

LncRNA 中 miRNA 海绵活性与肿瘤的研究进展

皮益苑, 周 爽, 简 鸣, 雷小勇*

(南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)



雷小勇, 医学博士、教授、博士生导师。现任南华大学副校长, 药学湖南省重点学科带头人, 药物蛋白质组学湖南省高校重点实验室主任, 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心(培育)副主任。中国药理学学会理事、湖南省药学会药理学专业委员会副主任委员、湖南省生理学会常务理事、《中南医学科学杂志》编委。为国家自然科学基金项目“Bcl-2 反义肽核酸对白血病细胞生物学效应的影响及耐药性研究”的主要参加者之一, 在《Oncol Rep.》、《Pharmazie.》等期刊发表 20 余篇论文, 主持获得湖南省优秀教学成果三等奖 1 项, 参与获得湖南省科学技术进步奖二等奖和湖南省优秀教学成果三等奖各一项。

摘要: 长链非编码 RNA(LncRNA)在真核生物中履行许多调节功能,其功能失调与人类肿瘤等多种疾病相关。研究表明,多种 LncRNA 对 miRNA 具有海绵吸附作用,从而参与肿瘤发生发展过程。其微小核糖核酸(miRNA)海绵能作为 miRNA 有效抑制剂,是 miRNA 缺失功能研究重要工具。本文对 LncRNA 中 miRNA 海绵活性与人类肿瘤相关作一综述。

关键词: 长链非编码 RNA; miRNA 海绵活性; 癌症

中图分类号:R73 文献标识码:A

Progress in research of the miRNA sponge activity and tumor in LncRNA

PI Yiyuan, ZHOU Shuang, JIAN Ming, LEI Xiaoyong*

(Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China,
Hengyang 421001, Hunan, China)

Abstract: Long non-coding RNA (LncRNA) performs many regulatory functions in eukaryotes, and its dysfunction is associated with many diseases such as human tumors. Studies have shown that a variety of LncRNA have a sponge adsorption effect on miRNA, and thus participate in the process of tumor development. Its tiny ribonucleic acid (miRNA) sponge that can be used as an effective inhibitor of miRNA and is an important tool for miRNA deletion function research. This essay reviews the relationship between miRNA sponge activity in LncRNA and human tumors.

Key words: LncRNA; miRNA sponge activity; cancer

在医学上,癌是指起源于上皮组织的恶性肿瘤,是恶性肿瘤中最常见的一类,一般人们所说的“癌症”习惯上泛指所有恶性肿瘤。癌症是死亡率最高的疾病,虽然做了大量的实验来寻找有效的治疗策略,但是各种癌症都存在高发病率和死亡率的风险,因此,非常需要并急切地寻找早期的诊断生

物标志物和新的治疗方法来提高存活率和治愈率。非编码序列、非编码基因以及非编码 RNA (Non-coding RNA) 的研究已成为生命科学领域研究的热点,长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, LncRNA) 参与调节机体多种生物学过程,其中核糖核酸(Ribonucleic Acid, RNA) 分子海绵的作用愈受关注,这一话题重新唤起了人们对 RNA 世界的重视。目前多项研究表明不同的 LncRNA 作为通过与特定的微小核糖核酸(MicroRNA, miRNA) 结合发挥海绵活性,并因此抑制 miRNA 功能,从而影响相关通路

收稿日期:2019-03-03;修回日期:2019-04-28

基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(2017JJ2226)。

* 通信作者, E-mail:1622214323@qq.com.

的进行,对特定肿瘤的发生发展产生影响。

1 LncRNA 与 miRNA 概述

通常把 LncRNA 定义为是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA,且不具备蛋白编码潜能,这个长度很容易被切断以致于排斥 miRNA, LncRNA 由 RNA 聚合酶 II 转录而成,它是一种多聚腺苷酸链,位于细胞核、细胞质部分^[1]。miRNA 是病毒、原生动植物和动物的基因组中,编码长度为 18 ~ 24 个核苷酸的非编码 RNA 分子,人类基因组中的 miRNA 超过 3000 种,在调控基因表达中起重要作用,它们与特定的信使核糖核酸 (Messenger RNA, mRNA) 配对,导致 mRNA 翻译受到抑制或降解^[2]。

