

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.06.017

· 综述 ·

miRNA 在卵巢癌早期诊断和预后中作用的研究进展

Research progress of miRNA in early diagnosis and prognosis of ovarian cancer

叶旭 综述; 李力 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院 妇瘤科, 广西 南宁 530021)

[摘要] 卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性妇科肿瘤之一。由于缺乏有效的生物标志物用于诊断和个性化治疗, 超过 70% 的卵巢癌患者诊断时已是晚期, 并且 5 年生存率低于 30%。因此, 迫切需要新的诊断和预后标志物来推进和启动更个性化的治疗, 最终提高患者的存活率。miRNA 是一类小的非编码 RNA, 主要通过转录后抑制负调节基因表达。近年来, 一些研究表明, miRNA 在卵巢癌组织中表达失调, 有可能作为卵巢癌的诊断和预后生物标志物。另外, 最近的研究显示, miRNA 还可以作为化疗敏感性的预测因子和治疗靶点。本文主要从 miRNA 在卵巢癌组织中的差异表达、miRNA 与卵巢癌的诊断和 miRNA 与卵巢癌的预后 3 个方面进行阐述, 为推进和启动卵巢癌患者的诊断和个性化治疗提供借鉴。

[关键词] 卵巢癌; miRNA; 生物标志物; 早期诊断; 预后

[中图分类号] R730.51; R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)06-0715-05

卵巢恶性肿瘤是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一, 全世界每年约有 20 万名女性被诊断, 发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌而列居第 3 位^[1]。根据肿瘤细胞的来源, 卵巢癌主要有 3 种类型, 其中上皮性卵巢癌是最常见的类型, 其死亡率占各类妇科肿瘤的首位, 是女性第五大癌症的死亡原因, 对女性生命造成严重威胁。由于卵巢的胚胎发育、组织解剖及内分泌功能较复杂, 卵巢癌起病隐匿, 早期症状不典型, 大多数患者确诊时已是晚期。有研究^[2]显示, 美国每年新增卵巢癌病例达 37%, 预计从 2010 年的 20 921 例增加到 2030 年的 28 591 例。尽管卵巢癌在诊断和治疗方面取得了不小的进展, 但总体治愈率 (30%) 在过去 40 年仍然保持不变。尤其是术后复发和耐药的出现使得长期存活率更加不理想。因此, 迫切需要新的诊断和预后标志物来推进和启动更个性化的治疗, 最终提高患者的生存率。

1 miRNA 与肿瘤

miRNA 是一类内源性的、长度约为 20~24 个核苷酸的非编码小 RNA, 其通过影响 pre-mRNA 的调节因子直接控制单个蛋白质及与重要生物过程相关的整个蛋白质组的表达, 并在细胞生长、分化、程序性细胞死亡和脂质代谢途径的调节中发挥重要作用^[3-5]。miRNA 主要以序列特异性方式与靶 mRNA 分子结合, 通过两者之间共有的互补作用, 阻止 mRNA 翻译或导致 mRNA 降解。因此, miRNA 可以改变上述基因在特定条件下翻译的蛋白产物^[6-7]。最近的一项研究^[8]表明, 单个 miRNA 可以抑制超过 100 个 mRNA, 超过 60% 的人类蛋白质编码基因都是

miRNA 的保守靶标。有研究^[9]报道, 在哺乳动物中, miRNA 可以控制 50% 以上蛋白编码基因的活性, 其通过与特定的靶 mRNA 全部或部分碱基配对来促进其切割, 导致靶基因转录后表达的延迟^[10]。除此之外, 许多 miRNA 均与癌症的发生、发展和传播有关^[11-12]。无论是发挥其致癌或抑癌的作用, miRNA 作为关键调节因子参与了哺乳动物和其他多细胞生物的几乎所有细胞过程^[13]。目前已有研究^[14-15]表明, 各种类型的恶性肿瘤均与 miRNA 的失调有关, 而相关基因组区域中发现在已知人的 miRNA 基因中约 50% 有癌症的易感性。因此, 越来越多的目光集中于使用这些 miRNA 作为癌症治疗的新生标志物, 并有可能成为治疗靶点。

