088，检测LINC01088对乳腺癌细胞生物学功能的影响。Incucyte细胞增殖实验用于测定LINC01088对乳腺癌细胞增殖的影响，Transwell实验用于检测LINC01088对乳腺癌细胞迁移和侵袭能力的影响。采用Western blot方法检测细胞增殖、转移相关细胞通路中蛋白水平表达变化。**结果：**GEPIA数据库显示乳腺癌组织中LINC01088表达量比正常乳腺组织低（$P<0.05$）。bc-GenExMiner数据库显示人表皮生长因子受体2（HER2）阳性患者的乳腺癌组织中LINC01088水平更高（$P<0.0001$），LINC01088高表达的乳腺癌患者总生存期（$P=0.0006$）及无病生存期（$P=0.0002$）更长。正常乳腺上皮细胞系中LINC01088 mRNA表达水平高于乳腺癌细胞系（$P<0.05$）。过表达LINC01088后，3种乳腺癌细胞系增殖和迁移侵袭能力显著降低（$P<0.01$）。LINC01088可以增加p21、p27的表达（$P<0.01$），降低Snail、Slug、PI3K的表达及AKT的磷酸化水平（$P<0.05$）。**结论：**LINC01088在人乳腺癌组织中低表达。体外实验结果提示LINC01088可能通过抑制PI3K-AKT通路及上皮-间质转化，进而抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭等生物学行为。

【关键词】乳腺肿瘤•LINC01088•细胞周期•上皮间质转化•PI3K-AKT通路
【中图分类号】R737.9
【文献标识码】A　DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.07.006
【文章编号】1009-9905(2025)07-0538-07

Effect and mechanism of LINC01088 on proliferation, migration and invasion of breast cancer cells

LIU Jie, ZHAO Hui, ZHAO Chen, DONG Na-na, LI Ning, MAO Hai-ting

Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Shandong University(Jinan 250033, China)

【ABSTRACT】***Objective:*** To investigate the expression of LINC01088 in breast cancer and its effects on cell proliferation, migration, and invasion. ***Methods:*** GEPIA and bc-GenExMiner were used to analyze the correlation between LINC01088 expression levels and clinical characteristics as well as prognosis. The expression of LINC01088 in MCF10A and MDA-MB-231, BT-549, MCF7 were detected by Real-time PCR. The effect of LINC01088 on the biological function of breast cancer cells was examined by overexpressing LINC01088 in breast cancer cells. Cell proliferation was assessed using the Incucyte assay, while cell migration and invasion were evaluated using Transwell assays. Western blot-

[通信作者] 毛海婷，E-mail: maohaiting@sdu.edu.cn

ting was employed to detect the expression of proteins associated with cell proliferation and metastasis. **Results:** LINC01088 expression was significantly lower in breast cancer tissues compared to normal breast tissues(P<0.05). Data from the bc-GenExMiner database revealed higher LINC01088 expression in HER2 positive patients(P<0.0001), correlating with longer overall survival(P=0.0006) and disease-free survival(P=0.0002). The mRNA expression level of LINC01088 in normal breast epithelial cell line was higher than that in breast cancer cell lines(P<0.05). Overexpression of LINC01088 significantly reduced proliferation, migration, and invasion in three breast cancer cell lines(P<0.01). Additionally, LINC01088 upregulated p21 and p27(P<0.01), while downregulating Snail, Slug, PI3K, and phosphorylated Akt(P<0.05). **Conclusion:** LINC01088 expression was significantly reduced in human breast cancer. In vitro, LINC01088 inhibited the proliferation, migration, and invasion of breast cancer cells. This effect may be attributed to its role in suppressing the PI3K-AKT pathway and epithelial-mesenchymal transition.

【KEY WORDS】Breast neoplasms•LINC01088•Cell cycle•Epithelial-mesenchymal transition•PI3K-AKT pathway

乳腺癌具有高度异质的特性,临床应用最广泛的分类方法是根据雌激素受体(estrogenreceptor, ER)、孕激素受体(progesteronereceptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)、Ki67等分子的表达情况分为4个亚型:Luminal A型、Luminal B型、HER2-E型和Basal-like型,不同亚型拥有不同的生物学特性、药物敏感性及预后情况等[1],但现有分型仍无法完全满足临床需求,因此不断深入研究并完善其生物标志物及分型,可以为乳腺癌患者精准诊疗方案的制定提供理论依据和新的思路。长链非编码RNA(long noncoding RNAs, lncRNAs)是核苷酸总数超过200的RNA,不具有编码蛋白的功能[2]。大量研究表明lncRNAs在细胞正常稳态的维持及多种疾病发生发展中扮演重要角色[3-4]。LINC01088属于基因间型长链非编码RNA,它在多种恶性肿瘤及复发性流产的病理过程中发挥重要作用[5-8]。但LINC01088在乳腺癌细胞中的生物学功能仍不清楚。本研究旨在探索LINC01088在乳腺癌中的生物学作用及机制,为乳腺癌的分子分型及精准治疗提供潜在的新靶点。

