

circRNA_0044556 在紫杉醇耐药三阴性乳腺癌中的作用研究

Effects of *circRNA_0044556* on paclitaxel resistance in triple – negative breast cancer

陈晶晶^{1a}, 石 鹏^{1b}, 王 宏^{1a},
常 猛^{1a}, 蒋 楠^{1a}, 马 杰^{1a}

(1. 唐山市人民医院, a. 乳腺一科; b. 泌尿外
二科, 河北 唐山 063000)

CHEN Jing – jing^{1a}, SHI Peng^{1b},
WANG Hong^{1a}, CHANG Meng^{1a},
JIANG Nan^{1a}, MA Jie^{1a}

(1. a. First Department of Breast;
b. Second Department of Urology,
Tangshan People's Hospital, Tangshan
063000, Hebei Province, China)

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划基金
资助项目(20211662)

作者简介: 陈晶晶(1984 –), 女, 副主任医师,
主要从事乳腺肿瘤学的研究

通信作者: 陈晶晶, 副主任医师

MP: 13323150163

E – mail: crystalchen201504@163.com

摘要:目的 探究 *circRNA_0044556* 调节三阴性乳腺癌(TNBC)对紫杉醇(PTX)的抵抗以及耐药性的机制。方法 将人 TNBC 细胞系(MDA – MB – 231)通过暴露于浓度持续增加的 PTX 中, 获得 PTX 抗性 TNBC 细胞(MDA – MB – 231/PTX)。选对数生长期的 MDA – MB – 231 和 MDA – MB – 231/PTX 细胞进行分组实验, 分别转染靶向 *circRNA_0044556* 的短发夹 RNA(sh – *circRNA_0044556*)及阴性对照(sh – NC), 分为 MDA – MB – 231 – NC 组、MDA – MB – 231 – *circRNA_0044556* 组、MDA – MB – 231/PTX – NC 组和 MDA – MB – 231/PTX – *circRNA_0044556* 组。用实时荧光定量聚合酶链反应(RT – qPCR)测定细胞中 *circRNA_0044556* 的表达水平, 用四甲基偶氮唑蓝(MTT)和克隆形成实验检测细胞增殖能力, 用流式细胞术检测细胞凋亡能力, 用蛋白质印迹法检测细胞增殖、凋亡相关蛋白质的表达情况。结果 *circRNA_0044556* 在 MDA – MB – 231/PTX、MDA – MB – 231 及 MCF – 10A 细胞中的相对表达水平分别为 6.08 ± 0.59 、 3.36 ± 0.11 和 1.00 ± 0.02 , 细胞间比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。MDA – MB – 231 – NC 组和 MDA – MB – 231 – *circRNA_0044556* 组增殖率分别为 $(100.00 \pm 0.84)\%$ 和 $(54.38 \pm 1.20)\%$, 细胞凋亡率分别为 $(2.41 \pm 0.34)\%$ 和 $(21.65 \pm 0.29)\%$, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。MDA – MB – 231/PTX – NC 组和 MDA – MB – 231/PTX – *circRNA_0044556* 组增殖率分别为 $(112.29 \pm 1.19)\%$ 和 $(61.33 \pm 1.24)\%$, 细胞凋亡率分别为 $(2.08 \pm 0.07)\%$ 和 $(14.38 \pm 0.16)\%$, MDA – MB – 231/PTX – NC 组和 MDA – MB – 231/PTX – *circRNA_0044556* 组增殖率及凋亡率比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。MDA – MB – 231 – NC 组和 MDA – MB – 231 – *circRNA_0044556* 组 Ki – 67 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.02 和 0.67 ± 0.02 , B 淋巴细胞瘤 – 2(Bcl – 2)蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.02 和 0.64 ± 0.01 , 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。MDA – MB – 231/PTX – NC 组和 MDA – MB – 231/PTX – *circRNA_0044556* 组 Ki – 67 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.03 和 0.81 ± 0.01 , Bax 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.02 和 1.55 ± 0.02 , Bcl – 2 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.03 和 0.79 ± 0.01 , MDA – MB – 231/PTX – NC 组的上述指标与 MDA – MB – 231/PTX – *circRNA_0044556* 比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 敲低 *circRNA_0044556* 表达能够抑制 TNBC 细胞的恶性进展和 PTX 耐药性。

