

卵巢癌患者血清微小 RNA128 的表达水平及与化疗效果和预后的相关性研究

李品^a, 刘春晖^a, 石军荣^a, 蔡智慧^a, 侯岩^b, 李晶晶^a, 齐冀^a, 闫丽伟^a

(河北大学附属医院 a. 妇科; b. CT/MRI 诊断, 河北保定 071000)

摘要: 目的 探讨卵巢癌患者血清微小核糖核酸 (micro RNA, miR)-128 表达及与化疗效果及预后的相关性。方法 选取 2012 年 6 月~2017 年 12 月在河北大学附属医院就诊的 146 例卵巢癌患者为观察组, 纳入患者均接受紫杉醇与卡铂药物联合治疗, 另选取同期于该院进行健康体检的 208 例成年女性作为对照组。对比两组临床资料, 采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测两组受试者血清 miR-128 表达水平, 通过受试者工作特征曲线 (ROC) 确定血清 miR-128 表达水平的最佳截断点, 对观察组患者随访三年, 采用 Kaplan Meier 法绘制生存曲线, 分析 miR-128 不同表达水平患者的疗效及生存情况。采用二分类 COX 回归分析筛选患者化疗效果不良的预测因素, 并用 rms 程序包建立列线图预测模型, 采用校准曲线评价其预测效能。**结果** 观察组血清 miR-128 表达水平 (0.24 ± 0.08) 明显低于健康对照组 (2.35 ± 0.17), 差异有统计学意义 ($t=139.48, P < 0.001$); miR-128 低表达组患者化疗后疾病控制率明显低于 miR-128 高表达组患者 (40.95% vs 70.73%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=10.461, P < 0.05$); 卵巢癌患者血清 miRNA-128 表达水平与淋巴转移、FIGO 分期、分化程度和 CA125 异常有关 ($\chi^2=28.303, 33.241, 48.107, 22.889$, 均 $P < 0.05$); miRNA-128 低表达、淋巴转移、FIGO 分期 III 期以上和肿瘤分化程度低、CA125 偏高是卵巢癌患者化疗效果不良的独立预测因素 (OR=2.812, 1.982, 2.354, 2.194, 1.657, 均 $P < 0.05$); miR-128 高表达患者三年生存率明显高于低表达患者 (73.17% vs 44.76%), 差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=9.548, P=0.002$)。**结论** MicroRNA-128 与卵巢癌的发生与发展密切相关, 其表达水平对预测卵巢癌的化疗疗效和生存情况具有参考意义。

关键词: 卵巢癌; 微小核糖核酸-128; 化疗效果

中图分类号: R737.31; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 06-104-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.019

Expression Level of Serum miRNA-128 in Patients with Ovarian Cancer and Its Correlation with Chemotherapy Effect and Prognosis

LI Pin^a, LIU Chun-hui^a, SHI Jun-rong^a, CAI Zhi-hui^a, HOU Yan^b, LI Jing-jing^a, QI Ji^a, YAN Li-wei^a

(a. Department of Gynecology; b. CT/MRI Diagnosis, Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei Baoding 071000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of serum miRNA-128 in patients with ovarian cancer and its correlation with chemotherapy effect and prognosis. **Methods** A total of 146 patients with ovarian cancer treated in the Affiliated Hospital of Hebei University from June 2012 to December 2017 were selected as the observation group. All the patients were treated with paclitaxel and carboplatin, and 208 adult women who underwent physical examination in the Hospital were selected as the control group. The clinical data of the two groups were compared, the serum miR-128 expression levels of the two groups of subjects were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR). The best cutoff point of serum miR-128 expression level was determined by the receiver operating characteristic curve (ROC). The patients in the observation group were followed up for three years. Kaplan Meier method was used to draw survival curves and analyze the efficacy and survival of patients with different miR-128 expression levels. Dichotomous COX regression analysis was used to screen the predictors of poor chemotherapy effect, and nomogram prediction model was established with RMS package, and its prediction efficiency was evaluated with calibration curve. **Results** The expression level of serum miR-128 in the observation group (0.24 ± 0.08) was significantly lower than that of the healthy control group (2.35 ± 0.17), and the difference was statistically significant ($t=139.48, P < 0.001$). The complete remission and disease control rate of patients in the miR-128 low expression group after

