

乳腺癌抗雌激素耐药基因 4 在肿瘤中的表达及调控作用研究进展

关沧海,赵俞乔,胡增涛,王中瑞,姜兴明
(哈尔滨医科大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)是长度超过 200 个核苷酸的不编码蛋白的 RNA。随着 lncRNA 研究的不断深入,发现其在恶性肿瘤发生发展中起到重要的调控作用。乳腺癌抗雌激素耐药基因 4(breast cancer anti-estrogen resistance 4,BCAR4)是在研究乳腺癌中抵抗雌激素耐药基因时发现的一种 lncRNA,其在诸多肿瘤中表达异常并能调控肿瘤的增殖、侵袭和转移等恶性生物学行为。对 BCAR4 的深入研究有助于推动相关肿瘤早期诊断、靶向治疗和预后评估的发展。该文就 BCAR4 在肿瘤发生发展中的作用及潜在分子机制作一综述。

关键词:长链非编码 RNA;乳腺癌抗雌激素耐药基因 4;调控作用

中图分类号:R73 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2020)03-0205-06
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.03.A008

Progress on Expression of LncRNA Breast Cancer Anti-estrogen Resistance 4 and Its Regulatory Effects

GUAN Cang-hai,ZHAO Yu-qiao,HU Zeng-tao,WANG Zhong-rui,JIANG Xing-ming
(The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University,Harbin 150086,China)

Abstract:Long non-coding RNA(lncRNA) with a length more than 200 nucleotides(nt) is unable to encode protein. It has been recognized that lncRNA plays important regulatory roles in occurrence and progression of many malignant tumors. Breast cancer anti-estrogen resistance 4 (BCAR4) is a kind of lncRNA found in study of estrogen-resistant genes in breast cancer,and it is dysregulated in various carcinomas and can regulate the malignant biological behaviors including proliferation, invasion and metastasis of cancer cells. The in-depth study of BCAR4 is helpful to promote the development of early diagnosis,targeted therapy and prognostic assessment of relevant tumors. This article reviews the function and potential regulatory mechanisms of BCAR4 in tumorigenesis and development.

Key words:long non-coding RNA;breast cancer anti-estrogen resistance 4 (BCAR4);regulatory mechanisms

长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸的不编码蛋白的 RNA^[1-3],得益于基因测序技术的快速发展,大量多功能的 lncRNA 逐渐被发现^[4-6]。研究证实表达异常的 lncRNA 与诸多肿瘤的发生发展密切相关^[7-10];

lncRNA 可通过调节甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑改变细胞周期和增殖免疫等功能,使其发挥类似致癌或抑癌基因的功能^[11-13];其中乳腺癌抗雌激素耐药基因 4(breast cancer anti-estrogen resistance 4,BCAR4)是近年来新发现的一种与肿瘤发生发展密切相关的 lncRNA。

1 BCAR4 概述

BCAR4 也被称为 HCG1814062,Isoform CRA_a,

收稿日期:2019-11-04;修回日期:2019-11-21

基金项目:国家自然科学基金(81602088);中国博士后科学基金(2017M621305);黑龙江省博士后科学基金(LBH-Z16096);黑龙江省卫生计生委科研课题(2016-049);大学生创新创业训练计划项目(201810226105);哈尔滨医科大学创新科学研究基金(2016LCZX09)

通信作者:姜兴明,E-mail:xmjiang@hrbmu.edu.cn

定位于人类 16 号染色体长臂 1 区 3 带、亚带 1、次亚带 3(16p13.13)上的 7A 锌指 *ccch* 型(*ZC3H7A*)基因和核糖体 L1 域蛋白 1(*RSL1D1*) 基因之间,全长 9003nt。*BCAR4* 最初在筛选乳腺癌肿瘤细胞中抗雌激素耐药基因时被发现^[14],随后有研究结果显示 *BCAR4* 在胎盘和卵母细胞中特异性表达,而在正常组织中极少存在^[15]。近年来的研究表明 *BCAR4* 在诸多肿瘤中异常高表达,其可以通过多种调节机制促进肿瘤的增殖、侵袭和转移等恶性生物学行为,比如:通过招募组蛋白修饰复合物来调控转录;作为竞争性内源 RNA(ceRNA)与 miRNA 相互作用,参与靶基因的表达调控;激活多种信号通路促进肿瘤发生发展。本文旨在对国内外关于 *BCAR4* 在肿瘤发生发展中的作用及潜在分子机制的文献进行综述。