关键词: 三阴性乳腺癌; 环状 RNA_0044556; 增殖; 凋亡; 紫杉醇抵抗

DOI: 10.13699/j.cnki.1001 – 6821.2025.03.010

中图分类号: R97

文献标志码: A

文章编号: 1001 – 6821(2025)03 – 0345 – 05

Abstract: Objective To investigate the effect of *circRNA_0044556* on the resistance of triple – negative breast cancer (TNBC) to paclitaxel (PTX) and the mechanism of drug resistance. **Methods** PTX resistant

TNBC cells (MDA - MB - 231/PTX) were obtained by exposing the human TNBC cell (MDA - MB - 231) to increasing concentrations of PTX. MDA - MB - 231 and MDA - MB - 231/PTX cells in logarithmic growth phase were treated with circRNA_0044556 short hairpin RNA (sh - circRNA_0044556) and negative control (sh - NC), respectively. The groups were finally divided into MDA - MB - 231 - NC, MDA - MB - 231 - circRNA_0044556, MDA - MB - 231/PTX - NC and MDA - MB - 231/PTX - circRNA_0044556 groups. The expression level of circRNA_0044556 in cells was determined by real - time quantitative polymerase chain reaction (RT - qPCR); methyl thiazolyl tetrazolium assay and colony formation assay were used to observe cell proliferation; flow cytometry was used to observe cell apoptosis; Western blot was used to observe the expression of cell proliferation and apoptosis - related proteins.

Results The relative expression levels of circRNA_0044556 in MDA - MB - 231/PTX, MDA - MB - 231 and MCF - 10A cells were 6.08 ± 0.59 , 3.36 ± 0.11 and 1.00 ± 0.02 , respectively, and the differences were statistically significant (all $P < 0.001$). Proliferation rates of MDA - MB - 231 - NC and MDA - MB - 231 - circRNA_0044556 groups were $(100.00 \pm 0.84)\%$ and $(54.38 \pm 1.20)\%$; the apoptosis rates were $(2.41 \pm 0.34)\%$ and $(21.65 \pm 0.29)\%$, respectively, and the differences were statistically significant (all $P < 0.001$). The proliferation rates of MDA - MB - 231/PTX - NC and MDA - MB - 231/PTX - circRNA_0044556 groups were $(112.29 \pm 1.19)\%$ and $(61.33 \pm 1.24)\%$; the apoptosis rates were $(2.08 \pm 0.07)\%$ and $(14.38 \pm 0.16)\%$, respectively, the differences were all statistically significant (all $P < 0.001$). The relative protein expression level of Ki - 67 in MDA - MB - 231 - NC and MDA - MB - 231 - circRNA_0044556 groups were 1.00 ± 0.02 and 0.67 ± 0.02 ; the relative protein expression of Bcl - 2 - associated X protein (Bax) were 1.00 ± 0.02 and 1.46 ± 0.03 ; and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The relative relative protein expression levels of Ki - 67 in MDA - MB - 231/PTX - NC group and MDA - MB - 231/PTX - circRNA_0044556 group were 1.00 ± 0.03 and 0.81 ± 0.01 , respectively; the relative expression levels of Bax protein were 1.00 ± 0.02 and 1.55 ± 0.02 , respectively; the relative expression levels of Bcl - 2 protein were 1.00 ± 0.03 and 0.79 ± 0.01 , respectively. The above indexes in MDA - MB - 231/PTX - NC group were significantly different from those in MDA - MB - 231/PTX - circRNA_0044556 group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Knocking down the expression of circRNA_0044556 can inhibit the malignant progression and PTX resistance of TNBC cells.

Key words: triple - negative breast cancer; circRNA_0044556; proliferation; apoptosis; resistance to paclitaxel

三阴性乳腺癌(triple - negative breast cancer, TNBC)作为最恶性的乳腺癌亚型,在乳腺癌患者中的发病率占15%~20%,典型特征是患者体内雌激素受体、孕激素受体和原癌基因人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)3种蛋白表达缺失^[1]。因缺乏内分泌抗HER2治疗的靶点,目前并无针对性治疗方案。紫杉醇(paclitaxel, PTX)是一种化疗药物,常用于治疗TNBC,但易产生耐药性^[2]。环状RNA(circRNA)是一类具有共价闭环结构的非编码RNA,研究表明TNBC肿瘤发生和化学耐药性产生与circRNA的异常表达有关系^[3]。circRNA_0044556(CircCOL1A1)被发现在TNBC组织中异常表达^[4]。本研究旨在探究circRNA_0044556对TNBC的恶性表型及耐药性机制的影响。