2 miRNA 海绵活性

miRNA 海绵 (miRNA-sponges) 一词以前是在试图开发用作 miRNA 抑制剂的化学修饰反义寡核苷酸时发明的,他们的想法是,由强启动子控制的转基因 RNAs (被指定为海绵) 可以抑制 miRNA 靶标,从而抑制 miRNA 与其靶标之间的相互作用^[3]。miRNA 海绵是一种在其 3' 非翻译区与天然 miRNA 互补或不完全互补的多个重复序列的 mRNA,它像海绵一样吸附 miRNAs,确保它们与靶标分离并抑制其功能,由于 miRNA 与特定的“种子”序列结合,海绵可以用一个共同的“种子”序列阻断整个 miRNA 家族^[4]。它是一种 miRNA 靶基因的竞争性抑制剂,由强启动子表达的转录物,含有多个串联结合位点,当编码这些海绵的载体瞬时转染到培养的细胞中时,miRNA 海绵去除靶标至少与化学修饰的反义寡核苷酸一样强,它们用一种互补的七聚体特异性抑制 miRNA,因此可以用海绵作用来阻断整个 miRNA 种子家族。它具有重复 miRNA 反义序列的转录物,可以从内源性靶标中分离 miRNA,可用于验证靶标预测和测定 miRNA 功能丧失表型^[3]。

LncRNA 是不编码蛋白翻译的线性 RNA,能够通过竞争胞内 miRNA,作为海绵一样缓冲并抑制其靶基因的表达,能作为“miRNA-sponges”发挥功能,一些数据表明 miRNA 海绵是许多真核生物中 miRNA 活性的广泛调节因子^[5]。已有研究表明, LncRNA 通过竞争性结合常见的 miRNA 而起到内源竞争 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA) 的作用,通过下调 miRNA 的表达和活性,进而在转录后调控 miRNA 靶标的表达, LncRNA 具有特定细

胞类型,组织类型,发育阶段和疾病特异性表达模式和定位,在某些条件下可能是有效的天然 miRNA 海绵^[6]。

3 LncRNA 中 miRNA 海绵活性与肿瘤

最近的研究表明, LncRNA 可以通过 ceRNA 活性发挥 miRNA 海绵作用,了解这种新的 RNA 干扰将导致对基因调控网络的新的认识,并对人类疾病的发展和治理提供新的思路。LncRNA 和 miRNA 之间的相互作用是 LncRNA 发挥其抗肿瘤或促肿瘤功能的重要机制,以下具体叙述 LncRNA 中 miRNA 海绵活性对肿瘤的影响,例如:骨肉瘤、胃癌、肺癌、肝癌和乳腺癌,如表 1 所示。

表 1 LncRNA 中 miRNA 海绵在肿瘤中的作用

type of disease	gene name	target miRNA	target gene
Osteosarcoma	Lnc-MALAT1	miR-376a	
	Lnc-MEG3	miR-127	ZEB1
	Lnc-SNHG4	miR-224-3p	DOCK7
	Lnc-SNHG15	miR-141	
	Lnc-HULC	miR-122	HNF4G
Gastric cancer	Lnc-SNHG12	miR-320	CRKL
	Lnc-CASC11、 Lnc-CDK1	miR-340-5p	
	Lnc-HOXA11-AS	miR-1297	
Lung cancer	Lnc-PVT1	miR-199a-5p	
	Lnc-XIST	miR-449a	
	Lnc-XIST	miR-137	
Hepatocellular	Lnc-ASLNC02525	hsa-miRNA-489-3p	Twist1
	Lnc-TUG1	miR-144	
Breast cancer	Lnc-GAS5	miR-222	PTEN
	Lnc-LINC01116	miR-145	ESR1
	Lnc-DSCAM-AS1	miR-137	EPS8
	Lnc-GASS	miR-21	PTEN

3.1 骨肉瘤

骨肉瘤 (Osteosarcoma, OS) 是最常见的骨恶性肿瘤之一,约占所有原发性骨恶性肿瘤的 20% 至 35%,几乎完全发生于儿童和青少年,最常见的症状包括受累骨骼的疼痛和肿胀,骨肉瘤具有强侵袭性和快速转移性,癌细胞可以扩散到远处,包括肝脏、骨骼、大脑和其它器官,其特征在于肿瘤细胞直接形成未成熟骨或类骨质组织。尽管在手术、化疗或两者结合等现有治疗方式方面取得了进展,但骨肉瘤患者的生存率仍然很低,而且对这种疾病的分子机制了解甚少^[7]。