1 材料和方法

1.1 细胞及主要试剂 正常乳腺上皮细胞系MCF10A及乳腺癌细胞系MDA-MB-231、BT-549、MCF7(中国科学院细胞库),RPMI1640培养基、高糖DMEM培养基(Gibco公司),胎牛血清(Lonsera公司),MCF10A细胞专用培养基(武汉普诺赛生命科技有限公司),jetPRIME转染试剂(Polyplus公司),质粒pcDNA3.1-LINC01088(铂尚生物技术有限公司),RNA快速提取试剂盒(上海飞捷生物技术有限公司),逆转录试剂盒(东洋纺上海生物科技有限公司),SYBR染料法qPCR预混体系(江苏康为世纪生物科技股份有限公司),基质胶Matrigel(BD Biosciences公司),SWE快速高分辨电泳缓冲液、免冰浴快速转膜缓冲液(武汉赛维尔生物科技有限公司),PVDF膜(Millipore公司),抗GAPDH抗体、抗p27抗体(Abcam公司),抗PI3K抗体、抗Snail抗体、抗Slug抗体(Cell Signaling Technology公司),抗AKT抗体、抗p-AKT抗体(北京博奥森生物技术有限公司),抗p21抗体(上海埃必威生物技术有限公司)。

1.2 主要仪器 CO_2细胞恒温培养箱(Thermo公司),倒置显微镜(Zeiss公司),荧光定量PCR仪(ABI公司),Incucyte S3(上海赛多利斯贸易有限公司),电泳槽、转膜槽(BIO-RAD公司)、全自动化学发光图像分析系统(上海天能生命科学有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 公共数据库在线分析 在GEPIA的"Expression DIY"模块中检索"BRCA""LINC01088"获得正常乳腺组织及乳腺癌组织表达情况。在bc-GenExMiner的"ANALYSIS/EXPRESSION/EXHAUSIVE"及"PROGNOSTIC/TARGETED"模块中分别检索"LINC01088",分析LINC01088表达量与患者临床特征及预后的相关性。

1.3.2 细胞培养及转染 正常乳腺上皮细胞系MCF10A使用MCF10A细胞专用培养基培养,乳腺癌细胞系MDA-MB-231、MCF7使用高糖DMEM配置的完全培养基(含有10%FBS、1%青/链霉素)培养,BT-549使用RPMI 1640配置的完全培养基(含有10%FBS、1%青/链霉素)培养。所有细胞置于恒温培养箱中,培养条件为37 ℃、5% CO_2。细胞密度为60%~80%进行转染,以6孔板为例,每孔配置200 μL缓冲液+2 μg质粒+4 μL转染试剂,室温孵育10 min后加入6孔板中,4 h后换液。转染空载质粒pcDNA3.1的细胞为对照组,转染pcDNA3.1-

LINC01088的细胞为过表达LINC01088组。

1.3.3　实时荧光定量PCR检测LINC01088 mRNA表达水平　使用RNA快速提取试剂盒提取RNA，测定浓度后均逆转录为500 ng/10 μL cDNA体系，按照SYBR染料法qPCR预混体系说明书配置实时荧光定量PCR体系，每组设3个复孔，瞬离混匀后上机。以α-tubulin为内参（上游引物5′-ATGAGGAGGTTGGTGTGGATTC-3′，下游引物5′-CAGGGCCAAAAGGAATGGAT-3’），计算正常乳腺上皮细胞系与乳腺癌细胞系及对照组与过表达LINC01088组的LINC01088（上游引物5′-TGGTAAAGTGCTGGCAGAGAG-3′，下游引物5′-GGCTCAGCATCTTCTAGGTCC-3′）的mRNA的相对表达量。

1.3.4　Incucyte细胞增殖实验测定细胞增殖能力　96孔板内每孔植入3000个细胞后置于Incucyte S3中，上机后每4 h检测一次，持续检测至96 h，比较对照组及过表达LINC01088组的细胞增殖能力。

1.3.5　Transwell细胞迁移和侵袭实验检测细胞转移能力　乳腺癌细胞系MDA-MB-231、MCF7细胞重悬于高糖DMEM基础培养基，BT-549重悬于RPMI 1640基础培养基。在迁移实验中，将细胞悬液加入未处理的Transwell上室；而在侵袭实验中，则将细胞悬液加入包被有Matrigel的Transwell上室。下室加入相应的含有10% FBS的完全培养基，迁移实验培养24 h后取出，侵袭实验培养48 h后取出，甲醇固定30 min，0.1%结晶紫染色30 min，倒置显微镜拍照后计数。