2 *BCAR4* 与肿瘤

2.1 非小细胞肺癌

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的 80%,NSCLC 的发生与癌基因激活和抑癌基因失活密切相关,其进展涉及多个基因表达异常,对表达异常的基因进行研究可以为 NSCLC 的治疗提供新靶点^[16]。Yang 等^[17]通过实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction,qRT-PCR)对 64 组 NSCLC 临床样本和临床病理学数据进行定量检测及分析发现:*BCAR4* 在肿瘤组织中呈异常高表达并且与癌肿的淋巴转移密切相关。随后,利用转染特定的小干扰 RNA(small interfering RNA,siRNA)外源性沉默 *BCAR4* 后,通过 MTT 细胞增殖实验发现:下调 *BCAR4* 表达的肿瘤细胞增殖能力被明显抑制。细胞划痕和侵袭实验的结果证实:过表达 *BCAR4* 可以促进肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。双荧光素酶报告基因实验和 Western blot 的结果表明,过表达 *BCAR4* 可以激活 *GLI2* (glioma associated oncogene homolog)信号通路并促进下游蛋白 RPS3(ribosomal protein S3)、IL-6 (interleukin 6)、MUC5AC (mucin 5AC)和 TGF- β 1(transforming growth factor- β 1)的表达。反之,沉默 *BCAR4* 则会显著下调上述蛋白的表达。进一步研究表明:沉默 *GLI2* 能抑制肿瘤细胞的增殖能力,而此时上调 *BCAR4* 的表达并不能逆转

这种作用。此外,体内动物模型实验结果显示:高表达的 *BCAR4* 可以促进肿瘤增长,而沉默 *GLI2* 能抑制瘤体生长。Gong 等^[18]通过 qRT-PCR 对 68 例 NSCLC 患者的组织样本定量检测后发现:相比于癌旁正常组织,NSCLC 肿瘤组织内 *BCAR4* 的表达呈明显上调。Kaplan-Meier 生存曲线显示:*BCAR4* 高水平表达组患者的总生存期更短;进一步研究发现 *BCAR4* 异常表达水平与淋巴侵袭、远处转移、组织学分级和临床分期密切相关,而与年龄、性别、组织学分型和肿瘤体积无关;单因素和多因素分析证明:*BCAR4* 的表达水平可以作为 NSCLC 患者整体生存情况的独立判断因素。综上所述,高水平表达的 *BCAR4* 可以通过激活 *GLI2* 信号通路促进 NSCLC 的恶性生物学行为。

2.2 乳腺癌

乳腺癌是常见的严重威胁女性健康的恶性肿瘤,目前的治疗手段可以根据肿瘤的分期和患者自身情况进行选择。内分泌治疗是常用的乳腺癌治疗方式,他莫昔芬一直是雌激素受体(estrogen receptor,ER)阳性乳腺癌患者的有效治疗药物^[19-20]。目前研究发现 *BCAR4* 过表达的 ER 阳性乳腺癌对他莫昔芬不敏感,为此 Godinho 等^[21]对 280 例患者的临床病理学数据进行统计学分析:服用他莫昔芬单独治疗乳腺癌组中,*BCAR4* 高水平表达组患者的无进展生存期(progression-free survival,PFS)缩短、早期复发的风险增加。通过 COX 风险比例模型(Cox proportional hazards analysis)分析和生存曲线进一步研究 *BCAR4* 与临床数据的相关性:患者肿瘤组织中 *BCAR4* 的表达水平与总生存期(overall survival,OS)以及无转移生存率(metastasis-free survival,MFS)密切相关。进一步研究其分子机制发现:上调 *BCAR4* 的表达可以激活 *erbB2/3* 信号通路并促进下游蛋白 AKT 和 ERK1/2 的磷酸化,进而促进肿瘤细胞的增殖能力;过表达 *BCAR4* 对肿瘤增殖的促进作用能够被外源性沉默 *erbB2/3* 所逆转。

随后该团队^[22]利用体外细胞学实验证实,过表达 *BCAR4* 诱导的他莫昔芬耐药机制与 ESR1(estrogen receptor 1)通路无关,但与 ESR1 表达有相关性;体内动物模型构建结果显示上调 *BCAR4* 的表达可以促进肿瘤细胞在体内的生长。在上述研究的基础上 Godinho 团队^[23]又发现拉帕替尼对 *BCAR4* 高水