基金项目: 保定市科技计划项目 (2041ZF309)

作者简介: 李品 (1986-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌及盆腔子宫内膜异位症等妇科恶性肿瘤研究, E-mail: Pin504627144@163.com。

通讯作者: 刘春晖 (1985-), 女, 学士, 主治医师, E-mail: Cherryliu1229@126.com。

chemotherapy were significantly lower than those in the miR-218 high expression group (40.95% vs 70.73%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=10.461$, $P < 0.05$). The expression level of miR-128 in patients with ovarian cancer was related to lymphatic metastasis, FIGO staging, degree of differentiation, and abnormal CA125 ($\chi^2=28.303$, 33.241, 48.107, 22.889, all $P<0.05$). Low miR-128 expression, lymphatic metastasis, FIGO stage III or higher, low tumor differentiation, and high CA125 were independent predictors of poor chemotherapy effects in patients with ovarian cancer (OR=2.812, 1.982, 2.354, 2.194, 1.657, all $P<0.05$). The 3-year survival rate of patients with high miR-128 expression was significantly higher than that of patients with low expression (73.17% vs 44.76%), the difference was statistically significant (Log-Rank $\chi^2=9.548$, $P=0.002$).

Conclusion MiRNA-128 was closely related to the occurrence and development of ovarian cancer, and its expression level has reference significance for predicting the efficacy and survival of ovarian cancer chemotherapy.

Keywords: ovarian cancer; miRNA-128; chemotherapy effect; prognosis

卵巢癌是一种常见的妇科恶性肿瘤,好发于围绝经期女性^[1],在女性生殖系统恶性肿瘤中,发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌,病死率甚至高居榜首^[2],严重危害女性的身心健康。卵巢癌早期无明显症状,因此患者往往难以察觉,且病情进展迅速,以致超过60%的卵巢癌患者在确诊时已处于中后期甚至发生转移^[3]。因此,早发现、早诊断、早治疗对于提高卵巢癌治愈率、改善患者生存质量具有重要意义。微小核糖核酸(microRNA, miRNA, miR)是一类由19~25个核苷酸组成的非编码RNA,可在转录水平通过调控信使RNA参与多种细胞的生理与病理过程^[4]。miR-128是一种在正常脑组织中高表达的miRNA,在神经系统的发育及正常生理活动中发挥着重要的作用^[5]。研究发现miR-128在肝癌、胃癌等恶性肿瘤中异常表达,可参与肿瘤增殖、分化、侵袭、迁移以及凋亡等过程^[6],但卵巢癌患者血清miR-128表达情况及其对预后的评估价值尚未有文献报道,因此,本研究旨在探讨卵巢癌细胞中miR-128的表达水平以及对卵巢癌患者化疗效果和生存预后的影响,以期为卵巢癌临床治疗提供可靠的理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2012年6月~2017年12月在河北大学附属医院接受治疗的146例卵巢癌患者为观察组,年龄24~75(57.92 ± 13.50)岁。纳入标准:①年满18周岁;②病理检查确诊卵巢癌;③研究所需资料完整。排除标准:①参加研究前曾接受过抗肿瘤治疗;②并发自身免疫性疾病;③严重心、脑、肝、肾功能损伤;④不耐受化疗;⑤妊娠或哺乳期;⑥并发其他恶性肿瘤;⑦发生远处转移;⑧在治疗过程中放弃治疗或死亡。另选取同期参与本院健康体检的208例成年女性志愿者为对照组,年龄25~74(58.77 ± 14.61)岁。本研究经河北大学附属医院伦理委员会审核并批准,所有研究对象均对本研究知情同意,并签字确认。

1.2 仪器与试剂 Trizol试剂盒(日本TaKaRa公司);Nanodrop 2000分化光度计,逆转录试剂

盒,qRT-PCR试剂盒(美国Thermo Fisher Scientific公司);实时荧光定量PCR(Real-time quantitative PCR, qRT-PCR)仪。