已有数据表明, LncRNA 可以通过海绵 miRNA 完全抑制骨肉瘤中的 miRNA 功能。例如, LncRNA

MALAT1 在骨肉瘤组织和细胞中高表达并通过抑制 miR-376a 促进细胞生长和肿瘤进展^[8]。LncRNA MEG3 通过与 miR-127 结合而充当内源性海绵, ZEB1 是 miR-127 的靶基因, 当 ZEB1 过表达时, miR-127 也过表达从而促进细胞生长和转移, 并且 miR-127 激活了 JNK 和 Wnt 信号通路, 总之, 他们的研究表明, LncRNA MEG3 通过海绵 miR-127 促进骨肉瘤细胞的体外生长和转移^[9]。MIR-224-3p 在骨肉瘤中表达下调, 与肿瘤大小和生存率低有关, DOCK7 是骨肉瘤细胞 miR-224-3p 的重要靶点, 并且上调 DOCK7 的表达而促进骨肉瘤的生长, LncRNA SNHG 4 通过海绵 miR-224-3p 促进肿瘤生长, 预测人骨肉瘤的生存和复发^[10]。敲低 LncRNA SNHG15 和 miR-141 过表达显著抑制细胞增殖、侵袭、迁移和自噬, 而 LncRNA SNHG15 过表达和抑制 miR-141 对骨肉瘤细胞表现出相反的作用, SNHG15 可直接与 miR-141 相互作用并调节其表达, SNHG15 在 OS 细胞中起着致癌作用, 总之, LncRNA SNHG15 通过海绵 miR-141 促进骨肉瘤细胞的增殖、侵袭和自噬^[11]。LncRNA 在骨肉瘤中具有致癌作用, LncRNA HULC 在骨肉瘤细胞中抑制细胞活力, 迁移, 侵袭和促进细胞凋亡, HULC 作为 miR-122 的内源性海绵起作用, 并且 HNF4G 是 miR-122 的靶标, 此外, miR-122 的过表达通过下调 HNF4G 使 PI3K / AKT, JAK/STAT 和 Notch 途径失活, 表明 LncRNA HULC 的敲低通过海绵状 miR-122 抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[12]。

3.2 胃癌

胃癌 (gastric cancer, GC) 作为消化系统常见恶性肿瘤, 是世界范围内癌症相关死亡的主要原因之一, 有报道在超过 95 万例胃癌患者中, 每年有 720000 人死亡, 并且在中国是第二大常见的癌症, 尽管有早期诊断和有效的治疗方法, 但 GC 常常被发现时就已经是晚期, 具有广泛侵袭、远处转移和低存活率的特征^[13]。

已有研究表明 LncRNA SNHG12 在 GC 中高表达, 其表达水平与肿瘤大小, 肿瘤-淋巴结转移, 远处转移, 淋巴结转移密切相关。SNHG12 通过直接靶向 GC 中的 miR-320 而充当肿瘤启动子, LncRNA SNHG12 通过充当 miR-320 的分子海绵来调控胃癌进展, SNHG12 并成为 GC 诊断和预后的潜在生物标志物, 此外, SNHG12 被证实充当 miR-320 的海绵以调控 CRKL 的表达, 并进一步影响下游 AKT 和 ERK 途径^[14]。LncRNA CASC11 和 CDK1 在胃癌组织和细胞中过表达, 而 miR-340-5p 在 GC 中低表达,

CASC11 的高表达与肿瘤大小, 肿瘤性质和 TNM 分期呈正相关, 可抑制细胞凋亡, 加速细胞周期, 并且 CASC11 通过 miR-340-5p 海绵起到 ceRNA 作用来调控细胞周期信号而影响 GC 细胞的生长和凋亡^[15]。刘杰等人结果表明, LncRNA SNHG20 在胃癌细胞中的高表达, 通过与 EZH 2 结合, 显著抑制 E-cadherin 和 p21 的表达, 并调节 GSK-3 β / β -catenin 信号通路^[16]。胃癌相关的 LncRNA HOXA11-AS 是一种致癌的 LncRNA, 具有 HOXA11-AS 高表达的患者存活期较短且预后较差, miR-1297 在细胞质中充当 ceRNA, 促进胃癌的增殖和侵袭^[17]。

