

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.13.006

血清 miR-21、miR-145 表达水平对卵巢癌患者化疗效果及预后的评估价值研究^{*}

牛芳蕾¹, 刘红霞^{2△}

1. 延安大学咸阳医院妇科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西省神木市医院妇科, 陕西榆林 719300

摘 要:目的 探讨血清 miR-21、miR-145 表达水平对卵巢癌患者化疗效果及预后的评估价值。方法 选取延安大学咸阳医院 2015 年 3 月至 2019 年 3 月收治的 80 例卵巢癌化疗患者, 将其按照化疗效果的差异分为部分缓解(PR)组 41 例, 疾病稳定(SD)组 22 例, 疾病进展(PD)组 17 例。比较各组患者的血清 miR-21、miR-145 表达水平。此外, 对所有患者均进行为期 3 年的随访观察, 将其按照预后的差异分为死亡组及存活组, 比较两组血清 miR-21、miR-145 表达水平以及基线资料, 以多因素 Logistic 回归分析卵巢癌患者预后的影响因素, 并构建多指标联合预测模型, 通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-21、miR-145 表达水平预测卵巢癌化疗患者预后的效能。**结果** 化疗后 PR 组、SD 组及 PD 组患者血清 miR-21 表达水平呈逐渐升高趋势, 而 miR-145 表达水平呈逐渐降低趋势, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现: 年龄 ≥ 60 岁、低分化、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移以及血清 miR-21 表达水平 >3.5 、血清 miR-145 表达水平 <3.5 均为卵巢癌化疗患者死亡的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析发现: 血清 miR-21、miR-145 两项指标单独及联合应用时曲线下面积分别为 0.734、0.702、0.844; 灵敏度分别为 0.750、0.700、0.850; 特异度分别为 0.717、0.700、0.833; 准确度分别为 0.725、0.713、0.838。联合预测卵巢癌化疗患者预后的效能优于上述两项指标单独预测。**结论** 血清 miR-21、miR-145 表达水平与卵巢癌患者化疗效果及预后均密切相关, 可辅助预测卵巢癌化疗患者疗效及预后。

关键词: 卵巢癌; miR-21; miR-145; 化疗效果; 预后

中图法分类号: R737.31

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)13-1850-05

Evaluation value of serum miR-21 and miR-145 expression levels in chemotherapeutic efficacy and prognosis of patients with ovarian cancer^{*}

NIU Fanglei¹, LIU Hongxia^{2△}

1. Department of Gynecology, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Gynecology, Shenmu Municipal Hospital, Yulin, Shaanxi 719300, China

Abstract: **Objective** To explore the evaluation value of serum miR-21 and miR-145 expression levels in the chemotherapeutic efficacy and prognosis of the patients with ovarian cancer. **Methods** A total of 80 chemotherapeutic patients with ovarian cancer treated in Xianyang Hospital of Yan'an University from March 2015 to March 2019 were selected and divided into partial response (PR) group (41 cases), stable disease (SD) group (22 cases) and progressive disease (PD) group (17 cases) according to the different chemotherapeutic efficacy. The expression levels of serum miR-21 and miR-145 were compared among the 3 groups. In addition, all patients conducted the 3-year followed up observation. They were divided into the death group and survival group according to the different prognosis. The serum miR-21 and miR-145 expression levels and baseline data were compared between the two groups, and the multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the prognosis in the patients with ovarian cancer, and the multiple indicators joint prediction model was constructed, and the efficiency of the serum miR-21 and miR-145 expression levels to predict the prognosis in the chemotherapeutic patients with ovarian cancer was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** After chemotherapy, the expression level of serum miR-21 in the PR group, SD group and PD group showed the gradually increasing trend, while the miR-145 expression level showed the gradually decreasing trend, and all the differences were statistically significant ($P<0.05$). The multivariate

^{*} 基金项目: 陕西省 2021 年科技计划项目(2021QJ-713)。

作者简介: 牛芳蕾, 女, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤的相关研究。 △ 通信作者, E-mail: nfl5589@163.com。