平表达的乳腺癌有抑癌作用,其可以通过阻断 erbB2 信号通路从而抑制肿瘤的增殖和侵袭转移并降低肿瘤的耐药性。Van Agthoven 等^[24]的研究得到相似的结论:过表达的 *BCAR4* 通过激活 erbB2 信号通路促进乳腺癌的恶性生物学行为,而拉帕替尼可以抑制这种促癌作用。此外,张建波等^[25]通过 Western blot 和双荧光素酶报告等实验证实 miR-133 是 *BCAR4* 所调控的下游靶基因,并且 Notch1 信号通路相关蛋白 NICD (Notch1 intracellular domain)、hes1 (hes family BHLH transcription factor 1) 及 hes5 (hes family BHLH transcription factor 5) 的表达与 *BCAR4* 密切相关。通过细胞划痕和 transwell 实验发现:敲减 *BCAR4* 对乳腺癌迁移和侵袭能力的抑制作用能够被外源性沉默 miR-133 所逆转,干扰 *BCAR4* 表达可以抑制肿瘤细胞在裸鼠体内的成瘤能力。综上,*BCAR4* 可以作为治疗耐药性乳腺癌以及评估患者预后的新靶点。

2.3 骨肉瘤和软骨肉瘤

Ju 等^[26]通过 qRT-PCR 对肿瘤组织样本以及临床数据进行定量检测和分析发现:肿瘤组织中的 *BCAR4* 呈现异常高表达,并且 *BCAR4* 的表达水平与淋巴转移、组织学分级和临床分期密切相关。生存曲线和多因素分析结果表明:*BCAR4* 低表达患者组的 OS 更长,其表达水平是骨肉瘤患者预后的独立判断因素。利用 CCK-8 和 transwell 实验对敲减 *BCAR4* 的肿瘤细胞进行研究发现:下调 *BCAR4* 的表达可以显著抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力。在上述研究的基础上,Chen 等^[27]进一步研究发现:*BCAR4* 可以激活 GLI2 信号通路,进而促进下游蛋白 RPS3、IL6、MUC5AC 和 TGF- β 1 的表达,最终增强骨肉瘤的增殖和迁移能力。异体移植实验的结果显示:外源性沉默 *BCAR4* 可以抑制肿瘤细胞在体内的增殖能力,进而导致肿瘤体积更小。软骨肉瘤在软骨基质上产生,是常见的恶性骨肿瘤^[28]。Shui 等^[29]应用 qRT-PCR、Western blot 检测发现:相比于癌旁正常组织,软骨肉瘤组织中 *BCAR4*、p-mTOR 和 p-P70S6K 的表达水平明显更高;体外细胞学实验的结果表明:上调 *BCAR4* 的表达可以诱导组蛋白 H3 在 mTOR 启动子位点的高乙酰化从而激活 mTOR 信号通路,通过介导 p-mTOR 和 p-P70S6K 表达的增高来促进软骨肉瘤的增殖和迁移;体内动物模型实

验的结果证实过表达 *BCAR4* 可以加快肿瘤细胞在体内的生长速度。可见,*BCAR4* 可以作为增强子 RNA(eRNA)增强 mTOR 的转录,进而促进软骨肉瘤的增殖能力。

2.4 消化系统肿瘤

2.4.1 肝癌、胰腺癌和胃癌

邢宏松等^[30]在肝细胞癌患者肿瘤组织 *BCAR4* 表达情况的研究中,通过 qRT-PCR 进行定量检测,发现 *BCAR4* 呈现异常高表达。敲低 *BCAR4* 的表达后,借助 CCK-8、凋亡检测和 transwell 对肿瘤细胞进行研究,发现上调该基因的表达可以促进细胞的增殖和迁移能力,并能够抑制凋亡发生。进一步研究发现,*BCAR4* 抑制肿瘤细胞发生凋亡是通过调控 CCND、Bcl-2 和 Bax 表达来实现的。随后,该团队^[31]对胰腺癌肿瘤细胞系进行定量检测发现:胰腺癌肿瘤细胞内 *BCAR4* 异常高表达。借助体外细胞学实验对 *BCAR4* 的促癌作用进行机制研究:发现过表达的 *BCAR4* 通过激活 mTOR 信号通路促进其下游蛋白 p-mTOR 和 p-P70S6K 的表达,进而增强肿瘤细胞的增殖能力。Wang 等^[32]首先对 113 组胃癌组织及相应癌旁组织进行 qRT-PCR 定量检测,发现肿瘤组织内的 *BCAR4* 呈异常高表达。同时,研究者对 *BCAR4* 的表达水平和患者的临床病理学数据进行分析:*BCAR4* 的表达水平与胃癌组织学分级、淋巴转移、远端转移和临床分期的关系有统计学意义;高水平表达 *BCAR4* 组患者的 OS 更低。体外细胞学实验结果显示:过表达 *BCAR4* 可以促进 Wnt 信号通路中肿瘤干细胞(CSC)标志物 β -catenin、Nanog、Oct3/4、Sox2、c-myc 和 Klf4 的表达,进而提高胃癌细胞的耐药能力;阻断 Wnt 信号通路能够逆转上调 *BCAR4* 对上述肿瘤干细胞标志物表达的正向调控作用^[33]。