3.3 肺癌

肺癌是全世界男性和女性致癌死亡的主要原因, 非小细胞肺癌 (Non-small-cell carcinoma, NSCLC) 是肺癌的主要亚型, 约占肺癌患者总数的 80%, 也是最常见的肺癌形式, 包括三种组织病理学亚型: 腺癌, 鳞状细胞癌和大细胞癌。肺腺癌 (lung adenocarcinoma, ADC) 也是最常见的亚型, 占肺癌病例的近 40%, 肺癌 5 年生存率低至 15%, 非小细胞肺癌患者长期生存率低, 说明对肺癌发病机制的认识不全面^[18]。

研究发现 LncRNA PVT1 在缺氧的非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞中是高表达的, 并且进一步证明了 LncRNA PVT1 作为 miR-199a-5p 的 ceRNA 而促进 NSCLC 中 HIF-1 α 的表达^[19]。LncRNA XIST 可能在肺癌中作为致癌基因发挥作用, XIST 作为 miR-449a 的 miRNA 海绵, 是 Bcl-2 的负调节因子, XIST 的敲低可促进 NSCLC 细胞凋亡并抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 体内研究表明 XIST 下调抑制肿瘤生长^[20]。LncRNA XIST 可直接与 miR-137 结合而充当 ceRNA, 通过 Notch-1 途径抑制非小细胞肺癌细胞的增殖及 TGF- β 1 诱导的 EMT 相关蛋白的表达^[21]。

3.4 肝癌

肝细胞癌 (hepatocellular cancer, HCC) 是一种常见的危及生命的恶性肿瘤, 是世界上与癌症相关死亡的第三大原因, 它是一种死亡率高、预后差的异质性肿瘤, 2015 年, 美国估计约有 35660 例新肝癌病例和 24500 例死亡病例, 肿瘤转移和复发是 HCC 预后不良的主要原因, 尽管近年来肝细胞癌的治疗取得了相当大的进展, 包括肝切除和肝移植, 但长期预后仍不能令人满意^[22]。

LncRNA-ASLNC02525 在肝癌组织和细胞系中高表达, 而在癌旁组织和正常肝细胞中没有表达, 这是从肝癌和癌旁组织中筛选出的差异表达最高的 LncRNAs 之一。研究表明, LncRNA-ASLNC02525

破坏了 hsa-miRNA-489-3p 对 Twist 1 的负调节,一旦 ASLNC02525 被沉默,高表达的 hsa-miRNA-489-3p 就恢复了对 Twist 1 的调控,抑制其增殖和侵袭^[23]。miR-144 被证实可作为 LncRNA TUG1 的分子海绵,TUG 1 与 miR-144 相互作用,通过激活肝癌的 JAK 2/STAT 3 通路,促进肝癌的增殖、迁移和肿瘤发生^[24]。

3.5 乳腺癌

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤,也是导致女性癌症相关死亡的第二大原因,中国乳腺癌发病率呈上升趋势,每年有超过 170 万女性被诊断患有乳腺癌,其中约 35% 死于乳腺癌^[25]。乳腺癌的病因与家族遗传因素,雌激素水平,基因突变和生活方式有关,转移是治疗失败和乳腺癌最终死亡的主要原因。在大多数情况下,手术仍然是主要的治疗方法,辅助治疗取决于肿瘤的分期和亚型,乳腺癌转移的确切机制尚不清楚。

LncRNA GAS5 作为 miR-222 的分子海绵,增强了乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性,有助于抑制磷酸酶和 PTEN(miR-222 的一个内源靶标),此外,研究者发现通过激活 AKT/mTOR 信号通路并降低 GAS5 表达来实现对 PTEN 的抑制^[26]。LncRNA LINC01116 在乳腺癌组织中的表达明显增加,它与患者的总生存率、肿瘤大小和肿瘤转移(Tumor Node Metastasis, TNM)分期有关,LncRNA LINC01116 与 miR-145 直接结合,从而上调 miR-145 的靶基因雌激素受体 1(ESR 1)的表达^[27]。研究发现 LncRNA DSCAM-AS1 能促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,阻滞细胞于 G0/G1 期,从而促进乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药性。DSCAM-AS1 可通过 miR-137 调控乳腺癌细胞中 EPS 8 的表达,促进肿瘤细胞对他莫昔芬的耐药性,促进细胞的增殖和转移,抑制细胞凋亡^[28]。LncRNA GAS5 在 SKBR-3/Tr 细胞和来自曲妥珠单抗治疗的患者的乳腺癌组织中表达降低,GAS5 作为 miR-21 的分子海绵起作用,增加 PTEN 的表达^[29]。