材料与方法

1 材料

细胞株 人TNBC细胞系(MDA - MB - 231)和

人类正常乳腺上皮细胞(MCF - 10A),均购自中国科学院类型培养细胞库。

药品与试剂 PTX,规格:每瓶5 mg,纯度:99.96%,批号:HY - B0015,美国MCE公司生产。B细胞淋巴瘤-2(B - cell lymphoma - 2, Bcl - 2)单克隆抗体、Bcl - 2相关的X蛋白(Bcl - 2 - associated X protein, Bax)多克隆抗体,均购自美国proteintech公司;细胞核相关抗原Ki67(nuclear associated antigen Ki67, Ki67)重组抗体,购自英国Abcam公司;Annexin V - FITC细胞凋亡检测试剂盒、甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)细胞增殖和细胞毒性检测试剂盒,均购自上海碧云天生物技术有限公司;Lipofectamine 3000试剂,购自美国Invitrogen公司。circRNA_0044556引物,由上海生工公司合成;靶向circRNA_0044556的短发夹RNA(sh - circRNA_0044556)及阴性对照(sh - NC),均购自苏州吉玛基因股份有限公司。

仪器 CFX96 Touch™ 实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 检测系统, 美国 Bio-Rad 公司产品; EVOS M5000 荧光显微镜、Attune NxT 流式细胞仪, 均为美国 Thermo Fisher 公司产品。

2 实验方法

2.1 模型建立^[5]

将 MDA-MB-231 细胞长期暴露在含 PTX 的培养基中以获得 PTX 抗性, 8 周后每代 PTX 浓度均有所增加, 最终 PTX 浓度达到 $20 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 诱导产生耐 PTX 的 TNBC 细胞株 (MDA-MB-231/PTX)。利用 PTX 在 MDA-MB-231 细胞中的 IC_{50} 值确定 MDA-MB-231 的耐药性。所有细胞在含有 10% 的胎牛血清和 1% 青霉素-链霉素的杜克改良 Eagle 培养基 (Dulbecco's modified eagle medium, DMEM) 中培养, 并在 5% CO_2 和 37 °C 的培养箱中生长。

2.2 细胞分组与处理方法

选对数生长期的 MDA-MB-231 和 MDA-MB-231/PTX 细胞进行分组实验, 选对数生长期的 MDA-MB-231 和 MDA-MB-231/PTX 细胞进行分组实验, 分别用 Lipofectamine 3000 试剂转染靶向 circRNA_0044556 的短发夹 RNA (sh-circRNA_0044556) 及阴性对照 (sh-NC) RNA 转染到 MDA-MB-231 和 MDA-MB-231/PTX 细胞中, 最终分组为 MDA-MB-231-NC 组、MDA-MB-231-circRNA_0044556 组、MDA-MB-231/PTX-NC 组和 MDA-MB-231/PTX-circRNA_0044556 组。

2.3 RT-qPCR 法检测 circRNA_0044556 的相对表达水平

用 Trizol 试剂从细胞中提取总 RNA 后用 HiScript III 1st Strand cDNA Synthesis Kit 将 RNA 逆转录为 cDNA。用 Taq Pro Universal SYBR qPCR Master Mix 在 RT-qPCR 系统上进行反应。按参考文献[6]方法计算基因相对表达水平。

2.4 蛋白质印迹法检测增殖和凋亡相关蛋白表达水平

用 RIPA 裂解缓冲液 500 μL 提取细胞总蛋白质。将等量蛋白 20 μg 上样至十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 凝胶上进行分离, 然后将分离开的蛋白质转移到硝酸纤维素膜上。按参考文献[7]方法进行蛋白质印迹检测并统计蛋白质相对表达水平。

2.5 MTT 法检测细胞增殖

将转染后的 MDA-MB-231 和 MDA-MB-

231/PTX 细胞 (每孔 1×10^3 个) 接种到 96 孔板中。将转染后的细胞用无菌 MTT 染料 100 μL 在 37 °C 下染色 4 h, 然后去除培养基并加入 Formazan 溶解液 100 μL 。按参考文献[8]方法检测细胞增殖情况。