2.4.2 结肠癌

Ouyang 等^[34]通过 qRT-PCR、Northern blot 和原位杂交对 20 例结肠癌患者的肿瘤组织样本以及临床病理学数据进行定量检测及分析发现:*BCAR4* 在肿瘤组织中的表达水平显著高于癌旁组织,并且其表达水平与患者的 OS 和无病生存率(disease-free survival,DFS)密切相关。对 BrdU(bromodeoxyuridine)细胞增殖和博伊登室实验(boyden chamber assay)的结果进行分析:高水平表达的 *BCAR4* 能促进肿瘤细胞的增殖和迁移能力。此外,借助凋亡检测等

体外细胞学实验进行研究：沉默 *BCAR4* 不仅能够抑制肿瘤细胞的增殖，而且可以促进更多的 Bax 和 Bid 从胞质转移入线粒体、Bcl-2 从线粒体移出到胞质，从而加速细胞凋亡的发生。随后进行的机制研究发现：*BCAR4* 和 β -catenin 在结肠癌肿瘤细胞中相互作用，该基因 1000~1314 间的核苷酸是与 β -catenin 相互作用的关键区域；过表达 *BCAR4* 能够促进 β -catenin 进入细胞核并加快该信号通路下游靶基因 *c-myc* 等的转录，进而提高肿瘤细胞的增殖能力。在上述研究的基础上，该团队^[35]通过 FACS 和检测乙醛脱氢酶 (ALDH) 活性的方法对 30 例患者肿瘤组织进行分析，实验结果表明 *BCAR4* 的表达程度和 ALDH 的活性呈正相关。体外细胞学实验的结果表明：高水平表达 ALDH 的细胞中 CSC 标志物 CD133、Sox2、Nanog、CD44 和 Lgr5 的表达均上调；过表达 *BCAR4* 会产生相同的结果；沉默 *BCAR4* 和借助 DEAB (4-diethylaminobenzaldehyde) 抑制 ALDH 的表达，都会降低结肠癌的恶性生物学行为。进一步研究发现：*BCAR4* 能激活 miR-665 通路，STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) 是 miR-665 下游靶基因并且与结肠癌以及 CSC 密切相关；肿瘤细胞中 ALDH 阳性和 *BCAR4* 高表达都会下调 miR-665 的表达、上调 STAT3 的表达，反之也成立；阻断 STAT3 通路会抑制 CSC 的干细胞特性。为证明 miR-665 对 *BCAR4* 的负向调控作用，利用体外细胞学实验，对沉默 *BCAR4* 表达的 ALDH 阳性肿瘤细胞进行 miR-665 通路的阻断后，发现 CSC 标志物表达上调、肿瘤细胞增殖和迁移能力增强。此外，构建体内动物模型发现，敲低 *BCAR4* 的表达能显著抑制肿瘤细胞在体内的生长，从而减小肿瘤体积。综上所述，*BCAR4* 可以作为结肠癌早期诊断、靶向治疗和预后评估的肿瘤标志物。

2.5 其他肿瘤

2.5.1 前列腺癌

Cai 等^[36]首先对 40 例抗雄激素耐药的前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 和 50 例雄激素敏感的前列腺癌 (castration-sensitive prostate cancer, CSPC) 患者的肿瘤组织和临床病理学数据进行定量检测及分析发现：相较于正常癌旁组织，*BCAR4* 在 CRPC 肿瘤组织中异常高表达，而其在 CSPC 中的表达与正常组织无明显差别；