1.3.6　Western blot检测与细胞增殖、转移相关细胞通路的蛋白水平表达变化　配置蛋白裂解液，分别提取3种乳腺癌细胞系MDA-MB-231、BT-549、MCF7的对照组及过表达LINC01088组总蛋白，经电泳、转膜后使用5%脱脂奶粉封闭2 h，与一抗4 ℃孵育过夜，与二抗在室温下孵育1 h，全自动化学发光图像分析系统观察对照组及过表达LINC01088组的细胞增殖、转移相关细胞通路的蛋白表达情况。如需洗脱孵育新的抗体，使用3% H_2O_2洗脱2 h后重复封闭及后面步骤。

1.4　统计学处理　使用GraphPad Prism 10软件进行分析及制图。符合正态分布的数据使用t检验，多组数据使用单因素方差分析，连续变量的数据使用$\bar{x}\pm s$表示。不符合正态分布的数据采用非参数检验。Kaplan-Meier曲线分析LINC01088 mRNA表达水平和乳腺癌患者总生存期及无病生存期的关系。每个实验重复3次。P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　在线数据库分析LINC01088表达量与乳腺癌临床特征及预后的相关性　使用GEPIA数据库在线分析了1085例乳腺癌组织和291例正常乳腺组织，结果显示乳腺癌组织的LINC01088表达量低于正常乳腺组织（P<0.05，图1A）。进一步使用bc-GenExMiner数据库分析LINC01088表达水平与乳腺癌患者临床病理特征的关系，结果表明LINC01088表达水平与患者年龄、淋巴结转移情况、ER及PR状态无关（P>0.05），但HER2阳性患者中LINC01088表达水平更高（P<0.0001，图1B～F）。依据PAM50分型，不同亚型的LINC01088表达量由高到低分别是正常样型（Normal breast-like）>Luminal A型>HER2-E型=Basal-like型>Luminal B型（图1G）。依据LINC01088表达量的中位数，将乳腺癌患者分为高表达组和低表达组并分析两组总生存期及无病生存期，结果显示LINC01088高表达组的乳腺癌患者总生存期（P=0.0006）和无病生存期（P=0.0002）均更长（图1H～I）。

2.2　LINC01088在正常乳腺上皮细胞和乳腺癌细胞中的表达　为验证在线数据库中的结果，分别检测正常乳腺上皮细胞MCF10A和乳腺癌细胞系MDA-MB-231、BT-549、MCF7中LINC01088的表达。实时荧光定量PCR结果显示，正常乳腺上皮细胞LINC01088的表达水平显著高于3种乳腺癌细胞（P<0.05，图2A），这与GEPIA数据库中乳腺癌患者的分析结果相一致。

2.3　LINC01088在乳腺癌细胞中的过表达　为进一步确定LINC01088对乳腺癌细胞功能的影响，本研究构建了LINC01088过表达的乳腺癌细胞系，并验证转染效果。实时荧光定量PCR结果证实过表达LINC01088组中LINC01088 mRNA水平显著升高（P<0.001，图2B）。

2.4　LINC01088抑制乳腺癌细胞的增殖　Incucyte细胞增殖实验显示，MDA-MB-231、BT-549和MCF7 3种乳腺癌细胞系过表达LINC01088组的细胞增殖率显著低于对照组（P<0.0001，图3），提示LINC01088可以抑制乳腺癌细胞的增殖能力。

2.5　LINC01088抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力　Transwell结果显示，与对照组相比，过表达LINC01088组在3种乳腺癌细胞中均可显著抑制细胞的迁移和侵袭能力（P<0.01，图4）。

