·基础研究·

miR-944 靶向 RSU1 逆转乳腺癌细胞对他莫昔芬耐药性及相关机制的研究*

李梦盈[1],姜莉苑[1],杜伟锋[2△]

(1.衢州职业技术学院医学院,浙江 衢州 324000;2.浙江中医药大学,浙江 杭州 311401)

[摘　要] **目的**　探究微小 RNA-944(miR-944)在乳腺癌细胞对他莫昔芬(TAM)耐药中的作用及相关机制。**方法**　构建人乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/TAM,通过 microarray 实验筛选耐药细胞 MCF-7/TAM 与亲代 MCF-7 细胞中差异表达的 miRNA,选择 miR-944 作为研究对象,分为 control 组(未转染)、NC mimic 组[转染空载体(NC mimic)]和 miR-944 mimic 组[转染 miR-944 模拟物(miR-944 mimic)]。采用荧光定量聚合酶链反应法验证 miR-944 在 MCF-7 细胞耐药后的表达变化,四甲基偶氮唑盐法检测细胞耐药性变化,流式细胞术检测细胞凋亡水平;采用 Target Scan 靶点预测软件预测 miR-944 作用靶点,双荧光素酶报告基因实验、蛋白质印迹实验验证 miR-944 与靶基因——RAS 抑制蛋白 1(RSU1)的相关性。**结果**　MCF-7/TAM 细胞相对于 MCF-7 细胞对 TAM 的耐药性明显增加。miR-944 在 MCF-7/TAM 细胞中表达明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与 control 组、NC mimic 组比较,miR-944 mimic 组细胞耐药性明显降低,凋亡水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。miR-944 靶向作用于 RSU1,并通过双光素酶报告基因和蛋白质印迹实验得到验证。**结论**　MiR-944 能通过靶向调控 RSU1,逆转 MCF-7/TAM 细胞对 TAM 的耐药性。

[关键词]　微小 RNA-944;　乳腺癌;　他莫昔芬;　耐药;　敏感性

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.07.014　　**中图法分类号**:R737.9

文章编号:1009-5519(2026)07-1513-05　　**文献标识码**:A

MiR-944 targeting RSU1 reverses tamoxifen resistance in breast cancer cells and its related mechanisms*

Li Mengying[1], *Jiang Liyuan*[1], *Du Weifeng*[2△]

(1. *College of Medical, Quzhou College of Technology, Quzhou, Zhejiang* 324000, *China*;
2. *Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang* 311401, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**　To explore the role of miR-944 in tamoxifen(TAM) resistance of breast cancer cells and its related mechanisms. **Methods**　Human breast cancer resistant cell line MCF-7/TAM was constructed. Differentially expressed miRNA in MCF-7/TAM cells and parental MCF-7 cells were screened by microarray assay, and miR-944 was selected for further study. The expression of miR-944 in MCF-7 cells after drug resistance was verified by fluorescent quantitative polymerase chain reaction(PCR). The cells were divided into a control group(untransfected), an NC-mimic group(transfected with empty vector NC mimic), and a miR-944 mimic group(transfected with miR-944 mimic). MTT assay was used to detect changes in cell resistance, and flow cytometry was used to detect apoptosis. Target Scan target prediction software was used to predict the target of miR-944. Dual luciferase reporter gene assay and Western Blot assay were used to verify the correlation between miR-944 and the target gene RSU1. **Results**　The resistance of MCF-7/TAM cells to TAM was significantly increased compared with MCF-7 cells. The expression of miR-944 in MCF-7/TAM cells was significantly decreased($P<0.05$). Compared with the control group and NC-mimic group, the cell resistance of the miR-944 mimic group was significantly decreased($P<0.05$), and the apoptosis level was significantly increased($P<0.05$). The Target Scan software predicted that miR-944 targeted RSU1, which was verified by dual luciferase reporter gene and Western Blot. **Conclusion**　MiR-944 can reverse the resistance of MCF-7/TAM cells to TAM by targeting the regulation of RSU1.