1.3 方法

1.3.1 化学治疗方法:纳入卵巢癌患者均给予紫杉醇与卡铂药物联合治疗,其中紫杉醇 135 mg/m^2 ,静脉滴注,每3周1次;将300 mg卡铂加入500 ml浓度为0.9g/dl的NaCl注射液中,静脉滴注,每3周1次。3周为1个疗程,共治疗6个疗程。

1.3.2 标本采集及处理:所有患者均在治疗前和治疗后抽取4 ml空腹肘静脉血,室温下静置30 min后,高速离心10 min,提取上清液,放置在 -80°C 低温箱中保存备用。

1.3.3 血清miR-128表达的检测:提取总RNA,设计相关引物序列并合成引物,配制引物工作液;通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)逆转录合成cDNA,再进行荧光定量PCR,收集每次循环后的相关数据。以U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miRNA-128的相对表达量, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{miR-128}} - \Delta Ct_{\text{U6}}$ 。引物序列:U6的上游引物为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',下游引物为5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3',引物长度为20 bp;miRNA-128的上游引物为5'-TCCGATTTC TCTGGCCAG-3',下游引物为5'-GTGCAGGGTC CGAGGT-3',引物长度为20 bp。通过受试者工作特征曲线(ROC)确定血清miR-128表达水平的最佳截断点,据此将患者分为miR-128低表达组和miR-128高表达组。

1.3.4 观察指标:收集观察组临床病理资料,包括肿瘤大小、是否淋巴转移、国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期情况、肿瘤分化程度、病理类型以及癌抗原125(cancer antigen 125, CA125)水平。

1.3.5 疗效评价:根据世界卫生组织(world health organization, WHO)实体瘤疗效评价标准^[7]对卵巢癌患者治疗效果:完全缓解(complete relief, CR):所有目标肿瘤均消失,且持续超过一个月;

部分缓解 (partial relief, PR): 基线肿瘤最大径之和减少至少 30%, 无其他病变, 且持续超过一个月; 稳定 (stable disease, SD): 基线肿瘤最大径之和减少不到 30% 或增加不到 20%, 且持续超过一个月; 进展 (progressive disease, PD): 基线肿瘤最大径之和增加至少 20% 或出现新病灶; 有效率 = (CR+PR) / 总例数 \times 100%。

1.3.6 随访: 患者化学治疗结束后每个月进行一次门诊随访, 行妇科 B 超检查, 记录患者的治疗效果及死亡情况。若随访到已死亡的患者, 则通过患者家属或相关医务人员收集患者的死亡时间和死亡原因。所有研究对象的随访时间以死亡或满 36 个月为止。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 24.0 统计学软件对所有数据进行分析, 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。采用二分类 COX 回归分析筛选患者化疗效果不良的预测因素, 并用 rms 程序包建立列线图预测模型, 采用校准曲线评价其预测效能; 采用 Kaplan Meier 法绘制生存曲线, 分析 miR-128 不同表达水平患者的生存情况, 采用 Log-Rank 检验分析组间差异。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 miR-128 表达比较 观察组血清 miR-128 相对表达量 (0.24 ± 0.08) 明显低于对照组 (2.35 ± 0.17), 差异具有统计学意义 ($t=139.48, P < 0.001$)。

2.2 观察组血清 miR-128 表达与临床病理特征的关系 见表 1。两组间年龄、肿瘤大小和肿瘤组织类型差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 淋巴转移、FIGO 分期、分化程度和 CA125 水平的差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 不同 miR-128 表达水平的卵巢癌患者化疗效果比较 见表 2。miR-128 低表达组患者化疗后完全缓解和临床有效率明显低于 miR-128 高表达组患者, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=10.461, P < 0.05$)。

2.4 影响卵巢癌患者化疗效果的 COX 回归分析 见表 3。以卵巢癌患者治疗后是否有效为因变量, 以临床病理特征和 miR-128 表达情况为自变量, 进行单因素和多因素 COX 回归分析, 结果显示, 淋巴转移、FIGO 分期 III 期以上、分化程度低、miR-128 低表达和 CA125 ≥ 200 U/ml 是卵巢癌患者化疗效果差的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