LI 等^[16]研究了 miRNA 在前列腺癌中的调控网络。研究从基因表达综合数据库下载 4 个 miRNA 表达谱和 3 个基因表达微阵列数据集进行分析, 通过 GEO2R 获得差异表达的 miRNA 和基因, 使用 DAVID 进行功能和路径富集分析, 应用 STRING 和 Cytoscape 构建 PPI 和 miRNA-mRNA 调控网络。此外, 运用 TCGA 数据验证了结果和临床意义。研究最终发现有 26 个 miRNA 可能参与前列腺癌调控网络中的 TGF- β 和 TNF 通路。例如 miR-23b、miR-95、miR-143

[基金项目] 广西科学研究与技术开发计划资助项目 (No. 1140003A-33)。Project supported by the Scientific Research and Technological Development Plan of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No. 1140003A-33)

[作者简介] 叶旭 (1993-), 女, 硕士生, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤的研究, E-mail: 18645670902@163.com

[通信作者] 李力 (LI Li, corresponding author), 博士, 主任医师, 主要从事妇科肿瘤临床诊治和基础科学的研究, E-mail: lili@gxmu.edu.cn

和 miR-183 可作为生物标志物辅助前列腺癌的诊断和预后。TAO 等^[17]揭示 miR-1296 在结直肠癌中的异常表达、临床意义和相关的生物学功能;与肿瘤邻近组织相比,结直肠癌组织中 miR-1296 的表达水平显著上调;且高水平的 miR-1296 与肿瘤大小(>5 cm)、淋巴结转移、TNM 分期(III+IV)显著相关;值得注意的是通过生存分析,miR-1296 的高表达被确定为结直肠癌患者预后不良的预测因子。通过生物信息学分析发现,miRNA 可以在肺癌、胃癌、结直肠癌、甲状腺癌等不同癌症的肿瘤发生、诊断、预后以及关键机制中发现重要且新颖的潜在靶点^[18]。ZHANG 等^[18]发现 miRNA 是胰腺癌的重要生物标志物。有研究^[19]显示,从 Gene expression Omnibus (GEO) 和 ArrayExpress (AE) 数据库中获得了 miRNA 表达谱,并计算了每个 miRNA 在 ROC 曲线下的集合敏感性、特异性和汇总区域。根据曲线下面积(AUC),最终确定了具有诊断潜力的 miRNA,并验证了其在癌症基因组图谱(TCGA)数据中的预后作用。研究^[20]发现,miR-23a、miR-30a、miR-125a、miR-129-1、miR-181b-1、miR-203、miR-221、miR-222 和 miR-1301 对胰腺癌具有中度诊断价值,并能够预测胰腺癌患者的总体生存率。

除了上述实验证明,近年来,有研究^[19]发现,miRNA 在卵巢癌组织中也存在差异表达,有可能成为卵巢癌的诊断和预后生物标志物。另外,最近的研究主要集中在 miRNAs 作为化疗敏感性的预测因子和治疗靶点上。

2 miRNA 和卵巢癌

2.1 miRNA 在卵巢癌组织中的差异表达

miRNA 是一组非编码的高度保守的 RNA 分子,在与 mRNA 互补的碱基配对过程中,可以抑制或下调目标的表达,其作用是破坏或分裂目标 mRNA,或者降低 mRNA 处理的效率。已有研究^[20]证明,miRNA 能够通过控制其靶 mRNA 的表达来促进肿瘤的生长、侵袭、血管生成和免疫逃避,参与肿瘤生物学的研究。miRNA 在外周血中循环,因此不仅可以在组织中,还可以在血浆或血清中进行侵袭性检测,这一发现为利用这些核酸作为诊断和预后癌症生物标志物提供了可能。此外,miRNA 在血浆和血清中具有高度稳定和耐内源性核糖核酸酶活性的优势。研究^[21]表明,在癌症患者中,参与不同卵巢癌通路的数个 miRNA 是失调(上调或下调)的。据此,已有研究^[22]发现,miRNA 在卵巢癌肿瘤组织中异常表达,也可在血液、尿液和腹水等生物体液中检测到,并被认为是卵巢癌的生物标志物和治疗靶点。