[**Key words**]　MicroRNA-944;　Breast cancer;　Tamoxifen;　Drug resistance;　Sensitivity

---

*　**基金项目**:2023 年度衢州市市级指导性科技攻关项目(2023ZD008)。

△　**通信作者**,E-mail:duweifeng_200158@sohu.com。

网络首发　https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260509.1701.009(2026-05-11)

引用格式:李梦盈,姜莉苑,杜伟锋. miR-944 靶向 RSU1 逆转乳腺癌细胞对他莫昔芬耐药性及相关机制的研究[J]. 现代医药卫生,2026,42(7):1513-1517.

乳腺癌是女性癌症死亡的主要原因之一，其新发病例占新诊断病例的 31%[1]，已日渐成为威胁女性健康的头号癌症。乳腺癌当中主要的亚型为雌激素受体阳性乳腺癌[2]。他莫昔芬(TAM) 是一种选择性雌激素受体调节剂，作为绝经前雌激素受体阳性乳腺癌最广泛使用的治疗手段，由于其耐药引起的乳腺癌转移和复发仍是目前临床治疗的主要难题[3-4]。微小 RNA(miRNA)是近年来在肿瘤领域研究较多的新型标志物，已有研究表明，miRNA 在乳腺癌耐药中扮演着重要角色[5]。MiR-944 是一种新发现的肿瘤相关 miRNA 分子，与肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭均具有密切联系[6]。然而，关于 miR-944 在乳腺癌细胞对 TAM 耐药中的作用及相关机制仍罕见文献报道。本研究以乳腺癌耐药细胞人乳腺癌雌激素依赖性细胞株(MCF-7)/TAM 作为研究对象，探讨了 miR-944 在乳腺癌细胞对 TAM 耐药中发挥的作用，并初步阐明了相关的作用机制，现报道如下。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　细胞株　人乳腺癌 MCF-7 细胞株购自中国科学院上海细胞库。

1.1.2　试剂　TAM 购自美国 Sigma 公司(纯度大于或等于 99%，批号：T5648)；杜氏改良 Eagle 培养基(DMEM 培养基)、胎牛血清均购自美国 Hyclone 公司(批号：SH40018.01、SH40024.02)；四甲基偶氮唑盐(MTT)购自美国 Sigma 公司(批号：M2108)；总 RNA 提取试剂(Trizol)购自美国 Ambion 公司(批号：15598224)；RNA 逆转录试剂盒、核酸染料(SYBR Green)检测试剂盒均购自日本 Takara 公司(批号：DRR046S、DRR087)；脂质体转染试剂(Lipofectamine)2000 转染试剂盒购自美国 invitrogen 公司(批号：12567430)；miR-944 模拟物(miR-944 mimic)、阴性对照[空载体(NC mimic)]、RAS 抑制蛋白 1(RSU1)3′-UTR 突变型/野生型质粒均购自山东维真生物科技有限公司；膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)凋亡检测试剂盒、双荧光素酶报告基因检测试剂盒、二喹啉甲酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司(批号：20220412、20220105、20220302)；兔抗人 RSU1、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体购自美国 CST 公司；辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗购自美国 Bio-Rad 公司(批号：350003248)。

1.1.3　仪器　ERD-4C 型荧光倒置显微镜购自北京世纪科信科学仪器有限公司；BBD6220 型二氧化碳(CO_2)培养箱购自美国 Thermo Fisher 公司；H1850R 型台式高速冷冻离心机购自湖南湘仪实验仪器有限公司；guava easy Cyte 流式细胞仪购自美国 Minipore 公司；TS-1 型脱色摇床购自苏州奇乐电子科技有限公司；PowerPac Basic 型电泳仪购自美国 BIO-RAD 公司；3300 Mini 化学发光成像系统购自中国 CLinX 公司；CFX96 型荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪购自美国 Bio Rad 公司。

1.2　方法

1.2.1　MCF-7/TAM 耐药细胞的构建及培养　将 MCF-7 细胞培养于含 5%胎牛血清的 DMEM 培养基中，加入 TAM 药物，维持质量浓度为 1 μmol/L，放置于 CO_2 培养箱中持续培养 21 d 后，换不含 TAM 的培养基继续培养 7 d，将经高浓度 TAM 诱导后的细胞进行扩增。然后将细胞培养在含有 0.1 μmol/L TAM 的培养液中维持其耐药，从而得到能稳定传代的乳腺癌耐药细胞株——MCF-7/TAM。