2.6　LINC01088增加p21、p27的表达，减少Snail、Slug、PI3K的表达及AKT的磷酸化水平　Western

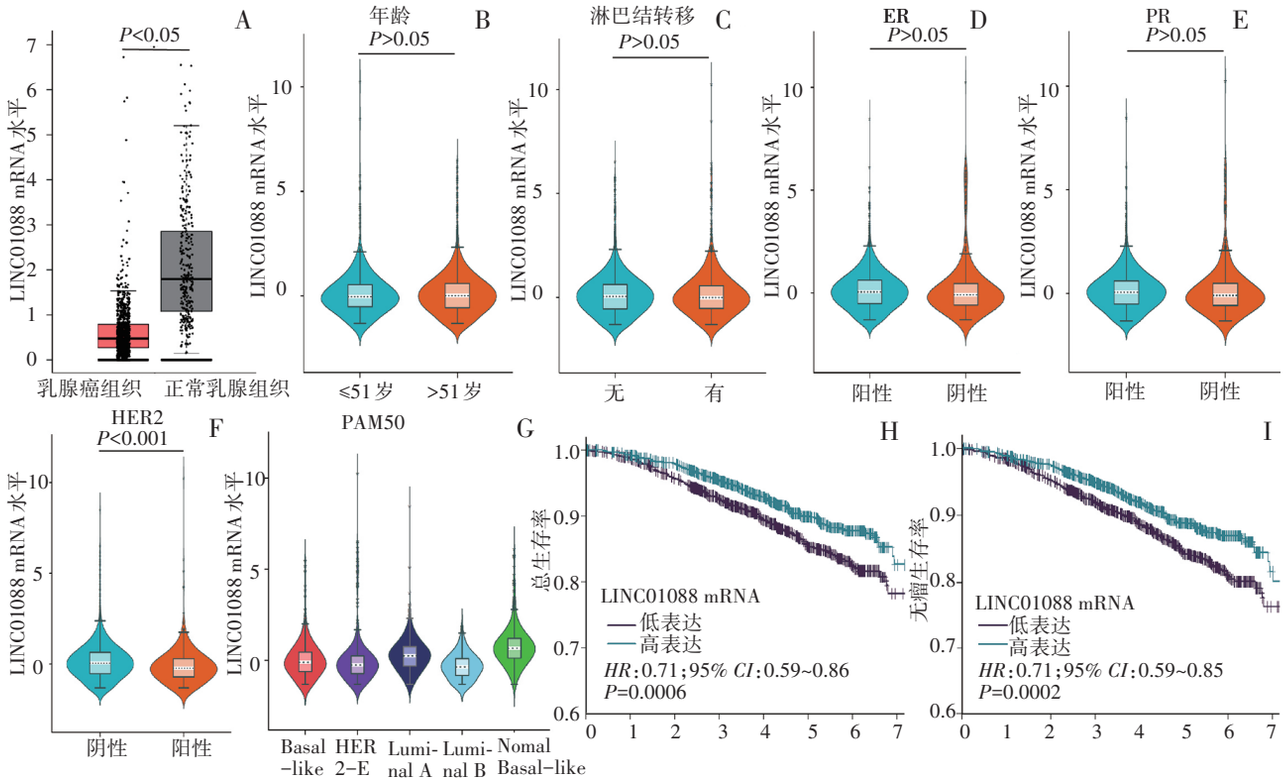


图1　LINC01088在乳腺癌组织的表达情况和表达量与预后的相关性

A:GEPIA数据库分析乳腺癌组织及正常乳腺组织的LINC01088表达量;B～G:bc-GenExMiner数据库分析LINC01088的表达量与乳腺癌患者年龄(B)、淋巴结转移情况(C)、ER表达(D)、PR表达(E)、HER2表达(F)及PAM分型(G)的关系;H～I:bc-GenExMiner数据库分析LINC01088的表达量与乳腺癌患者总生存期(H)及无病生存期(I)的相关性

blot检测结果显示,过表达LINC01088后细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子p21、p27的表达增加(P<0.01),提示LINC01088调控乳腺癌细胞周期进而抑制细胞增殖能力。过表达LINC01088组的Snail和Slug的蛋白表达水平低于对照组(P<0.05),说明过表达LINC01088抑制乳腺癌细胞的迁移、侵袭能力和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进程。与对照组相比,过表达LINC01088组的PIK3蛋白水平及AKT的磷酸化水平降低(P<0.01),表明过表达LINC01088后乳腺癌细胞的PI3K-AKT通路受到抑制(图5)。以上结果揭示,LINC01088可能抑制PI3K/AKT通路进而抑制细胞周期及EMT进程。

3　讨论

2024年美国癌症协会公布的统计数据指出,乳腺癌的新发病例人数占全部女性恶性肿瘤32%,发病率位于女性恶性肿瘤首位,约有42250人因为乳腺癌而死亡,死亡率大约为15%[9]。尽管通过早期筛查和不断更迭的治疗方法,乳腺癌死亡率近几十年持续下降,但依旧严重危害着女性的身心健康,造成了巨大的社会经济负担[10]。乳腺癌具有高度异质的特性,临床应用最广泛的分类方法是根据ER、PR、HER2、Ki67的表达情况分为4个亚型:Luminal A型、Luminal B型、HER2-E型和Basal-like型[2,11]。伴随着个体化精准诊疗的推行,探索新的分子诊断标志物及治疗靶点已成为乳腺癌研究的热点[12-13]。