2.6 克隆形成实验检测细胞增殖

将转染后的 MDA-MB-231 和 MDA-MB-231/PTX 细胞, 以每孔 1×10^3 个细胞接种在 6 孔板中。将细胞在含 5% CO_2 的 37 °C 加湿培养箱中培养 7 d。7 d 后, 用磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffer solution, PBS) 洗涤细胞 2~3 次, 4% 甲醛固定 10 min, 5% 结晶紫染色 10 min。最后, 通过在 10 倍显微镜下随机拍摄每孔 15 个视野来计算染色细胞面积比。

2.7 流式细胞术测细胞凋亡能力

将处于对数生长期的 MDA-MB-231 和 MDA-MB-231/PTX 细胞以每孔 1×10^5 个细胞的密度接种于 24 孔板中, 最终体积为 500 μL 。转染 48 h 后, 收集细胞, 用预冷 PBS 洗涤 2 次, 然后重悬于 AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡试剂盒提供的 Binding Buffer 100 μL 中。随后, 分别加入 AnnexinV-FITC 溶液 5 μL 和 PI 溶液 5 μL 在黑暗中孵育 10 min。按参考文献[9]的方法检测细胞凋亡率。

3 统计学处理

用 GraphpadPrism9 (Version 9.5.0) 进行统计分析与作图。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t -Test 检验。

结 果

1 circRNA_0044556 在 TNBC 中异常高表达

将 MDA-MB-231 细胞分为 MDA-MB-231-NC 组 (转染 sh-NC) 和 MDA-MB-231-circRNA_0044556 组 (转染 sh-circRNA_0044556); MDA-MB-231/PTX 细胞分为 MDA-MB-231/PTX-NC 组 (转染 sh-NC) 和 MDA-MB-231/PTX-circRNA_0044556 组 (转染 sh-circRNA_0044556)。

RT-qPCR 结果显示, 在 MDA-MB-231/PTX、MDA-MB-231 及 MCF-10A 细胞的 circRNA_0044556 相对表达水平分别为 6.08 ± 0.59 、 3.36 ± 0.11 和 1.00 ± 0.02 , MDA-MB-231/PTX 细胞和 MDA-MB-231 细胞分别与 MCF-10A 细胞比较, MDA-MB-231/PTX 细胞与 MDA-MB-231 细胞比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。

2 circRNA_0044556 沉默效率验证

RT-qPCR 结果显示, MDA-MB-231-NC 组和 MDA-MB-231-circRNA_0044556 组的 circRNA_

0044556 相对表达水平分别为 1.01 ± 0.14 和 0.17 ± 0.01 , 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$); MDA - MB - 231/PTX - NC 组和 MDA - MB - 231/PTX - circRNA_0044556 组 circRNA_0044556 相对表达水平分别为 1.54 ± 0.23 和 0.31 ± 0.12 , 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 沉默 circRNA_0044556 降低 TNBC 细胞增殖能力

MTT 分析结果显示, MDA - MB - 231 - NC 组和 MDA - MB - 231 - circRNA_0044556 组细胞增殖率分别为 $(100.00 \pm 0.84)\%$ 和 $(54.38 \pm 1.20)\%$, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.001$); MDA - MB - 231/PTX - NC 组和 MDA - MB - 231/PTX - circRNA_0044556 组增殖率分别为 $(112.29 \pm 1.19)\%$ 和 $(61.33 \pm 1.24)\%$, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。MDA - MB - 231 - NC 组和 MDA - MB - 231 - circRNA_0044556 组克隆形成率分别为 $(26.83 \pm 0.29)\%$ 和 $(3.93 \pm 0.24)\%$, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.001$); MDA - MB - 231/PTX - NC 组和 MDA - MB - 231/PTX - circRNA_0044556 组克隆形成率分别为 $(28.47 \pm 0.49)\%$ 和 $(5.00 \pm 0.34)\%$, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见图 1A。MDA - MB - 231 - NC 组和 MDA - MB - 231 - circRNA_0044556 组 Ki - 67 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.02 和 0.67 ± 0.02 , 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.01$); MDA - MB - 231/PTX - NC 组和 MDA - MB - 231/PTX - circRNA_0044556 组 Ki - 67 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.03 和 0.81 ± 0.01 , 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 1B。