BCAR4 高表达 CRPC 患者组的 OS 更低。研究人员通过药敏实验、细胞增殖和迁移实验发现：上调 *BCAR4* 的表达能降低 CSPC 对雄激素的敏感性，并且促进肿瘤细胞的增殖和迁移。研究高表达 *BCAR4* 导致促癌作用的机制发现：过表达的 *BCAR4* 能够激活 GLI2 信号通路并调控其下游蛋白 IL-6、RPS3、TGF β 1 和 MUC5AC 的表达，进而促进 CRPC 的发生发展；而沉默 GLI2 能够抑制肿瘤细胞的恶性生物学行为。由此可见，过表达的 *BCAR4* 对 CRPC 发生发展的促进作用是通过调控 GLI2 信号通路实现的。

2.5.2 宫颈癌

Jin 等^[37]利用 qRT-PCR 定量检测 128 例宫颈癌患者的肿瘤组织样本后发现：宫颈癌肿瘤组织内 *BCAR4* 的表达水平显著高于癌旁正常组织。对患者临床病理学数据进行分析：过表达 *BCAR4* 患者的 OS 和 PFS 更低；其异常表达与淋巴侵袭、远处转移、肿瘤大小和临床分期密切相关；该基因的表达水平是宫颈癌患者预后的独立判断因素。体外细胞实验结果提示：过表达的 *BCAR4* 可促进宫颈癌肿瘤细胞的增殖和迁移，而外源性沉默该基因则抑制肿瘤细胞上述的恶性生物学行为。进一步研究其促癌作用机制发现：高水平表达的 *BCAR4* 能够调控宫颈上皮细胞的上皮间质化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 进而促进宫颈癌的发生发展。

2.5.3 胶质瘤

Wei 等^[38]首先对 92 例胶质瘤组织样本进行定量检测，发现 *BCAR4* 在胶质瘤组织中异常高表达。随后，对患者的临床病理学数据进行分析，*BCAR4* 的表达水平与患者的 OS 显著负相关，并且其表达水平与 WHO 分级关系有明显的统计学意义。多因素分析的结果提示 *BCAR4* 表达水平可作为胶质瘤患者整体生存情况的独立判断因素。体内细胞学实验结果显示：过表达 *BCAR4* 可以促进肿瘤细胞的增殖能力，推进细胞周期并抑制细胞凋亡的发生。借助 Western blot、RNA pull-down 和 RIP 对 *BCAR4* 的促癌机制进行研究发现：过表达的 *BCAR4* 通过上调表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的表达来激活 PI3K/AKT 信号通路，进而促进胶质瘤的发生发展。由此可见，*BCAR4*/EGFR 轴是调控胶质瘤发生发展的重要因素。

3 总结与展望

随着研究的深入,lncRNA 的异常表达及其调控机制正逐渐被揭示,lncRNA 与恶性肿瘤发生发展密切相关。*BCAR4* 最初是在筛选乳腺癌细胞中抵抗雌激素耐药基因时发现的,近年来的研究表明 *BCAR4* 在多种肿瘤中均显著高表达,并且 *BCAR4* 的表达水平与肿瘤的病理生理学特征及患者预后密切相关。然而,在肿瘤中对 *BCAR4* 促癌作用的机制研究仍处于早期阶段,不同肿瘤内 *BCAR4* 所呈现的异常表达水平以及更精确的上下游分子机制尚不明确。*BCAR4* 在细胞中分布的情况及其与 mRNAs、miRNAs 相互作用对下游靶基因的调控需要更多的关注。相信随着研究的逐步展开,以上难题会逐一攻克,*BCAR4* 能够为研究人类肿瘤的发病机理和治疗干预开启一片新的领域。

参考文献:

- [1] Liang J,Liu SN,Shen SP,et al. Expression and methylation status of lncRNA XLOC_002319 in gastric cardia adenocarcinoma[J]. China Cancer,2017,26(4):315–320. [梁佳,刘胜男,沈素朋,等.长链非编码 RNA XLOC_002319 在贲门腺癌中的表达及其甲基化状态[J]. 中国肿瘤,2017,26(4):315–320.]
- [2] Wilusz J,Sunwoo H,Spector D. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world [J]. Genes Dev, 2009,23(13):1494–1504.
- [3] Zhou YS,Xu SW,Xia HM,et al. Study on the expression and regulation of FEZF1 AS1 in malignant tumors[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases,2019 18(2):208–212. [周原世,徐书婉,夏浩明,等. FEZF1-AS1 在恶性肿瘤中的表达及调控作用研究 [J]. 疑难病杂志, 2019,18(2):208–212.]
- [4] Amaral P,Clark M,Gascoigne D,et al. lncRNADB: a reference database for long noncoding RNAs [J]. Nucleic Acids Res,2010,39:146–151.
- [5] Chen X,Yan G. Novel human lncRNA-disease association inference based on lncRNA expression profiles [J]. Bioinformatics,2013,29(20):2617–2624.
- [6] Peng W,Koirala P,Mo Y. lncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer[J]. Oncogene,2017,36(41):5661–5667.
- [7] Xing Z,Park P,Lin C,et al. lncRNA BCAR4 wires up signaling transduction in breast cancer [J]. RNA Biol, 2015,12(7):681–689.
- [8] Li H,Yu B,Li J,et al. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer [J]. Oncotarget,2014,5(8):2318–2329.
- [9] Loewen G,Jayawickramarajah J,Zhuo Y,et al. Functions of lncRNA HOTAIR in lung cancer [J]. J Hematol Oncol, 2014,7(90):1–10.
- [10] Cao S,Liu W,Li F,et al. Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol,2014,7(10):6776–6783.
- [11] Li H,Yang H,Wen D,et al. Overexpression of lncRNA HOTAIR is associated with poor prognosis in thyroid carcinoma: a study based on TCGA and GEO Data [J]. Horm Metab Res,2017,49(5):388–399.
- [12] Li T,Yang X,Ye C,et al. Long noncoding RNA HIT000218960 promotes papillary thyroid cancer oncogenesis and tumor progression by upregulating the expression of high mobility group AT-hook 2 (HMGA2) gene[J]. Cell Cycle,2016,16(2):224–231.
- [13] Zheng WY,Li ZL,Li JL,et al. Regulatory role of ncRNAs in cholangiocarcinoma[J]. China Cancer,2017,26(8):623–628. [郑汪洋,李正龙,李景林,等. 胆管癌中非编码 RNA 的调控作用研究[J]. 中国肿瘤,2017,26(8):623–628.]
- [14] Meijer D,van Agthoven T,Bosma P,et al. Functional screen for genes responsible for tamoxifen resistance in human breast cancer cells[J]. Mol Cancer Res,2006,4(6): 379–386.
- [15] Angulo L,Perreau C,Lakhdari N,et al. Breast-cancer anti-estrogen resistance 4 (BCAR4) encodes a novel maternal-effect protein in bovine and is expressed in the oocyte of humans and other non-rodent mammals [J]. Hum Reprod,2012,28(2):430–441.
- [16] Zeng J,Chen QX,Luo TB. Factors related to lymph node metastasis in patients with stage I a non-small cell lung cancer[J]. China Cancer,2018,27(9):715–720. [曾剑,陈奇勋,骆涛波. 200 例临床 I a 期非小细胞肺癌淋巴结转移因素研究[J]. 中国肿瘤,2018,27(9):715–720.]
- [17] Yang HL,Yan L,Sun K,et al. lncRNA BCAR4 increases viability, and migration of non-small cell lung cancer cells by targeting glioma-associated oncogene 2 (GLI2)[J]. Oncol Res,2019,27(3):359–369.
- [18] Gong JH,Zhang H,He L,et al. Increased expression of long non-coding RNA BCAR4 is predictive of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. Tohoku J Exp Med,2017,241(1):29–34.
- [19] Makki J. Diversity of breast carcinoma: histological sub-