Logistic regression analysis found that age ≥ 60 years old, low differentiation, TNM stage III – IV, lymph node metastasis, serum miR-21 expression level > 3.5 and serum miR-145 expression level < 3.5 were all the risk factors for the death in the chemotherapeutic patients with ovarian cancer ($P < 0.05$). The ROC curve analysis found that the area under the curve of serum miR-21 and miR-145 when their single use or in combination use were 0.734, 0.702 and 0.844 respectively, the sensitivities were 0.750, 0.700 and 0.850 respectively; the specificities were 0.717, 0.700 and 0.833 respectively; the accuracy were 0.725, 0.713 and 0.838 respectively. The efficiency of the 2-indicator combined prediction of the prognosis in the chemotherapeutic patients with ovarian cancer was better than that of the single prediction of the above two indicators. **Conclusion** The serum miR-21 and miR-145 expression levels closely related to the chemotherapeutic efficacy and prognosis in the chemotherapeutic patients with ovarian cancer, which can assist in predicting the efficacy and prognosis of the chemotherapeutic patients with ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer; miR-21; miR-145; chemotherapeutic efficacy; prognosis

卵巢癌属于妇科临床上较为常见的恶性肿瘤,具有恶性程度高、治疗难度大等特点,严重威胁女性的身心健康^[1]。该病发病早期具有极强的隐匿性,患者往往无典型症状,大部分患者首次确诊已是中晚期,丧失了手术根治的最佳时机^[2]。化疗是目前临床上治疗中晚期卵巢癌的重要手段之一,化疗效果直接影响患者的预后。微小核糖核酸(miRNA)是近年来研究发现的一类非编码 RNA,广泛介导了人体内正常细胞的生物学行为^[3-4]。miR-21 属于 miRNAs 家族成员之一,已有研究表明其可能发挥类似促癌基因的作用^[5]。而 miR-145 亦是 miRNAs 家族成员之一,相关研究证实其可能发挥类似抑癌基因的作用^[6]。但卵巢癌患者血清 miR-21、miR-145 表达水平及其对化疗效果及预后的评估作用尚不明确,鉴于此,本研究旨在探讨血清 miR-21、miR-145 表达水平对卵巢癌化疗患者疗效及预后的评估价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2019 年 3 月延安大学咸阳医院收治的 80 例卵巢癌化疗患者作为研究对象。患者年龄 35~78 岁,平均(56.27±10.62)岁;体质指数 18~32 kg/m²,平均(23.51±1.76) kg/m²;分化程度:低分化 35 例,中高分化 45 例;TNM 分期:Ⅱ期 49 例,Ⅲ~Ⅳ期 31 例;淋巴结转移 33 例,无淋巴结转移 47 例;组织学类型:浆液性 49 例,黏液性 31 例。按照化疗效果的差异将其分为部分缓解(PR)组 41 例,疾病稳定(SD)组 22 例,疾病进展(PD)组 17 例。疗效判断标准:PR 即病灶缩小 $> 30\%$,无其他病变,且持续超过 1 个月;SD 即病灶缩小 $\leq 30\%$ 或病灶增大 $< 20\%$;PD 即病灶增大 $\geq 20\%$ 或出现新病灶^[7]。

纳入标准:(1)有明确病理检查结果,且为首次化疗;(2)具备完善的病历资料。排除标准:(1)伴有其他恶性病变;(2)心、肺等脏器功能严重异常;(3)神志异常;(4)因故无法完成随访或退出;(5)存在化疗禁

忌证。本研究患者均知情且签署同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 患者临床资料收集 借助医院病历系统完成各项基线资料的记录、统计,包括年龄、体质量指数、分化程度、TNM 分期、组织学类型、淋巴结转移情况等。

1.2.2 给药方案 包括 TC 方案(卡铂联合紫杉醇)以及 TP 方案(顺铂联合紫杉醇)。(1)TC 方案即予以紫杉醇注射液静脉滴注,给药剂量为 175 mg/m²,首次治疗静脉滴注 3 h;卡铂按照浓度-时间曲线的曲线下面积为 5 计算后进行静脉滴注。以 21 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。(2)TP 方案即予以紫杉醇注射液 260 mg/m²+顺铂 75 mg/m²。给药方式均为静脉滴注,以 21 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.2.3 标本采集 抽取所有患者化疗 6 个周期后的晨起进食前静脉血 5 mL,离心处理(离心半径 8 cm,离心速度 3 500 r/min,离心时长 10 min)后,获取上层血清。