4 沉默 circRNA_0044556 促进 TNBC 细胞凋亡

流式细胞术结果显示, MDA - MB - 231 - NC 组和 MDA - MB - 231 - circRNA_0044556 组细胞凋亡率分别为 $(2.41 \pm 0.34)\%$ 和 $(21.65 \pm 0.29)\%$, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.001$); MDA - MB - 231/PTX - NC 组和 MDA - MB - 231/PTX - circRNA_0044556 组细胞凋亡率分别为 $(2.08 \pm 0.07)\%$ 和 $(14.38 \pm 0.16)\%$, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。蛋白质印迹分析结果显示, MDA - MB - 231 - NC 组和 MDA - MB - 231 - circRNA_0044556 组 Bax 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.02 和 1.46 ± 0.03 , Bcl - 2 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.02 和 0.64 ± 0.01 , 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$); MDA - MB - 231/PTX - NC 组和 MDA - MB - 231/PTX - circRNA_0044556 组

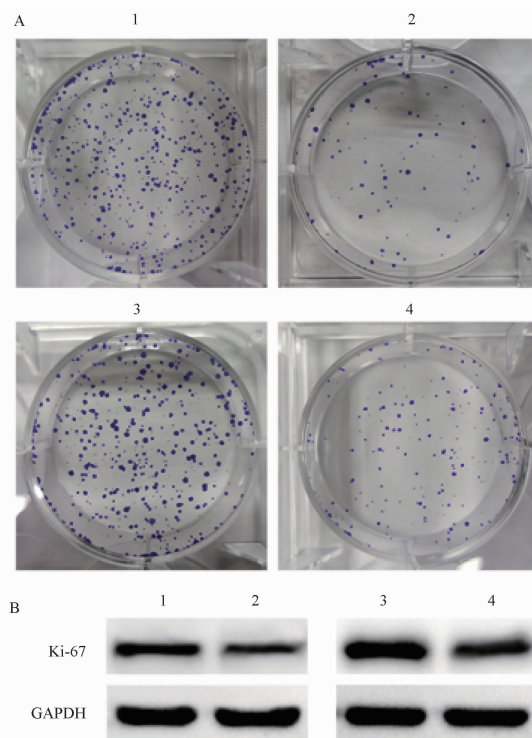


图1 沉默 circRNA_0044556 降低三阴性乳腺癌 (TNBC) 细胞增殖能力

Figure 1 Silencing circRNA_0044556 reduced cell proliferation ability of triple-negative breast cancer (TNBC)

A: The number of clonal colonies of cells detected with clone formation assay; B: Identification of nuclear associated antigen Ki67 (Ki67) protein by Western blot assay; 1: MDA - MB - 231 - NC group, MDA - MB - 231 cells were transfected with sh - NC; 2: MDA - MB - 231 - circRNA_004456 group, MDA - MB - 231 cells were transfected with sh - circRNA_004456; 3: MDA - MB - 231/PTX - NC group, MDA - MB - 231/PTX cells were transfected with sh - NC; 4: MDA - MB - 231/PTX - circRNA_004456 group, MDA - MB - 231/PTX cells were transfected with sh - circRNA_004456.

Bax 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.02 和 1.55 ± 0.02 , Bcl - 2 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.03 和 0.79 ± 0.01 , 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

讨 论

PTX 是一种广泛用于治疗 TNBC 晚期的化疗药物,但是在大多数晚期 TNBC 患者中,PTX 治疗仅在初始阶段有效果,在治疗后期频繁发生获得性 PTX 耐药性,导致 PTX 治疗对 TNBC 患者的 5 年生存率没有明显改善。化疗耐药的问题是 TNBC 临床治疗中的重要难题。得益于 circRNA 的稳定性和丰度较高,研究表明多种 circRNA 在 TNBC 中异常表达,可作为

TNBC 癌症进展的重要调节因子,对治疗 TNBC 的耐药性具有重要意义^[10]。本研究探讨了 *circRNA_0044556* 对 TNBC 细胞 PTX 耐药的影响机制。

介导 TNBC 化学耐药性产生的机制涉及细胞增殖和凋亡的调控^[5, 11]。肿瘤细胞的无限恶性增殖特性是恶性表型中最基本的特征之一,研究已证实 *circRNA_0044556* 能促进肿瘤细胞的无限恶性增殖^[12]。本研究中构建了 PTX 抗性 TNBC 细胞,并用 MTT 比色法、克隆形成实验和蛋白质印迹实验分析评估 *circRNA_0044556* 对 PTX 抗性 TNBC 细胞的无限恶性增殖表型的影响,结果显示敲低 *circRNA_0044556* 的表达能够分别抑制 TNBC 细胞以及 PTX 抗性 TNBC 细胞增殖。