早在 2007 年,MANDILARAS 等^[23]发现 miRNA

在人类卵巢癌中异常表达。整体 miRNA 表达谱可以清晰地区分正常组织与卵巢癌组织,识别出人类卵巢癌中表达上调或下调的一些 miRNA。这是第一次在人类上皮性卵巢癌中描述完整的 miRNA 表达谱的报告,重点是识别在癌和正常卵巢以及不同亚组肿瘤中表达不同的 miRNA。研究^[22]表明,miRNA 在不同组织类型的卵巢癌的发病机制和发生过程中都发挥着重要作用。紧接着研究者^[24]进一步评估了 miRNA 的表达谱以及 miRNA 表达与浆液性卵巢癌预后的关系,选取了 2000 年 12 月至 2003 年 9 月 20 名诊断为浆液性卵巢癌的患者和 8 名卵巢良性肿瘤的患者,利用 DNA 微阵列和 Northern blotting 分析技术检测了 miRNA 的表达谱,结果显示,在浆液性卵巢癌中,miR-21、miR-125a、miR-125b、miR-100、miR-145、miR-16、miR-99a 等 miRNA 与正常卵巢组织相比均有差异表达。此外,部分 miRNA 的表达水平与浆液性卵巢癌患者的生存有关。miR-200、miR-141、miR-18a、miR-93、miR-429 高水平表达以及 let-7b、miR-199a 低水平表达与预后不良显著相关。表明 miRNA 的表达失调参与了卵巢癌的发生,并与浆液性卵巢癌的预后有关。为了进一步研究血清 miRNA 作为上皮性卵巢癌生物标志物的应用价值,RESNICK 等^[25]从组织和血清库中选出 28 例上皮性卵巢癌患者,在确定治疗前收集血清。随机挑选 15 个健康对照组用来进行比较。所有患者均采集血清,采用单步 TRIzol 法提取 RNA,实时荧光定量 PCR 技术将 9 个肿瘤标本的 RNA 与 4 个正常标本进行比较。实验结果发现,有 21 个 miRNA 在正常血清和患者血清中表达差异;接下来对剩余的 19 个肿瘤标本和 11 个正常标本进行了 21 个单独 miRNA 的实时 PCR 检测,鉴定了 21 个原始标本中的 8 个 miRNA,其在癌症和正常标本中表达差异显著。miR-21、miR-92、miR-93、miR-126 和 miR-29a 在癌症患者血清中明显过表达。miR-155、miR-127 和 miR-99b 表达明显不足。此外,3 例术前 CA-125 正常患者中 miR-21、miR-92 和 miR-93 过表达。上述研究结果表明,miRNA 在卵巢癌中的差异表达可以作为新的生物标志物,为卵巢癌的早期诊断提供可能。

2.2 miRNA 与卵巢癌的诊断

癌症基因组图谱(cancer genome atlas, TCGA)项目共分析了 489 例高级别浆液性卵巢癌的 mRNA 表达、miRNA 表达、启动子甲基化和 DNA 拷贝数,其中发现卵巢癌可以被分离为 3 个 miRNA 亚型。研究^[26]发现,其中一种亚型与低存活率有关,并证实有 8 种关键 miRNA (miR-25、miR-29c、miR-101、miR-128、miR-141、miR-182、miR-200a 和 miR-506)。MILES

等^[27]通过对 TCGA 数据的挖掘,发现高级别浆液性卵巢癌与正常卵巢组织样品相比有 17 个 miRNA 表达失调,包括 8 个上调的 miRNA(miR-183-3p、miR-15b-3p、miR-15b-15b、miR-50-5p、miR-18a、miR-16、miR-96、miR-18b)和 9 个下调的 miRNA(miR-140-3p、miR-145-3p、miR-143-5p、miR-34b-5p、miR-34c-3p、miR-133a 和 miR-34c-5p)。这一发现揭示了 miRNA 在卵巢癌中作为癌基因或抑癌基因的作用。OHYAGI-HARA 等^[28]发现 miR-92a 可以通过抑制整合素 $\alpha 5$ 的表达来抑制卵巢癌细胞的腹膜转移。有研究^[29-30]显示,整合素 $\alpha 5$ 在腹膜转移中作为一个关键分子起重要的作用。有研究^[31-32]发现,miR-199a-3p 在高级别浆液性卵巢癌中表达下调,miR-199a-3p 的缺失通过引起 c-Met(一种抗肝细胞生长因子的受体)的上调参与了卵巢癌的发生和腹膜的转移。