1.2.4 指标检测 采用 RNA 提取试剂盒(赛默飞中国有限公司,生产批号:015244)提取总 RNA,之后以反转录试剂盒(赛默飞中国有限公司,生产批号:015129)进行 RNA 反转录,获取 cDNA。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-21、miR-145 表达水平。反应条件:反应体系 20.0 μ L,其中 cDNA 模板 2.0 μ L,上下游引物各 0.8 μ L,ddH₂O 6.4 μ L,miScript SYBR Green Mix 10.0 μ L。反应参数:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,58 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 个循环。其中 miR-21、miR-145 与内参 U6 的引物均由天根生化科技有限公司设计合成。所有样品均设置 3 个重复孔,以 2^{- $\Delta\Delta$ C_t} 法完成血清 miR-21、miR-145 相对表达量的计算。miR-21 上下游引物序列分别为:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3',5'-GCCGCTAGCTTATCAGACTGATGT-3';miR-145 上下游引物序列分

别如下: 5'-CCTCACGGTCCAGTTTTC-3', 5'-GCAAATCCAGCTGTGAAACCA-3'。

1.3 随访 对所有患者均开展为期 3 年的随访, 随访方式为门诊复查随访以及电话随访, 随访内容为患者预后情况。随访频率为每 3 个月 1 次, 随访截至患者死亡或 3 年期满。根据随访结果, 将患者分为死亡组及存活组。

1.4 观察指标 (1)比较不同化疗效果以及预后患者的血清 miR-21、miR-145 表达水平。(2)比较不同预后患者的各项基线资料, 分析卵巢癌化疗患者预后的影响因素。(3)分析血清 miR-21、miR-145 表达水平预测卵巢癌化疗患者预后的效能。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 法。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归模型分析卵巢癌化疗患者死亡的影响因素, 并构建多指标联合应用的回归预测模型。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-21、miR-145 表达水平预测卵巢癌化疗患者预后的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同化疗效果患者血清 miR-21、miR-145 表达水平比较 PR 组、SD 组血清 miR-21 表达水平低于 PD 组, 且 PR 组血清 miR-21 表达水平低于 SD 组, PR 组、SD 组血清 miR-145 表达水平高于 PD 组, 且 PR 组血清 miR-145 表达水平高于 SD 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同化疗效果患者血清 miR-21、miR-145 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-21	miR-145
PR 组	41	2.49±0.25	3.95±0.57
SD 组	22	3.05±0.30 [*]	3.44±0.41 [*]
PD 组	17	4.15±0.42 ^{*#}	2.44±0.37 ^{*#}
<i>F</i>		176.039	57.109
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 PR 组比较,^{*} $P < 0.05$;与 SD 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 影响卵巢癌化疗患者预后的单因素分析 经随访, 患者死亡 20 例、存活 60 例。单因素分析发现: 两组年龄、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况及血清 miR-21、miR-145 表达水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而两组体质指数、组织学类型比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 卵巢癌化疗患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析 采用非条件 Logistic 回归将卵巢癌化疗患者预后情况视作因变量, 赋值为死亡=1, 存活=