2.5 构建预测卵巢癌患者化疗效果的列线图模型 见图 1。将多因素 COX 回归分析筛选出的独立预测因素作为预测因子构建预测卵巢癌治疗效果的列

线图模型, 结果显示, 分化程度、淋巴转移、miR-128 表达水平和 FIGO 分期对卵巢癌化疗效果的预测能力较强; CA125 的预测能力较小。

表 1 miR-128 表达与卵巢癌临床病理特征关系 [n(%)]

类别	低表达 (n=105)	高表达 (n=41)	χ^2	P
年龄 (岁)				
< 60	61(58.10)	25(60.98)	0.101	0.751
≥ 60	44(41.90)	16(39.02)		
肿瘤大小 (cm)				
≤ 3	50(47.62)	23(56.10)	0.848	0.357
> 3	55(52.38)	18(43.90)		
淋巴转移				
无	31(29.52)	32(78.05)	28.303	< 0.001
有	74(70.48)	9(21.95)		
FIGO 分期				
I	6(5.71)	18(43.90)	33.241	< 0.001
II	37(35.24)	12(29.27)		
III	35(33.33)	8(19.51)		
IV	27(25.71)	3(7.32)		
分化程度				
高分化	4(3.81)	19(46.34)	48.107	< 0.001
中分化	39(37.14)	17(41.46)		
低分化	62(59.05)	5(12.20)		
组织类型				
浆液性	74(70.48)	29(70.73)	0.001	0.999
黏液性	13(12.38)	5(12.20)		
内膜样	18(17.14)	7(17.07)		
CA125 (U/ml)				
≥ 200	76(72.38)	12(29.27)	22.889	< 0.001
< 200	29(27.62)	29(70.73)		

表 2 不同 miR-128 表达水平的卵巢癌患者化疗效果比较 [n(%)]

类别	miR-128 高表达组 (n=41)	miR-128 低表达组 (n=105)	χ^2	P
CR	18(43.90)	17(16.19)	12.424	< 0.001
PR	11(26.83)	26(24.76)	0.067	0.796
SD	10(24.39)	43(40.95)	3.498	0.061
PD	2(4.88)	19(18.10)	4.183	0.041
CR+PR	29(70.73)	43(40.95)	10.461	0.001

注: CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展; CR+PR: 疾病控制。

2.6 列线图模型的准确度评价 见图 2。对本研究建立的列线图模型的校准度进行评价, 校正结果显示, C-index 为 0.826 (95%CI: 0.783 ~ 0.869), 校准图中实际曲线与理想曲线拟合度较高, 表明列线图模型对卵巢癌患者化疗效果的预测情况与实际观测情况较为相符。

2.7 miR128 不同表达水平患者的生存曲线 见图 3。绘制 miR-128 不同表达水平患者的生存曲线, 结果显示 miR-128 高表达组患者三年生存率为 73.17% (30/41), 中位生存时间为 36 (35.5, 36) 个月; miR-128 低表达组患者三年生存率为 44.76% (47/105), 中位生存时间为 35 (24.5, 36) 个月。miR-128 高表达组患者的生存情况显著

优于低表达组患者,差异具有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=9.548$, $P=0.002$)。

表 3 卵巢癌患者化疗效果的 Cox 回归分析

类 别		单因素分析			多因素分析		
		OR(95%CI)	χ^2	P	OR (95%CI)	χ^2	P
肿瘤大小 (cm)	≤ 3	-	-	-	-	-	-
	> 3	1.079(0.945 ~ 0.1.215)	2.895	0.156	-	-	-
淋巴转移 [n (%)]	无	-	-	-	-	-	-
	有	2.473(1.851 ~ 3.096)	28.303	< 0.001	1.982(1.491 ~ 2.473)	17.688	< 0.001
FIGO 分期 (期)	I, II	-	-	-	-	-	-
	III, IV	2.851(2.049 ~ 3.653)	33.241	< 0.001	2.354(1.807 ~ 2.901)	20.549	< 0.001
分化程度 [n (%)]	高分化	-	-	-	-	-	-
	中分化	1.576(1.249 ~ 1.903)	48.107	< 0.001	1.388(1.013 ~ 1.763)	8.574	0.004
	低分化	2.953(2.186 ~ 3.720)	38.545	< 0.001	2.194(1.741 ~ 2.647)	15.477	< 0.001
miR-128[n (%)]	高表达	-	-	-	-	-	-
	低表达	3.187(2.635 ~ 3.739)	22.573	< 0.001	2.812(2.157 ~ 3.467)	10.586	< 0.001
CA125 (U/ml)	< 200	-	-	-	-	-	-
	≥ 200	2.223(1.832 ~ 2.615)	22.889	< 0.001	1.657(1.268 ~ 3.047)	9.550	< 0.001