随着不断的深入研究,miRNA 在卵巢癌中作为诊断、预后和预测生物标志物的应用逐渐被广泛认知,更多的实验验证了 miRNA 在卵巢癌中的作用。MICHAEL 等^[33]研究了 miR-744-5p 在卵巢癌细胞系凋亡信号中的作用,结果发现,独立于宿主基因 MAP2K4 的癌细胞株中 MiR-744-5p 表达降低,过表达的 miR-744-5p 可激活 SKOV3、OVCAR3、顺铂耐药(A2780-cis)和非耐药 A2780 细胞的固有凋亡通路,导致细胞死亡。值得注意的是 miR-744-5p 过表达联合卡铂治疗有加性促凋亡作用;通过对 miR-744-5p 介导的凋亡信号通路的研究发现,其表达升高直接下调了核因子 IX(NFIX)和多相核糖核蛋白 C(HNRNPC)的 mRNA 和蛋白表达,表明 miR-744 高表达的卵巢浆液性囊腺癌患者中位无病生存时间延长。除此之外,SHI 等^[34]对 miR-143-3p 在卵巢癌中的表达以及卵巢癌的发生和发展进行了探讨。在研究中,通过高通量 miRNA 谱和定量 RT-PCR 发现,与正常卵巢组织相比,卵巢癌组织中 miR-143-3p 的 mRNA 表达水平明显降低。其次,研究发现卵巢癌细胞系 SKOV3、ES2 和 OVCAR3 中 miR-143-3p 的上调显著降低了其增殖、迁移和侵袭能力。此外,在异种移植实验中,miR-143-3p 可以抑制体内卵巢肿瘤的生长并且能够抑制转化生长因子 TAK1 的表达,表明 miR-143-3p 可以抑制体外卵巢癌细胞的增殖、迁移、侵袭以及体内卵巢癌的发生。这种抑制作用可能以 TAK1 为靶点,提示 miR-143-3p-TAK1 通路在卵巢癌临床诊断和治疗中的潜在应用。

2.3 miRNA 与卵巢癌的预后

晚期卵巢癌的标准治疗方法是手术肿瘤切除,其次是铂类化疗^[35]。迄今为止,很少有针对晚期卵巢癌患者的有效治疗方法,主要是因为卵巢肿瘤组织

的分子异质性,这也导致了相同治疗方法不同的临床效果^[36]。进而需要进行研究以找到预测和预后标志物,以帮助优化和个性化卵巢癌的治疗并改善治疗效果。耐药性仍然是卵巢癌患者面临的一个难以解决的问题。研究^[37]发现,miRNA 表达谱可用于评估人类癌症的预后和化学敏感性。如当特异性检查顺铂耐药性的 miRNA 表达时,在人卵巢癌细胞发现了具有统计学显著变化的 miRNA,主要涉及 miR-200 和 let-7 家族^[38]。YANG 等^[39]运用 miRNA 芯片鉴定与卵巢癌化疗反应相关的 miRNA,发现 let-7i 在化疗耐药患者中的表达显著降低,并通过茎环实时逆转录 PCR 验证了该结果。进一步通过抑制和过表达 let-7i,结果显示,let-7i 表达降低显著增加卵巢癌和乳腺癌细胞对顺铂的耐药性。最后,运用 miRNA 微阵列发现 let-7i 表达减少与晚期卵巢癌患者的无进展生存期显著相关。最终结果表明,let-7i 可用作调节铂类化疗的治疗靶点,并作为预测卵巢癌患者化疗反应和生存的生物标志物。在另一项研究^[32]中发现,miR-214 的升高也是顺铂耐药性发展的原因,阻断 miR-214 表达增强了 A2780 细胞对顺铂诱导的细胞凋亡的敏感性。YANG 等^[40]研究发现,有几种 miRNA 的表达在人卵巢癌中发生改变,最显著失调的 miRNA 是 miR-214、miR-199a、miR-200a、miR-100、miR-125b 和 let-7 簇。尤其是 miR-214、miR-199a、miR-200a 和 miR-100 在卵巢癌中频繁失调,其中 miR-214 通过靶向调控 PTEN 蛋白的 3'-非翻译区(UTR)诱导细胞存活和顺铂抗性,这导致 PTEN 蛋白的下调和 AKT 途径的激活。这些研究发现表明,miRNA 的表达失调在人类卵巢癌复发中有着密切的联系,并且 miR-214 主要通过靶向 PTEN / AKT 途径诱导细胞存活和顺铂抗性。EITAN 等^[41]还发现了一系列与铂类化疗药物反应相关的肿瘤特异性 miRNA。这一系列研究结果表明,miRNA 有可能成为预测卵巢癌患者化疗反应和生存的生物标志物。