乳腺癌的发生发展是一个复杂的过程,受多因素多基因调控。近年来大量研究证明多种lncRNAs在乳腺癌中表达异常且对乳腺癌的病理过程至关重要[14-15]。本研究基于在线数据库GEPIA和bc-GenExMiner,发现LINCO1088在乳腺癌组织中表达低于正常乳腺组织,且其低表达与患者的预后不良有相关性,提示LINCO1088在乳腺癌的病理过程中发挥作用。本研究对比了正常乳腺上皮细胞系MCF10A及乳腺癌细胞系MDA-MB-231、BT-549、MCF7的LINC01088 mRNA水平,与公共数据库获得的结果一致。进一步分析LINCO1088与乳腺癌患者临床特征相关性得知,LINCO1088的低表达与HER2阳性相关。HER2属于人类表皮生长因子受体家族,由位于染色体17q12的ERBB2基因编码,具有酪氨酸蛋白激酶活性。HER2已成为乳腺癌病理常规检测指标,可以作为预后及治疗监测的指标,更是肿瘤靶向治疗的一个重要靶点[16]。为排除HER2表达对实验结果的影响,本研究选取的乳腺癌细胞均为HER2阴性,LINCO1088与HER2表达的关系仍待进一步探究。

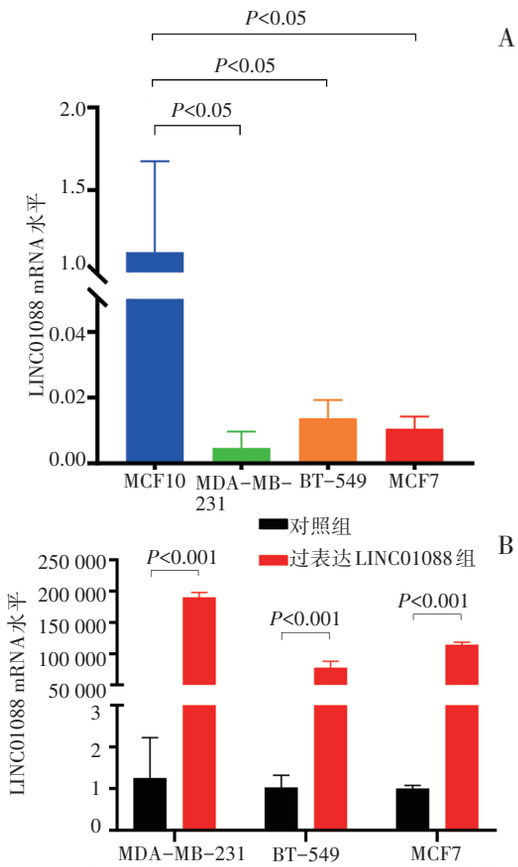


图 2　实时荧光定量 PCR 检测 LINC01088 的表达

A：实时荧光定量 PCR 检测正常乳腺上皮细胞系 MCF10A，乳腺癌细胞系 MDA-MB-231、BT-549、MCF7 中 LINC01088 的表达情况；B：实时荧光定量 PCR 检测对照组和过表达 LINC01088 组中 LINC01088 的表达情况

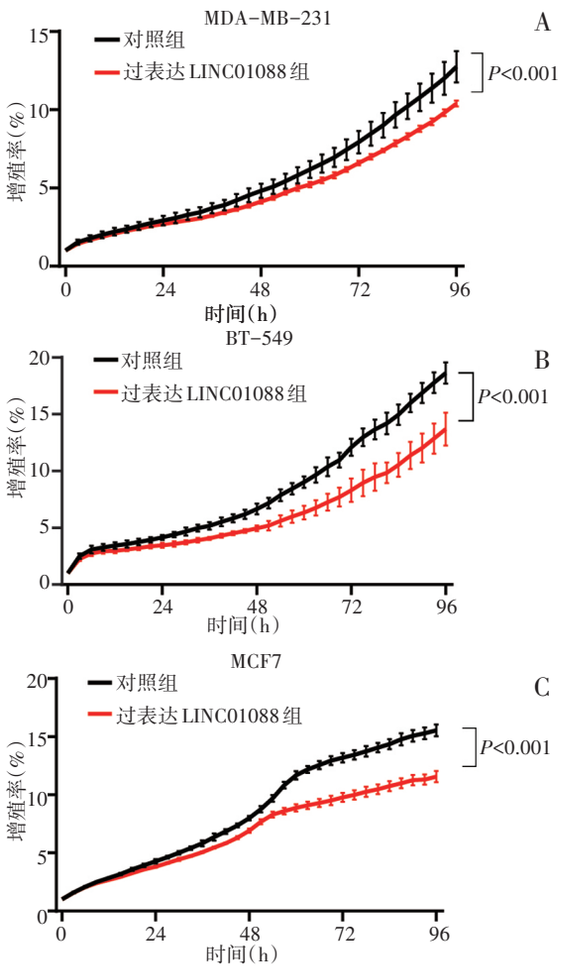


图 3　LINC01088 对乳腺癌细胞增殖功能的影响

A：Incucyte 细胞增殖实验检测 LINC01088 对乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 增殖的影响 B：Incucyte 细胞增殖实验检测 LINC01088 对乳腺癌细胞系 BT-549 增殖的影响；C：Incucyte 细胞增殖实验检测 LINC01088 对乳腺癌细胞系 MCF7 增殖的影响