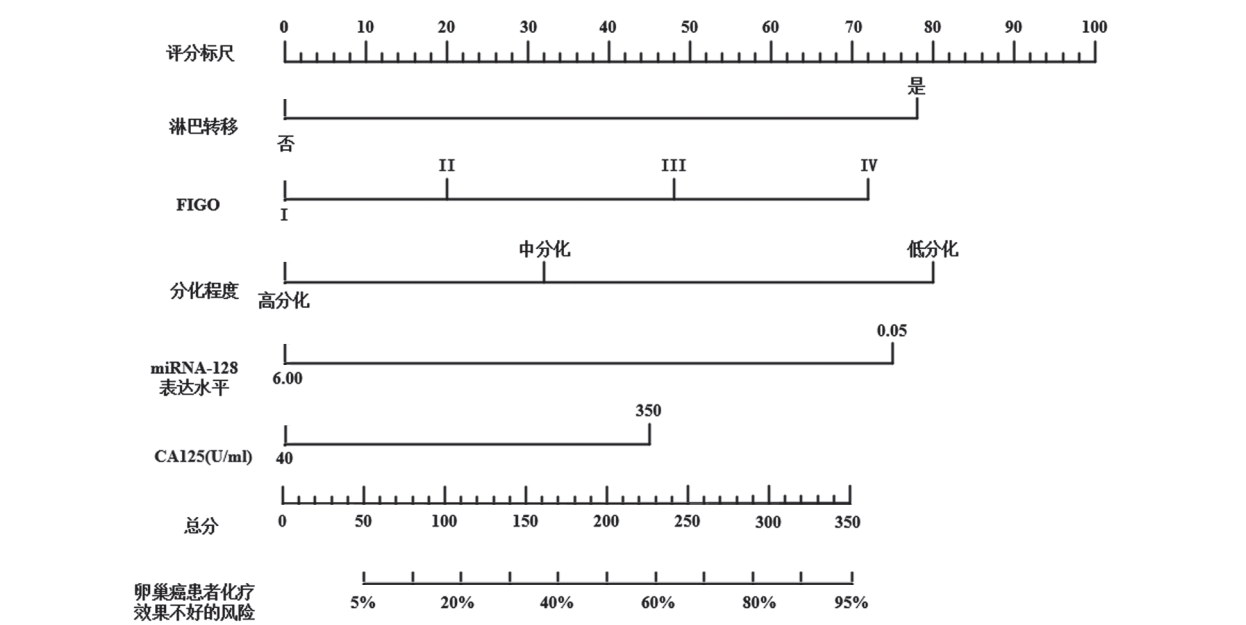


图 1 预测卵巢癌患者化疗效果的列线图模型

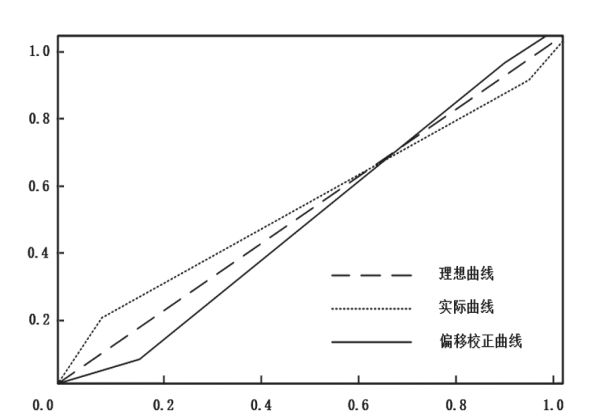


图 2 预测卵巢癌患者化疗效果的列线图模型校准图

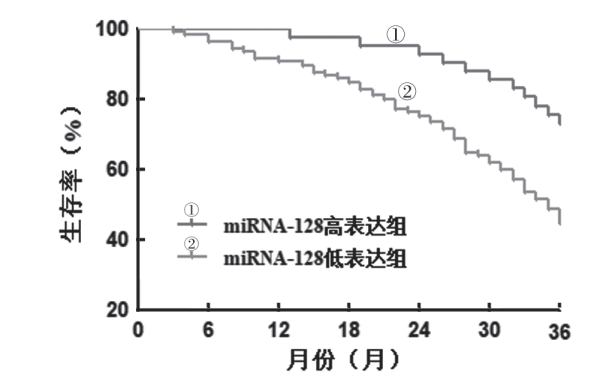


图 3 miR-128 不同表达水平卵巢癌患者的生存曲线

3 讨论

卵巢癌起病隐匿,发病迅速,难以及时发现,

且恶性程度高,预后效果较差^[8]。近年来,尽管卵巢癌治疗手段已有长足发展,治疗效果也有明显改善,但是依然有超过50%的患者治疗后出现复发,且五年生存率并未出现明显提升^[9]。因此研究与疾病转归及预后相关的敏感指标对于制定疾病治疗措施至关重要。miRNA是一类小的非编码RNA,能通过靶向调控mRNA的翻译功能来调控下游靶基因的转录水平^[10],已被证实可参与体内各种细胞的生理过程^[11]。研究表明^[12]miRNA的表达水平与卵巢癌的预后密切相关,可为提高卵巢癌的预后效果提供新的研究思路。

miR-128在神经系统中表达活跃,在人体神经发育过程中具有重要作用。已有研究证实^[13],miR-128在卵巢、子宫内膜、乳腺、前列腺、血液、淋巴、胃和肺等组织或器官中均有不同程度的表达,且在肿瘤组织和正常组织中的表达情况也不尽相同。本研究发现与卵巢癌患者相比,健康人群血清miRNA-128表达水平较高,表明miRNA-128对卵巢癌具有抑癌作用,且参与了卵巢癌发生和发展过程。