1.2.2　MTT 法验证细胞耐药性　取对数期生长的 MCF-7 细胞、MCF-7/TAM 细胞接种于 96 孔板上，起始细胞浓度为 3 000 个/孔，待细胞完全贴壁后每孔加入 10 μL TAM，调整药物质量浓度为 0、0.1、1、10、20、50 μmol/L，每个浓度设置 4 个复孔。置 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养 48 h 后，每孔加入 20 μL 质量浓度为 5 mg/mL 的 MTT 溶液，继续孵育 4 h 后每孔加入 200 μL 三联液，将 96 孔板置于外用 37 ℃恒温培养箱中作用 18 h，用酶标仪在 570 nm 条件下测定光密度(*OD*)值，计算细胞存活率。细胞存活率＝(加药 *OD* 值－空白 *OD* 值)/(对照 *OD* 值－空白 *OD* 值)×100%。采用 Graphpad Prism5 软件计算半数抑制浓度(IC_{50})值。

1.2.3　Microarray 分析 MCF-7 细胞耐药后 miRNA 的差异表达　按 Trizol 试剂说明书操作要求，对 MCF-7 细胞、MCF-7/TAM 细胞总 RNA 进行提取，将提取的 RNA 用干冰包装，寄送至北京诺禾致源生物科技有限公司进行 Microarray 分析，筛选出 MCF-7 细胞耐药前后差异表达的 miRNA。

1.2.4　荧光定量 PCR 验证 miR-944 表达变化　取对数期 MCF-7 细胞、MCF-7/TAM 细胞，使用 Trizol 试剂提取总 RNA。按 RNA 逆转录试剂盒和 SYBR Green 检测试剂盒说明书要求进行逆转录和荧光定量 PCR 扩增检测。U6 是一种高丰度、稳定表达的短链非编码 RNA，其理化性质与 miRNA 高度匹配，且 U6 在各种细胞类型和生理状态下均能持续、稳定地高表达，受外界因素干扰较小，因此，选择 U6 作为内参基因。引物序列：miR-944 上游引物，5′-ccagacacatctcatctga-3′，下游引物，5′-tcccagacacagctcatcc-3′；内标(U6)上游引物，5′-ctcgcttcggcagcaca-3′，下游引物，5′-aacgcttcacgaatttgc-3′。

1.2.5　Lipofectamine 转染及分组　取对数期 MCF-7/TAM 细胞重悬后以每毫升 2×10^5 个细胞的密度接种于 24 孔板，2 种细胞培养过夜至细胞密度达 70%，将原培养基替换为不含血清的 DMEM 培养基。

按 Lipofectamine 2000 转染试剂说明书步骤进行转染，将各组质粒转入 MCF-7/TAM 细胞。转染后置于 CO_2 培养箱孵育 8 h，换成含有血清的完全培养基后继续培养 48 h，在荧光倒置显微镜下观察转染效果。分为 control 组（未转染）、NC mimic 组（转染 NC mimic）和 miR-944 mimic 组（转染 miR-944 mimic）。

1.2.6 流式细胞术检测细胞凋亡　取对数期 MCF-7/TAM 细胞以每孔 1.2×10^6 个细胞的密度接种至 6 孔板。按分组情况加入相应浓度药物作用 24 h 后收集细胞，预冷磷酸盐缓冲液洗涤 2 次，调整细胞浓度为每毫升 1×10^6 个。加入 500 μL 结合缓冲液，离心弃上清液，再加入 100 μL 结合缓冲液混匀，加入 5 μL Annexin V-FITC 与 10 μL 碘化丙啶，充分混匀；室温避光孵育 15 min。最后加入结合缓冲液 400 μL，采用流式细胞仪检测细胞凋亡，并统计凋亡率。总凋亡率＝早期凋亡率＋晚期凋亡率。

1.2.7 生物信息学预测 miR-944 靶基因　采用 Target Scan 靶点预测软件分析 miR-944 可能调控的靶基因。miR-944 与 RSU1 的 3′UTR 之间存在多个碱基互补的关系，因此，RSU1 可能是 miR-944 直接作用靶点。