研究表明 lncRNAs 可以通过多种机制影响乳腺癌的增殖、转移、血管生成、耐药等生物学过程[17-21]。为了研究 LINC01088 对乳腺癌细胞的生物学功能的影响，本研究过表达 LINC01088 后，3 种乳腺癌细胞系的增殖、侵袭迁移能力均显著下降。体外实验证明，LINC01088 可以抑制乳腺癌恶性生物学行为，后续仍需要皮下成瘤实验及转移模型明确 LINC01088 的体内功能。

PI3K-AKT 通路是人类癌症中最常激活的通路，其异常激活可以促进肿瘤细胞的增殖及 EMT[22-24]。PI3K-AKT 通路抑制剂已经应用于临床，治疗三阴性乳腺癌、进展期乳腺癌、转移性乳腺癌等预后较差的乳腺癌分型[25-27]。本研究使用 Western blot 检测到过表达 LINC01088 后乳腺癌细胞中细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21、p27 升高及 EMT 相关的转录因子 Snail、Slug 的蛋白水平降低，提示 LINC01088 对细胞周期及 EMT 的进程有抑制作用。过表达 LINC01088 后乳腺癌细胞的 PIK3 蛋白水平及 AKT 的磷酸化水平降低，证明 LINC01088 水平升高后 PI3K-AKT 通路被抑制，提示 LINC01088 可能通过抑制 PI3K-AKT 通路进而抑制乳腺癌的异常增殖及 EMT 的进程。后续需要使用 PI3K 抑制剂及激活剂进一步夯实该推论。

综上所述，本研究证实了 LINC01088 在人乳腺癌组织中明显低表达。体外实验表明过表达 LINC01088 可以抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移的恶性生物学行为，其机制可能与抑制 PI3K/AKT 通路进而抑制细胞周期及 EMT 进程相关。LINC01088 有望成为乳腺癌新的分子分型指标、预后标志物及精准治疗靶点。

参　考　文　献

[1] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会，中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2024 年版）[J]. 中国癌症杂志，2023，33（12）：1092-1187. DOI：10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.12.004.