miR-128与癌症相关的表达调控大体可以分为以下三个方面:①染色体中miR-128位点杂合子扩增或缺失使miR-128基因表达异常,如超过80%的原发乳腺癌患者肿瘤组织中miR-128表达下降,其原因是该RNA所在的染色体3p区域出现杂合性缺失^[14];②miR-128基因启动子区甲基化异常,如急性淋巴细胞白血病患者肿瘤组织中miR-128启动子区CpG岛甲基化程度显著降低,造成miR-128表达水平下降^[15];③miR-128加工过程发生异常,其宿主基因转录异常,降低其水平^[5]。与上述研究结果一致,本研究的结果也认为miR-128是一种抑癌基因,并可能参与了卵巢癌发生和发展的过程。

本研究发现与miR-128高表达的卵巢癌患者相比,低表达组患者化学治疗效果和生存情况较差,且多因素COX回归分析结果显示,miR-128低表达是患者治疗效果差的独立危险因素,且与患者预后不良存在相关性。研究表明^[16],与对奥沙利铂药物敏感的结直肠癌细胞相比,耐药细胞中miR-128的表达水平更低;提高miR-128的表达水平,可降低耐药相关蛋白ABCC5和BMI-1的表达水平,进而使耐药细胞对药物重新敏感;抑制miR-128的表达,则会使SKOV3细胞获得耐药性。因此我们推测miR-128对卵巢癌治疗效果的影响可能与耐药性有关,miR-128低表达的卵巢癌患者易发生耐药现象,严重影响治疗效果和生存情况。