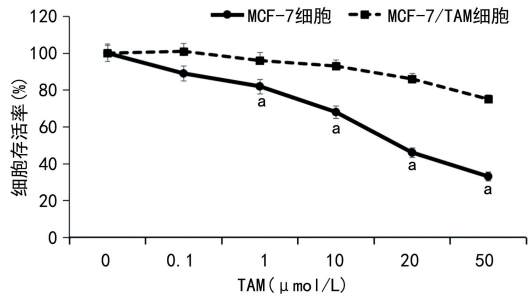
1.2.8 双荧光素酶报告基因法验证 miR-944 对 RSU1 的靶向调控关系　取对数期 MCF-7/TAM 细胞用胰酶消化后离心，细胞重悬后调整浓度为每毫升 1×10^6 个，并接种于 6 孔板中，待细胞融合度约 50% 时，采用 Lipofectamine 2000 转染试剂将 miR-944 mimic、NC mimic 分别与 pGL3 空白质粒、突变型 RSU1 3′-UTR 质粒、野生型 RSU1 3′-UTR 质粒共转染至 MCF-7/TAM 细胞。置于 CO_2 培养箱中培养 48 h 后，加入细胞裂解液裂解细胞，4 ℃、12 000 g 离心 10 min，取上清液进行检测，通过分析共转染组荧光强度判断 miR-944 对 RSU1 的调控作用。

1.2.9 蛋白免疫印迹（Western blot）法检测 RSU1 蛋白表达　取转染了 miR-944 mimic、NC mimic 的细胞加入裂解液裂解后刮下细胞，采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒进行蛋白定量。定量后调整蛋白浓度，100 ℃加热 10 min，立即置于冰中冷却。上样后经十二烷基硫酸钠-聚丙稀酰胺凝胶电泳法分离后转膜，采用 5% 脱脂奶粉进行封闭，然后加入一抗置于 4 ℃摇床过夜后加入相应的二抗，室温孵育 2 h 后 TBST 洗膜 3 次，电化学发光显色液显色，采用化学发光荧光成像系统对条带进行扫描和分析。

1.3 统计学处理　每组实验均平行测试 3 次。应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用单因素方差分析、LSD-t 检验、Tamhane 法检验等。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1 MCF-7/TAM 细胞、MCF-7 细胞对 TAM 的敏感性差异　随着药物浓度增加，MCF-7/TAM 细胞、MCF-7 细胞存活率均逐渐减少，MCF-7/TAM 细胞存活率均高于 MCF-7 细胞。MCF-7/TAM 细胞 IC_{50} 值[(144.24±6.86) μmol/L]明显高于 MCF-7 细胞[(16.24±3.48) μmol/L]，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见图 1。



注：与 MCF-7 组细胞比较，$^aP<0.05$。

图 1　TAM 对 MCF-7/TAM 细胞、MCF-7 细胞增殖能力的影响

2.2 MCF-7/TAM 细胞、MCF-7 细胞差异表达的 miRNA 比较　与 MCF-7 细胞比较，MCF-7/TAM 细胞 miR-326、miR-320b、miR-151b 等表达均上调，miR-944、miR-375、miR-1254 等表达均下调。见表 1。选择下调表达最明显的 miR-944 进行后续研究。

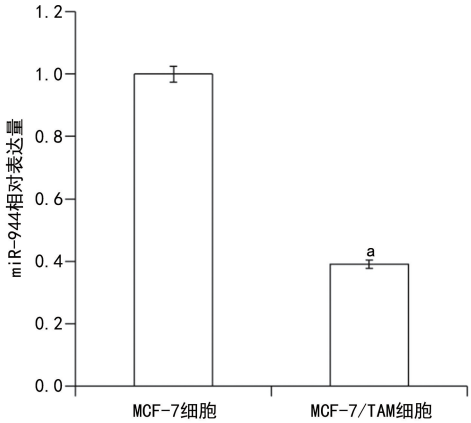
表 1　MCF-7 细胞、MCF-7/TAM 细胞差异表达的 miRNA 比较

项目	MiRNA 表达(log2 FC)	P
上调		
miR-326	6.23	0.004
miR-320b	6.05	0.003
miR-151b	5.97	0.076
miR-184	5.44	0.003
miR-7705	5.25	0.056
miR-378c	4.67	0.034
下调		
miR-944	−7.83	0.006
miR-375	−7.54	0.065
miR-1254	−6.48	0.045
miR-542-5p	−6.04	0.034
miR-335-3p	−5.96	0.003
miR-224-5p	−5.53	0.007
miR-28-5p	−5.23	0.042
miR-7974	−4.93	0.054