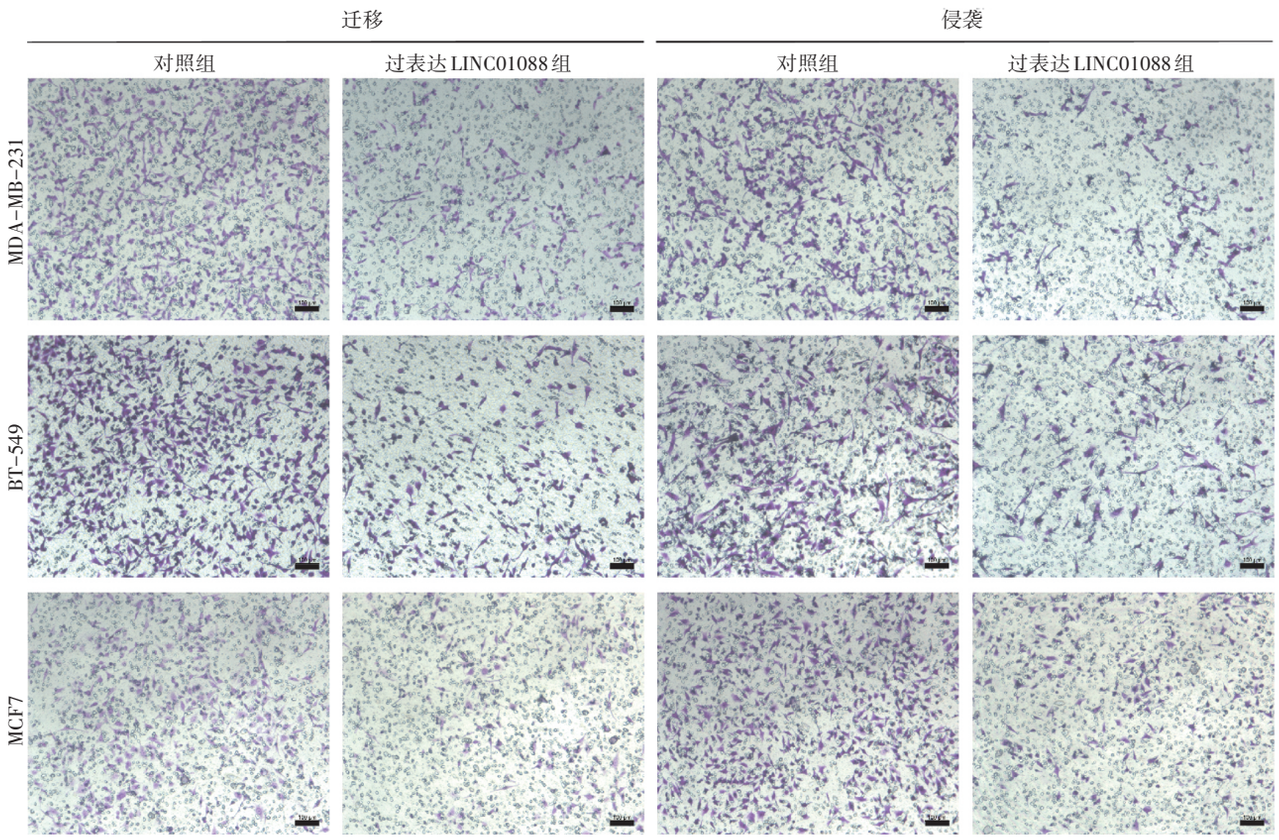


图4　Transwell实验检测LINC01088对乳腺癌细胞迁移侵袭的影响(结晶紫染色,×100)

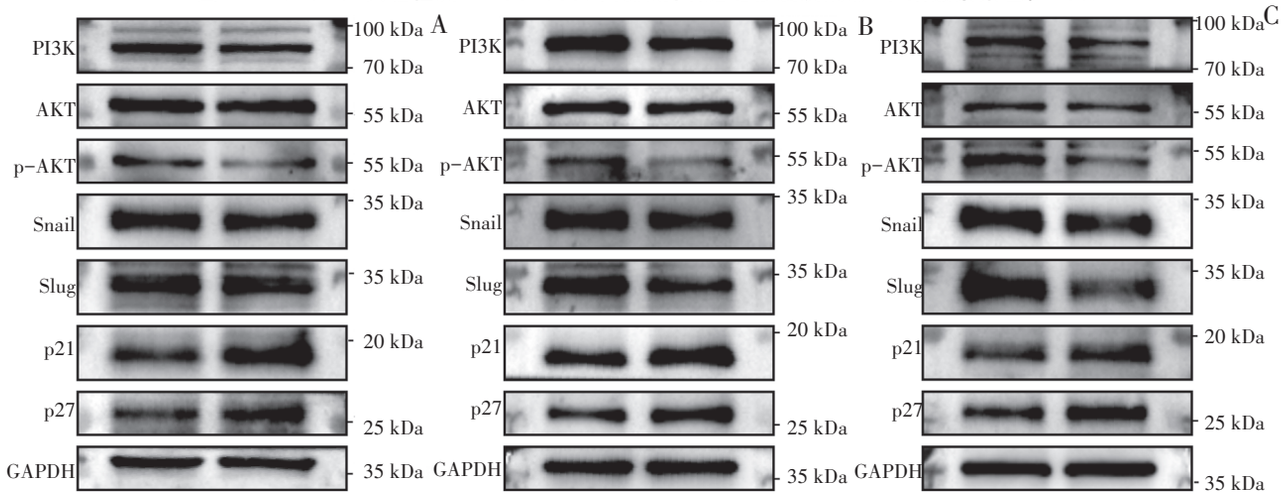


图5　Western blot检测过表达LINC01088对乳腺癌细胞相关通路蛋白的影响

A:Western blot检测过表达LINC01088的乳腺癌细胞系MDA-MB-231中PI3K-AKT通路(PI3K、AKT、p-AKT),细胞周期检查点(p21、p27),EMT相关转录因子(Snail、Slug)的蛋白水平;B:Western blot检测过表达LINC01088的乳腺癌细胞系BT-549中PI3K-AKT通路(PI3K、AKT、p-AKT),细胞周期检查点(p21、p27),EMT相关转录因子(Snail、Slug)的蛋白水平;C:Western blot检测过表达LINC01088的乳腺癌细胞系MCF7中PI3K-AKT通路(PI3K、AKT、p-AKT),细胞周期检查点(p21、p27),EMT相关转录因子(Snail、Slug)的蛋白水平

[2] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 629-641. DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006.

[3] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. Cell, 2013, 152(6): 1298-1307. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.012.

[4] Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer[J]. Nat Med, 2015, 21(11): 1253-1261. DOI: 10.1038/nm.3981.