4 展 望

通过前文的描述,不同的 LncRNA 可以与特异的 miRNA 相互作用,两种类型的 RNA 结合在一起调节基因表达的各个环节,从而维持个体内环境的平衡。miRNA 海绵作用作为一个理想的 ceRNA 具有独特的特点,它的研究及构建不仅仅为研究 LncRNA 和 miRNA 的功能提供重要依据,也为肿瘤的

治疗提供了强有力的工具,同时为其它疾病的治疗带来了新的曙光。

参考文献:

- [1] SPIZZO R, ALMEIDA M I, COLOMBATTI A, et al. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research[J]. *Oncogene*, 2012, 31(43): 4577-87.
- [2] ZHENG B, XI Z, LIU R, et al. The function of microRNAs in B-cell development, lymphoma, and their potential in clinical practice[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 936.
- [3] EBERT M S, NEILSON J R, SHARP P A, et al. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells[J]. *Nature Methods*, 2007, 4(9): 721-6.
- [4] ZHAO K, WANG C, CAO X, et al. MicroRNA-10a inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation through targeting E2F3[J]. *Chinese J Cancer Biother*, 2014, 21(4): 383-8.
- [5] BEZZI M, GUARNERIO J, PANDOLFI P P, et al. A circular twist on miRNA regulation[J]. *Cell Research*, 2017, 27(12): 1401-2.
- [6] TAY Y, RINN J, PANDOLFI P P, et al. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-52.
- [7] JIN H, JIN X, ZHANG H, et al. Circular RNA hsa-circ-0016347 promotes proliferation, invasion and metastasis of osteosarcoma cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25571-81.
- [8] LUO W, HE H, XIAO W, et al. MALAT1 promotes osteosarcoma development by targeting TGFA via MIR376A[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 54733-43.
- [9] WANG Y, KONG D. Knockdown of lncRNA MEG3 inhibits viability, migration and invasion and promotes apoptosis by sponging miR-127 in osteosarcoma cell[J]. *J Cell Biochem*, 2017.
- [10] RUIDA X, FAN F, XIAOSHENG Y, et al. LncRNA SNHG4 promotes tumour growth by sponging miR-224-3p and predicts poor survival and recurrence in human osteosarcoma[J]. *Cell Proliferation*, 2018, 12515.
- [11] LIU K, HOU Y, LIU Y, et al. LncRNA SNHG15 contributes to proliferation, invasion and autophagy in osteosarcoma cells by sponging miR-141[J]. *J Biomedical Science*, 2017, 24(1): 46.
- [12] KONG D, WANG Y. Knockdown of lncRNA HULC inhibits proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis by sponging miR-122 in osteosarcoma[J]. *J Cell Biochem*, 2017.
- [13] ZHANG G, ZHAO X, LI J, et al. Racial disparities in stage-specific gastric cancer: analysis of results from the surveillance epidemiology and end results (SEER) program database[J]. *J Investig Med*, 2017, 000413.
- [14] ZHANG H, LU W. LncRNA SNHG12 regulates gastric cancer progression by acting as a molecular sponge of miR-320[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(2): 2743.
- [15] ZHANG L, KANG W, LU X, et al. LncRNA CASC11 promoted gastric cancer cell proliferation, migration and invasion in vitro by regulating cell cycle pathway[J]. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*.
- [16] LIU J, LIU L, WAN J X, et al. Long noncoding RNA SNHG20 promotes gastric cancer progression by inhibiting p21 expression