- types and clinical relevance[J]. Clin Med Insights Pathol, 2015,8:23-31.
- [20] Wapnir I, Price K, Anderson S, et al. Efficacy of chemotherapy for ER-negative and ER-positive isolated locoregional recurrence of breast cancer: final analysis of the CALOR trial[J]. J Clin Oncol, 2018,36(11):1073-1079.
- [21] Godinho M, Sieuwerts A, Look M, et al. Relevance of BCAR4 in tamoxifen resistance and tumour aggressiveness of human breast cancer [J]. Br J Cancer, 2010,103(8):1284-1291.
- [22] Godinho M, Meijer D, Setyono-Han B, et al. Characterization of BCAR4, a novel oncogene causing endocrine resistance in human breast cancer cells [J]. J Cell Physiol, 2011,226(7):1741-1749.
- [23] Godinho M, Wulfschlegel J, Look M, et al. BCAR4 induces antiestrogen resistance but sensitizes breast cancer to lapatinib[J]. Br J Cancer, 2012,107(6):947-955.
- [24] Van Agthoven T, Dorssers L, Lehmann U, et al. Breast cancer anti-estrogen resistance 4 (BCAR4) drives proliferation of IPH-926 lobular carcinoma cells [J]. PLoS One, 2015,10(8):1-15.
- [25] Zhang JB, Song W, Wang YY, et al. miR-133 manages effect of BCAR4 on migration and invasion of the breast cancer cells through Notch1 signaling pathway[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2017,24(7):733-741. [张建波, 宋魏, 王媛媛, 等. miR-133 通过 Notch1 信号通路调控 BCAR4 对乳腺癌迁移和侵袭的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017,24(7):733-741.]
- [26] Ju L, Zhou YM, Yang GS. Up-regulation of long non-coding RNA BCAR4 predicts a poor prognosis in with osteosarcoma, and promotes cell invasion and metastasis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016,20(21):4445-4451.
- [27] Chen F, Mo J, Zhang L. Long noncoding RNA BCAR4 promotes osteosarcoma progression through activating GLI2-dependent gene transcription[J]. Tumor Biol, 2016,37(10):13403-13412.
- [28] Polychronidou G, Karavasilis V, Pollack S, et al. Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma[J]. Future Oncol, 2017,13(7):637-648.
- [29] Shui X, Zhou C, Lin W, et al. Long non-coding RNA BCAR4 promotes chondrosarcoma cell proliferation and migration through activation of mTOR signaling pathway [J]. Exp Biol Med, 2017,242(10):1044-1050.
- [30] Xing HS, Wu GJ, Li JJ, et al. The expression of lncRNA BCAR4 in hepatocellular carcinoma cell lines and its effect on proliferation, apoptosis and migration[J]. Journal of Modern Oncology, 2018,26(21):3349-3354. [邢宏松, 吴国俊, 黎建军, 等. lncRNA BCAR4 在肝癌细胞系中的表达及对增殖、凋亡和迁移的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2018,26(21):3349-3354.]
- [31] Xing HS, Jiang F, Wu GJ, et al. Effect of long non-coding RNA BCAR4 on proliferation and apoptosis of pancreatic carcinoma cells and the mechanism[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018,27(3):328-334. [邢宏松, 江帆, 吴国俊, 等. 长链非编码 RNA BCAR4 对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响及机制 [J]. 中国普通外科杂志, 2018,27(3):328-334.]
- [32] Wang L, Chunyan Q, Zhou Y, et al. BCAR4 increase cisplatin resistance and predicted poor survival in gastric cancer patients [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017,21(18):4064-4070.
- [33] Huang OX, Shi X, Cui J. Effect of lncRNA BCAR4 on the development of gastric cancer by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Journal of Modern Oncology, 2019,27(22):3954-3959. [黄欧翔, 施焱, 崔静. lncRNA BCAR4 通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路对胃癌发生发展的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019,27(22):3954-3959.]
- [34] Ouyang S, Zheng X, Zhou X, et al. lncRNA BCAR4 promotes colon cancer progression via activating Wnt/ β -catenin signaling[J]. Oncotarget, 2017,8(54):92815-92826.
- [35] Ouyang S, Zhou X, Chen Z, et al. lncRNA BCAR4, targeting to miR-665/STAT3 signaling, maintains cancer stem cells stemness and promotes tumorigenicity in colorectal cancer[J]. Cancer Cell Int, 2019,19(72):1-12.
- [36] Cai Z, Wu Y, Li Y, et al. BCAR4 activates GLI2 signaling in prostate cancer to contribute to castration resistance[J]. Aging, 2018,10(12):3702-3712.
- [37] Zou R, Chen X, Jin X, et al. Up-regulated BCAR4 contributes to proliferation and migration of cervical cancer cells[J]. Surg Oncol, 2018,27(2):306-313.
- [38] Wei L, Yi Z, Guo K, et al. Long noncoding RNA BCAR4 promotes glioma cell proliferation via EGFR/PI3K/AKT signaling pathway [J]. J Cell Physiol, 2019,234(12):23608-23617.