0。以年龄、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移以及血清 miR-21、miR-145 表达水平为自变量。考虑到样本量较少, 将所有自变量均转换为二分类变量(即自变量降维), 利于稳健回归。经多因素 Logistic 回归分析发现: 年龄 ≥ 60 岁、低分化、TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移以及血清 miR-21 表达水平 > 3.5 、血清 miR-145 表达水平 < 3.5 为卵巢癌化疗患者死亡的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 影响卵巢癌化疗患者预后的单因素分析 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	死亡组 (<i>n</i> = 20)	存活组 (<i>n</i> = 60)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	60.25±11.08	54.94±8.32	2.267	0.026
体质指数(kg/m ²)	23.44±1.66	23.53±1.80	0.197	0.844
分化程度			10.582	0.001
低分化	15(75.00)	20(33.33)		
中高分化	5(25.00)	40(66.67)		
TNM 分期			7.742	0.005
II 期	7(35.00)	42(70.00)		
III~IV 期	13(65.00)	18(30.00)		
淋巴结转移			9.095	0.003
有	14(70.00)	19(31.67)		
无	6(30.00)	41(68.33)		
组织学类型			0.439	0.508
浆液性	11(55.00)	38(63.33)		
黏液性	9(45.00)	22(36.67)		
miR-21 表达水平	4.01±0.39	2.57±0.24	15.560	<0.001
miR-145 表达水平	2.79±0.45	3.87±0.68	8.088	<0.001

2.4 血清 miR-21、miR-145 表达水平预测卵巢癌化疗患者预后的 ROC 曲线分析 以死亡组(20 例)为阳性样本, 存活组(60 例)为阴性样本, 建立 ROC 曲线预测分析模型。两项指标单独应用时参考临床实践划分成若干个组段, 再以软件拟合为 ROC 曲线读取约登指数最大值点, 对应计算理论阈值和各项参数。并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。联合应用(Log P 模式)以 Logistic 回归将血清 miR-21、miR-145 表达水平作为自变量, 建立风险评估/预测回归模型(表 4), 以 $\text{Log}(P/1-P) = -0.043 + 0.097 \times X_{\text{miR-21 表达水平}} - 0.074 \times X_{\text{miR-145 表达水平}}$ 为联合应用的虚拟概率量指标, 再进行 ROC 曲线分析。分析结果显示: 血清 miR-21、miR-145 两项指标单独及联合应用时曲线下面积(AUC)分别为 0.734(95% CI : 0.479~0.990)、0.702(95% CI : 0.437~0.968)、0.844(95% CI : 0.717~0.960), 联合应用的诊断效能最高, AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各单项指标有明显提升。见表 5 和图 1。

表 3 卵巢癌化疗患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数	—	−0.192	0.087	4.872	0.027	—	—
年龄	≥60 岁=1,<60 岁=0	0.335	0.164	4.172	0.041	1.398	1.010~1.928
低分化	低分化=1,中高分化=0	0.827	0.232	12.688	0.000	2.287	1.450~3.604
TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期	Ⅲ~Ⅳ期=1,Ⅱ期=0	0.710	0.247	8.267	0.004	2.035	1.250~3.300
淋巴结转移	转移=1,未转移=0	0.639	0.178	12.891	0.000	1.895	1.330~2.685
miR-21 表达水平	>3.5=1,≤3.5=0	0.591	0.157	14.134	0.000	1.806	1.320~2.457
miR-145 表达水平	<3.5=1,≥3.5=0	0.459	0.122	14.129	0.000	1.582	1.240~2.010

注:—表示无数据。

表 4 血清 miR-21、miR-145 联合预测卵巢癌化疗患者预后的 LogP 模型构建

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数	—	−0.043	0.021	4.346	0.037	—	—
miR-21 表达水平	连续性数值原型输入	0.097	0.025	15.285	<0.001	1.102	1.050~1.157
miR-145 表达水平	连续性数值原型输入	−0.074	0.021	12.760	<0.001	0.929	0.892~0.967

注:—表示无数据。

表 5 血清 miR-21、miR-145 预测卵巢癌化疗患者预后的效能分析

指标	AUC(95%CI)	阈值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
miR-21	0.734(0.479~0.990)	3.3	0.750	0.717	0.467	0.725
miR-145	0.702(0.437~0.968)	3.2	0.700	0.700	0.400	0.713
联合应用	0.844(0.717~0.960)	0.083	0.850	0.833	0.683	0.838