本研究还发现miR-128的表达程度、卵巢癌淋巴转移、FIGO分期、肿瘤分化程度是卵巢癌患者治疗效果不佳的独立危险因素,临床分期可反映肿

瘤浸润深度及其对周围结构的侵犯范围,临床分期越高、淋巴结转移及分化程度越低,通常提示肿瘤的恶性程度越高,癌细胞增殖、侵袭和迁移能力越强,导致治疗效果不佳。且miR-128的表达程度与卵巢癌淋巴转移、FIGO分期、肿瘤分化程度密切相关,说明miR-128还可能通过影响患者肿瘤发展、侵袭与转移等来影响患者治疗情况。研究表明miRNA的表达水平与卵巢癌发展进程和侵袭转移程度密切相关:miR-125a-5p可以抑制靶基因LIN28B的表达,进而抑制卵巢癌增殖、侵袭的能力^[17];miR-1224-5p则可以通过抑制SND1基因,抑制卵巢癌的增殖与侵袭^[18];miR-32可抑制卵巢癌恶性侵袭,其机制则是靶向调节BTLA基因的表达^[19];CHEN等^[20]的研究结果表明,通过调节THBS1,miR-204-5p可促进卵巢肿瘤中的血管生成。然而目前为止miR-128影响卵巢癌患者癌细胞侵袭、转移的机制还不是很清楚,仍需扩大样本量进行深入研究。

综上所述,miR-128在卵巢癌患者血清中的相对表达量较低,是一种具有抑癌功能的miRNA,其低表达与卵巢癌的分化程度、FIGO分期、淋巴转移等密切相关,同时也是卵巢癌患者化学治疗效果不良和生存情况不佳的独立危险因素。然而miR-128参与调控卵巢癌发病和转移的机制还不清楚,需要进一步研究和探索。

参考文献:

- [1] ISHIKAWA M, IWASAKI M, ZHAO Hailin, et al. Sevoflurane and desflurane exposure enhanced cell proliferation and migration in ovarian cancer cells via miR-210 and miR-138 downregulation[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(4): 1826.
- [2] FAHRMANN J F, IRAJIZAD E, KOBAYASHI M, et al. A MYC-Driven plasma polyamine signature for early detection of ovarian cancer[J]. Cancers, 2021, 13(4): 913.
- [3] SALWA A, FERRARESI A, CHINTHAKINDI M, et al. BECN1 and BRCA1 deficiency sensitizes ovarian cancer to Platinum therapy and confers better prognosis[J]. Biomedicines, 2021, 9(2): 207.
- [4] XU Lijun, ZHENG Qing. Identification and validation of a miRNA-related expression signature for tumor mutational burden in colorectal cancer[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2021, 19(1): 56.
- [5] LI Yang, LONG Xiaotao, WANG Ji, et al. miRNA-128 modulates bone neoplasms cells proliferation and migration through the WNT/ β -catenin and EMT signal pathways[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2021, 16(1): 71.
- [6] LIU Ping, HAN Ziping, MA Qingfeng, et al. Upregulation of microRNA-128 in the peripheral blood of acute ischemic stroke patients is correlated with stroke severity partially through inhibition of neuronal cell cycle reentry[J]. Cell Transplantation, 2019, 28(7): 839-850.