3 展 望

近年来,大量研究表明,miRNA 是基因表达和细胞周期机制的关键调控因子,从而维持卵巢癌细胞的分化状态。miRNA 表达的任何失调都可能引发癌症发展、癌症侵袭性、化疗耐药和癌症转移。此外,正常组织和良性肿瘤中的 miRNA 表达谱可能与癌细胞中的完全不同,因此,miRNA 的差异表达作为卵巢癌早期检测、预后和化疗敏感性的生物标志物具有很大的潜力,鉴定出与卵巢癌的不同组织类型、耐药、细胞浸润和转移相关的 miRNA 可能有助于设计更加个性化和高效的卵巢癌的治疗方案。然而,到

目前为止,大多数的研究似乎都是初步的,并且对疾病的进展了解有限,大多数治疗卵巢癌都是在临床上根据患者具体病情选择相应的治疗方案,而事实上这也是最有效的。对于肿瘤原发部位的识别研究者仍面临许多临床挑战,而这也治疗卵巢癌中具有最重要的作用。miRNA表达谱可以提高来自未知原发部位的卵巢癌的诊断,这也将有助于提高卵巢癌患者的生存率。随着不断地深入研究,研究者已经发现一些miRNA可以作为不同肿瘤实体的非侵入性生物标志物,开始评估miRNA作为卵巢癌早期诊断的临床生物标志物的作用。然而,在得出最终结论并将miRNA作为检测和治疗卵巢癌更可靠、更非侵入性的生物标志物之前,必须通过长期临床数据进行包含大量样本集和得到良好验证的未来研究。最后,在任何临床应用miRNA之前,应用高通量优化以提高卵巢癌不同发病阶段和条件下的检测并且提高其在癌症治疗中的可靠疗效至关重要。也就是说,探讨miRNA作为卵巢癌诊断和治疗的临床生物标志物这一创新和有前途的领域仍有很长的路要走,仍需要进一步的证据使miRNA不仅成为生物标志物,而且成为未来潜在的治疗靶点成为可能。

[参考文献]