2.3 MCF-7/TAM 细胞、MCF-7 细胞 MiR-944 表达情况比较　与 MCF-7 细胞比较，MCF-7/TAM 细胞 miR-944 表达水平明显降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见图 2。

2.4 过表达 miR-944 对细胞 TAM 耐药性的影响　与 control 组比较，NC mimic 组细胞存活率无明显变化；miR-944 mimic 组细胞在 TAM 浓度达到 10、20、

50 μmol/L 时存活率较 NC mimic 组均明显下降，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。NC mimic 组、miR-944 mimic 组 IC_{50} 值分别为（124.12±8.86）、（20.24±1.04）μmol/L，差异均有统计学意义（$P<0.05$），耐药逆转倍数为 6.13 倍。见图 3。



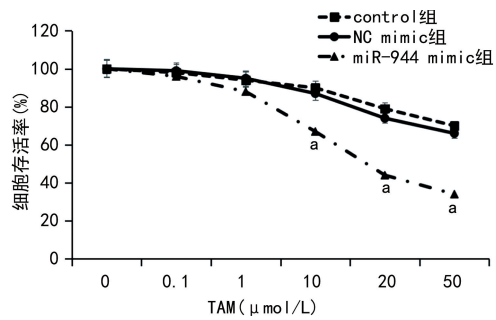
注：与 MCF-7 细胞比较，[a]$P<0.05$。

图 2　MCF-7/TAM 细胞、MCF-7 细胞 MiR-944 表达情况比较

2.5　过表达 miR-944 对细胞凋亡水平的影响　与 control 组比较，NC mimic 组细胞总凋亡率无明显变化；miR-944 mimic 组细胞总凋亡率明显增加，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见图 4。

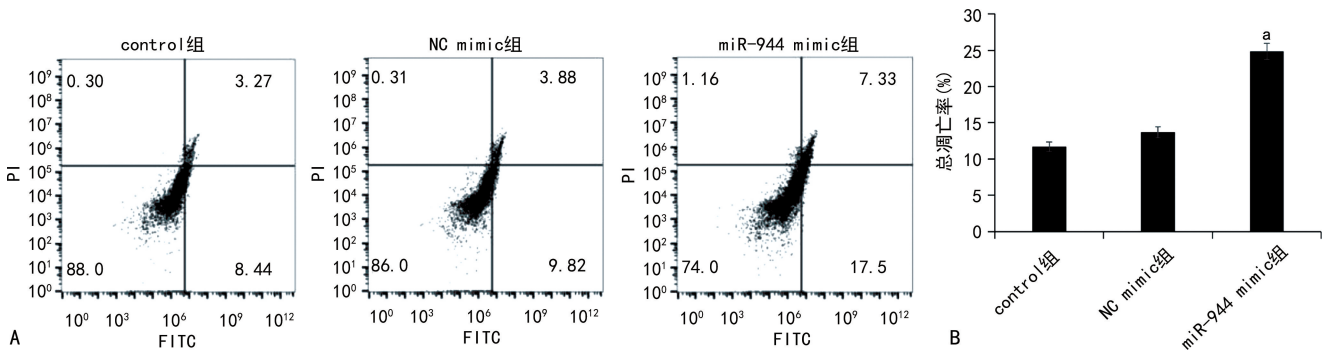
2.6　MiR-944 靶基因的预测　miR-944 与 RSU1 的 3′UTR 之间存在碱基互补关系。

2.7　MiR-944 靶向调控 RSU1 基因的验证　miR-944 mimic 组细胞荧光强度明显低于 NC mimic 组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见图 5A。与 NC mimic 组比较，miR-944 mimic 组细胞 RSU1 蛋白相对表达量明显降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见图 5B。