- [7] VERNUCCIO F, GODFREY D, MEYER M, et al. Local tumor control and patient outcome using stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: iRECIST as a potential substitute for traditional criteria[J]. American Journal of Roentgenology, 2019, 213(6): 1232-1239.
- [8] ROHR I, ALAVI S, RICHTER R, et al. Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIg survey (Expression IV)[J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2020, 30(4): 509-514.
- [9] STEFFEN T, HÄLLER L, BIJELIC L, et al. Decision-making analysis for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a survey by the executive committee of the peritoneal surface oncology group international (PSOGI)[J]. Oncology, 2021, 99(1): 41-48.
- [10] ECKSTEIN M, SAILER V, NIELSEN B S, et al. Co-staining of microRNAs and their target proteins by miRNA in situ hybridization and immunohistofluorescence on prostate cancer tissue microarrays[J]. Laboratory Investigation, 2019, 99(10): 1527-1534.
- [11] PISHKARI S, PARYAN M, HASHEMI M, et al. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2018, 41(3): 269-283.
- [12] 侯娟, 蒋树立, 滕长财. 基于TCGA数据库卵巢癌患者的miR-301b表达量与生存状况生物信息学分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 37-40.
- HOU Juan, JIANG Shuli, TENG Changcai. Bioinformatics analysis of miR-301b expression and survival status of patients with ovarian cancer based on TCGA database [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 37-40.
- [13] TONG Deyong, ZOU Erwen, BAI Li, et al. IRF-1 mediated long non-coding RNA PVT1-214 promotes oxaliplatin resistance of colorectal cancer via miR-128 inhibition[J]. Journal of B.U.ON, 2020, 25(5): 2205-2214.
- [14] CAO Danxia, ZHU Han, ZHAO Qian, et al. MiR-128 suppresses metastatic capacity by targeting metadherin in breast cancer cells[J]. Biological Research, 2020, 53(1): 43.
- [15] 何哲炜, 郭文坚. 外泌体源性微小RNA在急性髓细胞白血病中的研究现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2020, 43(1): 23-24.
- HE Zhewei, GUO Wenjian. Research status of exosome-derived microRNA in acute myeloid leukemia [J]. International Journal of Blood Transfusion and Hematology, 2020, 43(1): 23-26.
- [16] LIU Tong, ZHANG Xin, DU Lutao, et al. Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer[J]. Molecular Cancer, 2019, 18(1): 43.
- [17] ZENG Juan, LI Yukun, QUAN Feifei, et al. Propofol-induced miR-125a-5p inhibits the proliferation and metastasis of ovarian cancer by suppressing LIN28B[J]. Molecular Medicine Reports, 2020, 22(2): 1507-1517.
- [18] WANG Junrong, HU Yubo, YE Cong, et al. miR-1224-5p inhibits the proliferation and invasion of ovarian cancer via targeting SND1[J]. Human Cell, 2020, 33(3): 780-789.
- [19] ZHANG R R, WANG L M, SHEN J J. Over expression of miR-32 inhibits the proliferation and metastasis of ovarian cancer cells by targeting BTLA[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(9): 4671-4678.
- [20] CHEN Xiuhui, MANGALA L S, MOOBERRY L, et al. Identifying and targeting angiogenesis-related microRNAs in ovarian cancer[J]. Oncogene, 2019, 38(33): 6095-6108.

收稿日期: 2021-12-22

修回日期: 2022-09-02

(上接第18页)

- [12] JACQUES R, INMACULADA M, CARLOS S. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(3): 251-257.
- [13] CHENG Ying, YUAN Youcai, JIN Yuhao, et al. Acupuncture for chronic pelvic inflammatory disease: A systematic review protocol[J]. Medicine, 2018, 97(13): e0225.
- [14] 张蕾, 王诚. miR-29b对缺血损伤心肌细胞模型的自噬影响及分子机制研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 135-138, 178.
- ZHANG Lei, WANG Cheng. Effects of miR-29b on autophagy in ischemic myocardial cells models and its molecular mechanism [J]. Journal of Modern Laboratory medicine, 2020, 35(6): 135-138, 178.
- [15] WANG Haidong, WANG Bin, ZHANG Aiqing, et al. Exosome-Mediated miR-29 transfer reduces muscle atrophy and kidney fibrosis in mice[J]. Molecular Therapy, 2019, 27(3): 571-583.
- [16] 池泉. 妇科千金片联合甲硝唑治疗慢性盆腔炎患者疗效及其对患者血清炎症因子hs-CRP, IL-6, IL-10的影响[J]. 中国误诊学杂志, 2021, 16(03): 248-251.
- CHI Quan. Efficacy of Fuke Qianjin Tablets combined with metronidazole for patients with chronic pelvic inflammatory and its effect on patient's serum inflammatory factors hs-CRP, IL-6, IL-10[J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2021, 16(3): 248-251.
- [17] ZOU Wei, GONG Linna, ZHOU Fenghua, et al. Anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine preparation Penyanling on pelvic inflammatory disease [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113405.
- [18] ZHANG Hua, WU Zhimin, YANG Yaping, et al. Catalpol ameliorates LPS-induced endometritis by inhibiting inflammation and TLR4/NF- κ B signaling[J]. Journal of Zhejiang University-Science B, 2019, 20(10): 816-827.
- [19] SU Qiang, LI Lang, SUN Yuhao, et al. Effects of the TLR4/Myd88/NF- κ B signaling pathway on NLRP3 inflammasome in coronary Microembolization-induced myocardial injury[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018, 47(4): 1497-1508.

收稿日期: 2021-09-10

修回日期: 2022-07-21