注:阈值均按临床习惯适当取整,联合应用虚拟指标的阈值依据 Log(P/1-P)模型(无常数项)计算所得。

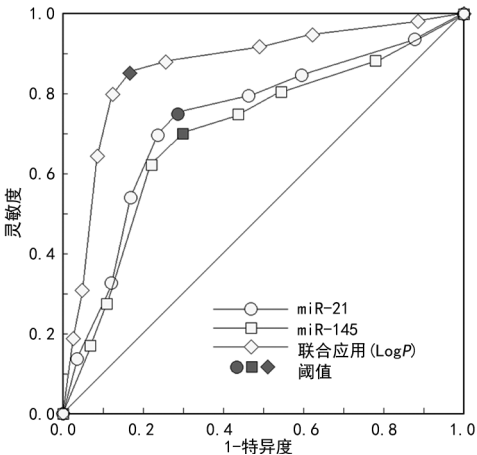


图 1 血清 miR-21、miR-145 预测卵巢癌化疗患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

目前,有关卵巢癌的具体发病机制及病因尚未彻底阐明^[8]。虽然近年来针对卵巢癌的治疗手段已明显进步,且治疗效果亦有一定提升,但仍有部分患者治疗后复发,且生存率并未获得显著提升。因此,研究和疾病转归有关的敏感指标对制订疾病治疗策略具有重要意义。有研究发现,大约有 1/2 的人类

miRNA 定位在与肿瘤密切相关的基因组,且能通过调控多个靶基因的表达进而调控多种细胞生物学进程,提示了 miRNA 在肿瘤发生、发展过程中发挥着重要作用^[9]。miR-21^[10]、miR-145^[11]是目前国内外研究较多的 miRNA,在胃癌、肝癌及肺癌等多种肿瘤中存在异常表达。其中 miR-21 可能在恶性肿瘤中扮演着促癌基因的角色,而 miR-145 可能扮演着抑癌基因的角色,二者均可通过对相关下游靶基因或蛋白表达进行调控,进而参与恶性肿瘤的发生、发展过程。

本研究结果显示,化疗后效果较好的患者血清 miR-21 表达水平低于效果较差的患者,而 miR-145 表达水平高于效果较差的患者。这提示了血清 miR-21、miR-145 表达水平与卵巢癌患者化疗效果密切相关,即随着 miR-21 表达水平的升高以及 miR-145 表达水平的降低,患者化疗效果越差。究其原因:miR-21 可能通过调节 β -catenin 通路活性,进而提高肿瘤细胞的增殖及侵袭能力,从而增加临床治疗难度,当其表达水平异常升高时,往往反映了患者病情加剧,从而难以从标准剂量药物中获益,最终影响化疗效果^[12]。miR-145 可发挥减少肿瘤细胞数量,抑制肿瘤干细胞特性等作用,当其表达水平下降时,其抑癌作用下降,肿瘤细胞增殖、分化加剧,且为肿瘤细胞的侵袭、转移提供了重要基础,最终导致化疗效果欠佳^[13]。

此外,本研究发现随访 3 年后,80 例患者中死亡 20 例,存活 60 例。经多因素 Logistic 回归分析发现:年龄≥60 岁、低分化、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移以及血清 miR-21 表达水平>3.5、血清 miR-145 表达水平<3.5 均为卵巢癌化疗患者死亡的危险因素(P<0.05)。究其原因,随着年龄的不断增长,患者机体抵抗力及免疫力均会出现不同程度的降低,且对化

疗的耐受性下降,因此可能影响化疗效果,最终不利于疾病转归。分化程度越低、TNM 分期越晚以及淋巴结转移的发生均会导致患者病情加剧,损坏患者卵巢功能,从而增加临床治疗难度,导致预后不良。而 miR-21 可通过激活 Wnt 信号通路调节 CD44v6 的表达进而影响肿瘤细胞的自噬,促进细胞增殖、迁移及侵袭,最终影响预后^[14-15]。miR-145 可能通过靶向调控 SOX11 基因的表达,进一步抑制肿瘤细胞的生长,发挥类似于抑癌基因的作用^[16-18]。另外,经 ROC 曲线分析发现:血清 miR-21、miR-145 联合预测卵巢癌化疗患者预后的效能优于上述两项指标单独预测。这反映了联合检测血清 miR-21、miR-145 表达水平对卵巢癌患者预后的预测价值较高。可能是联合检测上述两项血清学指标水平,可为临床预测患者预后提供较为全面的依据,最终提高预测效能。这也充分提示了联合检测更具应用价值^[19-20]。