- [1] CHANGR, LI X D, MU NN, et al. MicroRNA expression profiles in non-epithelial ovarian tumors[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(1): 55-66.. DOI:10.3892/ijo.2017.4200.
- [2] CHENS F, LIU Z, CHAURASIYA S, et al. Identification of core aberrantly expressed microRNAs in serous ovarian carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(29): 20451-20466[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5945511/>. DOI:10.18632/oncotarget.24942.
- [3] LI Z, YU X, SHEN J X, et al. MicroRNA dysregulation in uveal melanoma: a new player enters the game[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 4562-4568[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4467099/>. DOI:10.18632/oncotarget.2923.
- [4] LI Z, YU X, SHEN J X, et al. MicroRNA expression and its clinical implications in Ewing's sarcoma[J]. *Cell Prolif*, 2015, 48(1): 1-6. DOI:10.1111/cpr.12160.
- [5] SŁOTWIŃSKI R, LECH G, SŁOTWIŃSKAS M. MicroRNAs in pancreatic cancer diagnosis and therapy[J/OL]. *Cent Eur J Immunol*, 2018, 43(3): 314-324[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305615/>. DOI:10.5114/ceji.2018.80051.
- [6] MICOLUCCI L, AKHTARM M, OLIVIERI F, et al. Diagnostic value of microRNAs in asbestos exposure and malignant mesothelioma: systematic review and qualitative meta-analysis[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 58606-58637[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295457/>. DOI:10.18632/oncotarget.9686.
- [7] MULLANYL E, HERRICKJ S, WOLFFR K, et al. Impact of polymorphisms in microRNA biogenesis genes on colon cancer risk and microRNA expression levels: a population-based, case-control study [J/OL]. *BMC Med Genomics*, 2016, 9(1): 21[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841949/>. DOI:10.1186/s12920-016-0181-x.
- [8] CORTEZM A, ANFOSSIS, RAMAPRIYANR, et al. Role of miRNAs in immune responses and immunotherapy in cancer[J/OL]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58(4): 244-253[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6368474/>. DOI:10.1002/gcc.22725.
- [9] KROL J, LOEDIGE I, FILIPOWICZ W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610. DOI:10.1038/nrg2843.
- [10] JEONG W, BAE H, LIM W, et al. Dicer1, AGO3, and AGO4 microRNA machinery genes are differentially expressed in developing female reproductive organs and overexpressed in cancerous ovaries of chickens[J/OL]. *J Anim Sci*, 2017, 95(11): 4857-4868[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6292263/>. DOI:10.2527/jas2017.1846.
- [11] SANTOS J M O, GILDA COSTA R M, MEDEIROS R. Dysregulation of cellular microRNAs by human oncogenic viruses-implications for tumorigenesis[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2018, 1861(2): 95-105. DOI:10.1016/j.bbagr.2018.01.017.
- [12] SANTOSJ, PEIXOTODA SILVAS, COSTAN, et al. The role of MicroRNAs in the metastatic process of high-risk HPV-induced cancers[J]. *Cancers*, 2018, 10(12): 493. DOI:10.3390/cancers10120493.
- [13] SALIMINEJAD K, KHORRAMKHORSHID H R, SOLEYMANIFARD S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465. DOI:10.1002/jcp.27486.
- [14] BRAICUO L, BUDISAN L, BUIGA R, et al. MiRNA expression profiling in formalin-fixed paraffin-embedded endometriosis and ovarian cancer samples[J/OL]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 4225-4238[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584916/>. DOI:10.2147/OTT.S137107.
- [15] BUTKYTĖ S, ČIUPAS L, JAKUBAUSKIENĖ E, et al. Splicing-dependent expression of microRNAs of mirtron origin in human digestive and excretory system cancer cells[J/OL]. *Clin Epigenetics*, 2016, 8: 33[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4807562/>. DOI:10.1186/s13148-016-0200-y
- [16] LI D Y, HAO X, SONG Y S. Identification of the key microRNAs and the miRNA-mRNA regulatory pathways in prostate cancer by bioinformatics methods[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6204128[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6031162/>. DOI:10.1155/2018/6204128
- [17] TAO Y M, MA C, FAN Q H, et al. MicroRNA-1296 facilitates proliferation, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting SFPQ[J/OL]. *J Cancer*, 2018, 9(13): 2317-2326[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6036719/>. DOI:10.7150/jca.25427.
- [18] ZHANG Z G, PAN B, LV S, et al. Integrating microRNA expression profiling studies to systematically evaluate the diagnostic value of MicroRNAs in pancreatic cancer and validate their prognostic significance with the cancer genome atlas data[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(2): 678-695. DOI:10.1159/000493033.
- [19] MAHDIAN-SHAKIB A, DOROSTKAR R, TAT M, et al. Differential role of microRNAs in prognosis, diagnosis, and therapy of ovar-