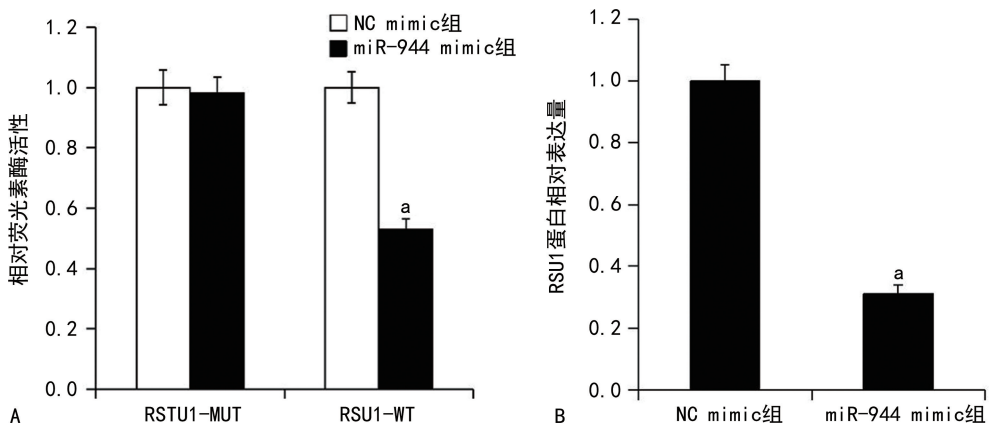
注：与 control 组细胞比较，[a]$P<0.05$。

图 3　MCF-7/TAM 细胞过表达 miR-944 后细胞存活率变化



注：A. 流式细胞术检测各组细胞凋亡结果；B. 凋亡率统计结果；与 control 组比较，[a]$P<0.05$。

图 4　各组细胞凋亡情况比较



注：A. 双荧光素酶报告基因法验证 miR-944 靶向调控 RSU1；B. MCF-7/TAM 细胞过表达 miR-944 后 RUS1 蛋白表达情况，与 NC mimic 组比较，[a]$P<0.05$。

图 5　MiR-944 靶向调控 RSU1 基因

3　讨　论

化疗耐药，无论是获得性还是原发性，均已成为临床治疗乳腺癌患者的一大障碍，常导致治疗失败，以及后期肿瘤的复发和转移，严重影响患者生存情

况[7]。TAM 是应用最为广泛的选择性雌激素受体调节剂，是乳腺癌内分泌治疗的一线药物，能有效降低乳腺癌患者死亡率[8]。乳腺癌细胞对 TAM 的耐药问题是临床治疗失败的主要原因，也是目前急需解决的关键问题。

TAM 的耐药可能与雄激素受体表达情况、分子通路、人表皮生长因子受体 2 表达情况，以及 miRNA 表达情况等多种因素相关[9-11]。miRNA 是一种具有转录后调控基因功能的非编码短链 RNA[12]。已有多项研究证实，miRNA 在 TAM 耐药方面发挥着重要作用，如 miR-16 能通过调控细胞周期蛋白 D1 蛋白逆转乳腺癌对 TAM 的耐药性[13]；miR-30a-5 通过靶向作用于自噬相关蛋白 5 进而调控乳腺癌细胞对 TAM 的耐药性[14]；miR-21 通过调控第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物介导乳腺癌 TAM 耐药[15]。本研究通过寻找乳腺癌细胞在耐药后差异表达的 miRNA，进而研究其在 TAM 耐药中的作用。

MCF-7 细胞系来源于人乳腺癌组织，是最早被建立的乳腺癌细胞系之一。MCF-7 细胞具有良好的增殖能力和可逆性，可广泛用于研究乳腺癌的分子机制、药物敏感性、转移能力等方面。本研究以 MCF-7 细胞作为研究对象，并通过高浓度药物刺激法构建了人乳腺癌耐药细胞株——MCF-7/TAM 细胞，通过 MTT 实验结果表明，MCF-7/TAM 细胞对 TAM 的耐药性明显高于亲代 MCF-7 细胞，证实 MCF-7/TAM 细胞已具有 TAM 耐药性，耐药模型构建成功，可用于后续的实验。本研究通过对 MCF-7/TAM 细胞、亲代 MCF-7 细胞进行 microarray 分析，筛选出一系列差异表达的 miRNA，miR-944 是其中下调表达最为明显的 miRNA。

miR-944 是近期发现的一个肿瘤相关因子，已有文献报道，miR-944 与三阴性乳腺癌细胞的侵袭、转移密切相关[6]。本研究通过在 MCF-7/TAM 细胞中过表达 miR-944，研究了 miR-944 在乳腺癌细胞 TAM 耐药中的作用和机制，MTT 结果显示，MCF-7/TAM 细胞在过表达 miR-944 后对 TAM 的耐药能力明显降低，并且过表达 miR-944 后 MCF-7/TAM 细胞凋亡水平明显升高，表明 miR-944 能在一定程度上加速乳腺癌细胞凋亡，同时，逆转乳腺癌细胞对 TAM 的耐药性。