- and regulating the GSK-3 β / β -catenin signaling pathway[J]. Onco-
target,2017,8(46):80700-8.
- [17] SUN M, NIE F, WANG Y, et al. LncRNA HOXA11-AS promotes
proliferation and invasion of gastric cancer by scaffolding the chro-
matin modification factors PRC2, LSD1 and DNMT1[J]. Cancer
Research,2016,76(21):6299-310.
- [18] SIEGEL R L, MILLER K D, DVM A J, et al. Cancer statistics
[J]. Ca A Cancer J Clinic,2017,67(1):7-30.
- [19] WANG C, HAN C, ZHANG Y, et al. LncRNA PVT1 regulate
expression of HIF1 α via functioning as ceRNA for miR-199a-5p
in non-small cell lung cancer under hypoxia[J]. Molecular Medi-
cine Reports,2017,17(1).
- [20] ZHANG Y, LI X, HOU Y, et al. The lncRNA XIST exhibits onco-
genic proper-ties via regulation of miR-449a and Bel-2 in human
non-small cell lung cancer this article has been corrected since ad-
vanced online publication, and an erratum is also printed in this
issue[J]. Acta Pharmacologica Sinica,2017, 38(3):371-81.
- [21] WANG X, ZHANG G, CHENG Z, et al. Knockdown of LncRNA-
XIST suppresses proliferation and TGF- β 1-induced EMT in NSCLC
through the notch-1 pathway by regulation of miR-137[J]. Genetic
Testing & Molecular Biomarkers,2018, 22(6):gtmb.2018.0026.
- [22] HEFAIEDH R, SABBEH M, ENNAIFER R, et al. Percutaneous
treatment versus hepatic resection for the treatment of small hepa-
tocellular carcinoma[J]. La Tunisie Medicale,2015,93(3):132.
- [23] CHEN Z, XU D, ZHANG T, et al. Inhibition of proliferation and in-
vasion of hepatocellular carcinoma cells by lncRNA-ASLNC02525 si-
lencing and the mechanism[J]. International J Oncolo,2017.
- [24] LV J, KONG Y, GAO Z, et al. LncRNA TUG1 interacting with
miR-144 contributes to proliferation, migration and tumorigenesis
through activating the JAK2/STAT3 pathway in hepatocellular
carcinoma[J]. Internati J Biochem & Cell Biology, 2018:
S1357272518301225.
- [25] MISTRY DAH, FRENCH PW. Circulating phospholipids as bio-
markers of breast cancer: a review[J]. Breast Cancer Basic &
Clinical Research, 2016, 10(10):191-6.
- [26] JUAN G, YUEPING W, XUEDONG W, et al. Downregulation of lnc-
cRNA GAS5 confers tamoxifen resistance by activating miR-222 in
breast cancer[J]. Cancer Letters,2018:S0304383518304476.
- [27] HU H B, CHEN Q, DING S Q, et al. LncRNA LINC01116 com-
petes with miR-145 for the regulation of ESR1 expression in
breast cancer[J]. Europ Review Medical & Pharmaco Sciences,
2018,22(7):1987.
- [28] YUN M, DEYONG B, JIANG L, et al. LncRNA DSCAM-AS1
acts as a sponge of miR-137 to enhance Tamoxifen resistance in
breast cancer[J]. J Cell Physiol,2018.
- [29] LI W, ZHAI L, WANG H H, et al. Downregulation of LncRNA
GAS5 causes trastuzumab resistance in breast cancer[J]. Onco-
target,2016,7(19):27778-86.

(本文编辑:蒋湘莲)

读者·作者·编者

目前,某些科研工作者为了论文、名利,学术心态浮躁,常常忽视了伦理学问题,使科学研究给人类带来无可挽回的损失。本刊坚决反对违背伦理学的科学研究,希望广大科研工作者和医务人员在科研工作中,开展多视角的以伦理为主线的讨论,为读者了解诸如安乐死、克隆技术、器官移植、人体实验、生殖技术、基因工程等涉及的现代生命伦理学的热点问题,并提供关注与思考的视野和线索。本刊2019年进一步加大在提高稿件内容质量上下功夫。认准期刊定位,建立优秀栏目,更加关注对肿瘤、骨关节与脊柱、心脑血管病、妇产科等领域疾病的诊疗技术和经验,希望全国医学专家赐稿交流。本刊一贯坚持反对学术不端,净化学术风气理念,对于以往在本刊发表的严重抄袭论文,一经发现将实行撤稿处理,对于高质量论文,高被引论文进行表彰,并优先刊登其后续稿件。宝剑锋从磨砺出,梅花香自苦寒来。牢记使命,求是致远,为把本刊办成大家信赖的刊物而继续奋斗。