[5] Li J, Huang X, Chen H, et al. LINC01088/miR-22/CDC6 axis regulates prostate cancer progression by activating the PI3K/AKT Pathway [J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 9207148. DOI: 10.1155/2023/9207148.

[6] Liang F, Luo Q, Han H, et al. Long noncoding RNA LINC01088 inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression by targeting the NPM1-HDM2-p53 axis[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2023, 55(3): 367-381. DOI: 10.3724/abbs.2023021.

[7] Zhou Y, Zhao Z, Jiang C, et al. LINC01088 prevents ferroptosis in glioblastoma by enhancing SLC7A11 via HLTF/USP7 axis[J]. Clin

Transl Med, 2025, 15(3): e70257. DOI: 10.1002/ctm2.70257.

[8] Zhao H, Li Y, Dong N, et al. LncRNA LINC01088 inhibits the function of trophoblast cells, activates the MAPK-signaling pathway and associates with recurrent pregnancy loss[J]. Mol Hum Reprod, 2021, 27(8): gaab047. DOI: 10.1093/molehr/gaab047.

[9] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.

[10] Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, et al. Breast cancer statistics 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(6): 477-495. DOI: 10.3322/caac.21863.

[11] 王楠,庞坤坤,张飞雪,等. 乳腺浸润性导管癌5种分子亚型临床及超声特征[J]. 中国现代普通外科进展,2024,27(3):204-208. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2024.03.009.

[12] 郑博文,房林. 铁死亡在乳腺癌预后和靶向治疗中的研究进展[J]. 同济大学学报(医学版),2023,44(2):283-288. DOI: 10.12289/j.issn.1008-0392.22265.

[13] 董鑫,张彤彤,谢晓冬,等. 人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌的精准治疗[J]. 中华内分泌外科杂志,2023,17(2):138-142. DOI: 10.3760/cma.j.cn.115807-20230220-00045.

[14] Amelio I, Bernassola F, Candi E. Emerging roles of long non-coding RNAs in breast cancer biology and management[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 72: 36-45. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.06.019.

[15] Crudele F, Bianchi N, Reali E, et al. The network of non-coding RNAs and their molecular targets in breast cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 61. DOI: 10.1186/s12943-020-01181-x.

[16] Yoon J, Oh DY. HER2-targeted therapies beyond breast cancer - an update[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(9): 675-700. DOI: 10.1038/s41571-024-00924-9.

[17] Chang KC, Diermeier SD, Yu AT, et al. MaTAR25 lncRNA regulates the Tensin1 gene to impact breast cancer progression[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6438. DOI: 10.1038/s41467-020-20207-y.

[18] Briata P, Caputo L, Zapparoli E, et al. LncRNA EPR-induced METTL7A1 modulates target gene translation[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(13): 7608-7622. DOI: 10.1093/nar/gkac544.

[19] Fu Y, Zhang X, Liu X, et al. The DNMT1-PAS1-PH20 axis drives breast cancer growth and metastasis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 81. DOI: 10.1038/s41392-022-00896-1.

[20] Zhang Y, Dong X, Guo X, et al. LncRNA-BC069792 suppresses tumor progression by targeting KCNQ4 in breast cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 41. DOI: 10.1186/s12943-023-01747-5.

[21] Zhang Y, Wei S, Chen Z, et al. LncRNA FAISL inhibits Calpain 2-mediated proteolysis of FAK to promote progression and metastasis of triple negative breast cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(42): e2407493. DOI: 10.1002/advs.202407493.

[22] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. Cell, 2017, 170(4): 605-635. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.029.

[23] Hoxhaj G, Manning BD. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(2): 74-88. DOI: 10.1038/s41568-019-0216-7.

[24] 杨雪,臧丹丹,王芳. 乳腺癌组织中Snail、DCTPP1的表达与临床病理特征和生存状况的关系[J]. 中国现代普通外科进展,2023,26(4):278-282+287. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2023.04.006.

[25] Basho RK, Gilcrease M, Murthy RK, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway for the treatment of mesenchymal triple-negative breast cancer: Evidence from a phase 1 trial of mTOR inhibition in combination with liposomal doxorubicin and bevacizumab[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 509-515. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5281.

[26] Browne IM, Andre F, Chandarlapaty S, et al. Optimal targeting of PI3K-AKT and mTOR in advanced oestrogen receptor-positive breast cancer[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(4): e139-e151. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00676-9.

[27] Moulder S, Helgason T, Janku F, et al. Inhibition of the phosphoinositide 3-kinase pathway for the treatment of patients with metastatic metaplastic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2015, 26(7): 1346-1352. DOI: 10.1093/annonc/mdv163.

(收稿日期:2025-03-14)