- ian cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 592-600. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.087.
- [20] ISLASJ F, MORENO-CUEVASJ E. A MicroRNA perspective on cardiovascular development and diseases: an update[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): E2075[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073753/>. DOI:10.3390/ijms19072075.
- [21] MONTAGNANA M, BENATI M, DANESE E. Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(13): 276[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515813/>. DOI:10.21037/atm.2017.05.13.
- [22] MANDILARAS V, VERNON M, MERYET-FIGUIÈRE M, et al. Updates and current challenges in microRNA research for personalized medicine in ovarian cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(8): 927-943. DOI:10.1080/14712598.2017.1340935.
- [23] IORIOMV, VISIONE R, DI LEVA G, et al. MicroRNA signatures in human ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18): 8699-8707. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-1936.
- [24] NAME J, YOON H, KIMS W, et al. MicroRNA expression profiles in serous ovarian carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2690-2695. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-1731
- [25] RESNICK K E, ALDER H, HAGAN J P, et al. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1): 55-59. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.08.036.
- [26] NETWORK T C. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma [J/OL]. *Nature*, 2011, 474(7353): 609-615[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163504/>. DOI:10.1038/nature10166.
- [27] MILESG D, SEILER M, RODRIGUEZ L, et al. Identifying microRNA / mRNA dysregulations in ovarian cancer[J/OL]. *BMC Res Notes*, 2012, 5: 164[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342161/>. DOI:10.1186/1756-0500-5-164
- [28] ZHANG S, LU Z, UNRUHAK, et al. Clinically relevant microRNAs in ovarian cancer[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(3): 393-401[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369176/>. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-14-0424.
- [29] OHYAGI-HARA C, SAWADA K, KAMIURA S, et al. MiR-92a inhibits peritoneal dissemination of ovarian cancer cells by inhibiting integrin $\alpha 5$ expression[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5): 1876-1889. DOI:10.1016/j.ajpath.2013.01.039.
- [30] SAWADA K, MITRAAK, RADJABIAR, et al. Loss of E-cadherin promotes ovarian cancer metastasis via alpha 5-integrin, which is a therapeutic target[J/OL]. *Cancer Res*, 2008, 68(7): 2329-2339[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2665934/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-5167.
- [31] KINOSE Y, SAWADA K, NAKAMURA K, et al. The hypoxia-related microRNA miR-199a-3p displays tumor suppressor functions in ovarian carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 11342-11356 [2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484460/>. DOI:10.18632/oncotarget.3604.
- [32] DAVIDSON B, TROPÉC G, REICH R. The clinical and diagnostic role of microRNAs in ovarian carcinoma[J]. *GynecologicOncology*, 2014, 133(3): 640-646. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.03.575.
- [33] KLEEMANNM, SCHNEIDER H, UNGER K, et al. MiR-744-5p inducing cell death by directly targeting HNRNPC and NFIX in ovarian cancer cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9020[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998049/>. DOI:10.1038/s41598-018-27438-6.
- [34] SHI H J, SHEN H M, XU J, et al. MiR-143-3p suppresses the progression of ovarian cancer[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 866-874[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5883127/>.
- [35] BINJU M, PADILLAMA, SINGOMAT T, et al. Mechanisms underlying acquired platinum resistance in high grade serous ovarian cancer - a mini review[J]. *Biochim Biophys Acta(BBA)*, 2019, 1863(2): 371-378. DOI:10.1016/j.bbagen.2018.11.005.
- [36] TINELLI A, VERGARA D, MARTIGNAGO R, et al. An outlook on ovarian cancer and borderline ovarian tumors: focus on genomic and proteomic findings[J]. *CG*, 2009, 10(4): 240-249. DOI:10.2174/138920209788488553.
- [37] SUN H, SHAO Y J, HUAN G J, et al. Prognostic value of microRNA-9 in cancers: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 67020-67032[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341854/>. DOI:10.18632/oncotarget.11466.
- [38] ZÁVESKÝ L, JANDÁKOVÁ E, WEINBERGER V, et al. Ascites-derived extracellular microRNAs as potential biomarkers for ovarian cancer[J/OL]. *Reprod Sci*, 2019, 26(4): 510-522[2019-2-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6421628/>. DOI:10.1177/1933719118776808.
- [39] YANG N, KAUR S, VOLINIA S, et al. MicroRNA microarray identifies Let-7i as a novel biomarker and therapeutic target in human epithelial ovarian cancer[J/OL]. *Cancer Res*, 2008, 68(24): 10307-10314[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762326/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-1954.
- [40] YANG H, KONG W, HE L L, et al. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(2): 425-433. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-2488.
- [41] EITAN R, KUSHNIR M, LITHWICK-YANAI G, et al. Tumor microRNA expression patterns associated with resistance to platinum based chemotherapy and survival in ovarian cancer patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 114(2): 253-259. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.04.024.

[收稿日期] 2019-02-17

[修回日期] 2019-05-21

[本文编辑] 王映红