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡形式,是多种基因严格控制的过程。已确定肿瘤细胞逃避凋亡的能力在肿瘤治疗药物耐药性的产生中具有突出作用,既往研究已经发现 *circRNA* 调控肿瘤细胞逃避凋亡的能力在肿瘤治疗药物耐药性中的产生中的发挥了重要作用^[13]。本研究中,本课题组研究了 *circRNA_0044556* 在 PTX 抗性 TNBC 细胞中逃避凋亡的机制。流式细胞术检测细胞的凋亡水平结果显示,*circRNA_0044556* 敲低后 TNBC 以及 PTX 抗性 TNBC 细胞凋亡水平显著上升。在细胞凋亡过程中,Bax 和 Bcl-2 之间的平衡关系对于细胞凋亡的发生和发展起到了重要的调控作用^[14-15]。在本研究中,本课题组发现 *circRNA_0044556* 的敲低导致 TNBC 及其 PTX 抗性细胞中 Bax 蛋白相对表达水平上升,Bcl-2 蛋白相对表达水平下降。

本研究结果表明,*circRNA_0044556* 在 TNBC 中显著上调,其高表达与 PTX 抗性产生有关。敲低 *circRNA_0044556* 表达可以降低细胞活性和增殖能力,从而诱导细胞凋亡来抑制 TNBC 细胞对 PTX 的耐药性。

参考文献:

- [1] LEMSELE M, GEOFFROY M, ALPY F, et al. CLDN1 sensitizes triple-negative breast cancer cells to chemotherapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(20): 5026.
- [2] WANG L, ZHOU Y, JIANG L, et al. *CircWAC* induces chemotherapeutic resistance in triple-negative breast cancer by targeting *miR-142*, upregulating *WWP1* and activating the *PI3K/AKT* pathway [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 43.
- [3] WEIDLE U H, BIRZELE F. Triple-negative breast cancer: Identification of *circRNAs* with efficacy in preclinical *in vivo* models [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2023, 20(2): 117-131.
- [4] CHEN J, SHI P, ZHANG J, et al. *circRNA_0044556* diminishes the sensitivity of triple-negative breast cancer cells to adriamycin by sponging *miR-145* and regulating *NRAS* [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(2): 51.
- [5] HAO J, LAI M, LIU C. Expression of *miR-335* in triple-negative breast cancer and its effect on chemosensitivity [J]. *J BUON*, 2019, 24(4): 1526-1531.
- [6] RAO X, HUANG X, ZHOU Z, et al. An improvement of the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis [J]. *Biostat Bioinforma Biomath*, 2013, 3(3): 71-85.
- [7] TIAN W, LI J, SU Z, et al. Novel anthraquinone compounds induce cancer cell death through paraptosis [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(5): 732-736.
- [8] POPOVIC-DJORDJEVIC J B, JEVTIC I I, GROZDANIC N D, et al. α -Glucosidase inhibitory activity and cytotoxic effects of some cyclic urea and carbamate derivatives [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2017, 32(1): 298-303.
- [9] XIE Q, YANG Z, HUANG X, et al. Ilamycin C induces apoptosis and inhibits migration and invasion in triple-negative breast cancer by suppressing IL-6/STAT3 pathway [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 60.
- [10] WANG Z, LI Y, YANG J, et al. *Circ-TRIO* promotes TNBC progression by regulating the *miR-432-5p/CCDC58* axis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 776.
- [11] SONF H M, LI D F, WU T Q, et al. *MicroRNA-301b* promotes cell proliferation and apoptosis resistance in triple-negative breast cancer by targeting *CYLD* [J]. *BMB Rep*, 2018, 51(11): 602-607.
- [12] JING L, WU J, TANG X, et al. Identification of circular RNA *hsa_circ_0044556* and its effect on the progression of colorectal cancer [J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 427. 2020-09-01 [2024-04-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32884449/>.
- [13] TAN L, HUANG Z, CHEN Z, et al. *CircRNA_001895* promotes sunitinib resistance of renal cell carcinoma through regulation of apoptosis and DNA damage repair [J]. *J Chemother*, 2023, 35(1): 11-18.
- [14] SPITZ A Z, GAVATHIOTIS E. Physiological and pharmacological modulation of BAX [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(3): 206-220.
- [15] HAFEZI S, RAHMANI M. Targeting BCL-2 in cancer: Advances, challenges, and perspectives [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1292.

(收稿日期 2024-06-25)