RSU1 是富含亮氨酸重复序列的一个高度保守的蛋白，广泛存在于肿瘤细胞中[16]。而在乳腺癌中，目前已证实 RSU1 的表达与乳腺癌的转移能力密切相关[17]。本研究通过 Target Scan 靶点预测软件分析得到 RSU1 可能是 miR-944 直接作用的靶点，并参与了对乳腺癌细胞耐药性的调控。通过双荧光素酶报告基因实验验证了 miR-944 对 RSU1 的直接调控作用。另外，本研究 Western Blot 结果显示，MCF-7/TAM 细胞过表达 miR-944 后 RSU1 蛋白表达明显降低，进一步从蛋白层面证实了 miR-944 对 RSU1 的靶向调控作用。

总之，本研究结果证实了 miR-944 能通过靶向调控 RSU1，从而逆转乳腺癌细胞对 TAM 的耐药性。

参考文献

[1] 刘宗超，李哲轩，张阳，等. 2020 全球癌症统计报告解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2021，7(2)：1-13.

[2] Tang J N，Wu Z Y，Tian Z L，et al. OTUD7B stabilizes estrogen receptor α and promotes breast cancer cell proliferation[J]. Cell Death Dis，2021，12(6)：534.

[3] Giudici F，Petracci E，Nanni O，et al. Elevated levels of eEF1A2 protein expression in triple negative breast cancer relate with poor prognosis[J]. PLoS One，2019，14(6)：e0218030.

[4] 刘航，夏丽洁，李金耀，等. 隐丹参酮对乳腺癌他莫昔芬耐药细胞的生长抑制作用与机制研究[J]. 药学学报，2022，57(9)：2751-2758.

[5] Liu C，Xing H，Guo C，et al. MiR-124 reversed the doxorubicin resistance of breast cancer stem cells through STAT3/HIF-1 signaling pathways[J]. Cell Cycle，2019，29：1-13.

[6] 朱克鹏，肖勋蓉，罗义，等. miR-944 过表达对三阴乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 的侵袭迁移和上皮间质转化抑制作用及其机制[J]. 山东医药，2021，61(27)：22-26.

[7] 俞萍萍，邵锦晖. 青藤碱逆转人乳腺癌 MCF-7 细胞他莫昔芬耐药及机制研究[J]. 中国现代应用药学，2020，37(24)：2972-2978.

[8] 王鲁娇，李育林，司文涛，等. 中医药治疗乳腺癌内分泌耐药的研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志，2023，5(5)：84-94.

[9] 陈卓婷. 乳腺癌他莫昔芬耐药机制的研究进展[J]. 海南医学，2019，30(6)：808-811.

[10] 金颖，刘振宇，高品，等. 乳腺癌相关基础研究最新动态及发展方向[J]. 中国实用外科杂志，2021，41(1)：80-84.

[11] 阿迪莱·艾萨，赵菁，袁瑛. 乳腺癌内分泌治疗耐药机制的研究进展[J]. 解放军医学杂志，2021，46(7)：702-709.

[12] 胡旭东，刘林，李伟. 长非编码 RNA 的表达调控机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报，2021，37(12)：1584-1591.

[13] 赵娟，张保祯. miR-16 通过调控 Cyclin D1 蛋白逆转乳腺癌他莫昔芬耐药的作用机制研究[J]. 沈阳药科大学学报，2023，40(9)：1193-1199.

[14] 张欣颖，金湛，甘椿椿. miR-30a-5p 在人乳腺癌 MCF-7 细胞对他莫昔芬耐药性中的作用研究[J]. 中国现代应用药学，2022，39(6)：764-771.

[15] 吴磊，胡海峰，王丽娟，等. miR-21 通过调控 PTEN 介导乳腺癌他莫昔芬耐药的作用机制[J]. 现代肿瘤医学，2016，24(16)：2520-2524.

（下转第 1522 页）