综上所述,随着血清 miR-21 表达水平的升高以及 miR-145 表达水平的降低,卵巢癌化疗患者效果越差,且预后相对不良。因此,临床工作中可通过检测上述两项血清学指标水平,进而为疗效评估以及预后预测提供参考依据。

参考文献

[1] 黄海涛,陈姝玉,耿旭,等. 2005—2016 年中国女性卵巢癌发病及死亡趋势研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(8): 990-994.

[2] ELIES A, RIVIERE S, POUGET N, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2018, 18(6): 555-566.

[3] KRASNIQI E, SACCONI A, MARINELLI D, et al. microRNA-based signatures impacting clinical course and biology of ovarian cancer: a miRNomics study[J]. Biomark Res, 2021, 9(1): 57.

[4] 李廷慧,刘芳,任志鹏,等. 肺鳞状细胞癌和腺癌 PD-L1 蛋白及相关 miRNA 表达差异的研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(13): 2495-2498.

[5] 张琳琳,黄仲萍,陈樑,等. 彩色超声联合血浆 miR-191、miR-21 测定对上皮性卵巢癌的诊断效能[J]. 疑难病杂志 2020, 19(11): 1133-1137.

[6] 董志红,古力加汗·艾尔肯,铁丽萍,等. lncRNA UCA1 靶向 miR-145 调节卵巢癌细胞 SK-OV-3 增殖和迁移行为[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(20): 2473-2478.

[7] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline(version1. 1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[8] ELAYAPILLAI S, RAMRAJ S, BENBROOK D M, et al. Potential and mechanism of mebendazole for treatment and maintenance of ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2021, 160(1): 302-311.

[9] 赵磊,王—斐,薛国勇. lncRNA BLACAT1 通过靶向 miR-374 b-5p 对卵巢癌细胞紫杉醇耐药性的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(22): 5616-5621.

[10] ARGHIANI N, MATIN M M. miR-21: a key small molecule with great effects in combination cancer therapy[J]. Nucleic Acid Ther, 2021, 31(4): 271-283.

[11] XU W, HUA Y, DENG F, et al. miR-145 in cancer therapy resistance and sensitivity: a comprehensive review[J]. Cancer Sci, 2020, 111(9): 3122-3131.

[12] 张丽静,薛惠英,胡捷. 血清 miR-21、miR-200a 水平变化与卵巢癌发生发展的关系[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(4): 552-554.

[13] WANG M, ZHANG S. miR-145 on the proliferation of ovarian cancer cells by regulating the expression of MMP-2/MMP-9[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 67(6): 141-148.

[14] WANG Y, YANG X, YUAN M, et al. Promotion of ovarian cancer cell invasion, migration and colony formation by the miR 21/Wnt/CD44v6 pathway[J]. Oncol Rep, 2019, 42(1): 91-102.

[15] SONG K W, ZHANG Q G, TAN W B, et al. Diagnostic significance of serum miR-26b and miR-21 expressions in ovarian cancer and their associations with clinicopathological characteristics and prognosis of patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(4): 1697-1703.

[16] 祁振军,戴志琴. 上调 miR-145 表达抑制卵巢癌 HO8910 细胞侵袭、迁移及促进 TβR-Ⅱ 蛋白表达[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(5): 779-784.

[17] SALAS-HUENULEO E, HERNANDEZ A, LOBOS-GONZALEZ L, et al. Peptide targeted gold nanoplatfrom carrying miR-145 induces antitumoral effects in ovarian cancer cells[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(5): 958.

[18] LI J, WU L, PEI M, et al. YTHDF2, a protein repressed by miR-145, regulates proliferation, apoptosis, and migration in ovarian cancer cells[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 111.

[19] QIU L, WENG G. The diagnostic value of serum miR-21 in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 51-53.

[20] ZHAO S, ZHANG Y, PEI M, et al. miR-145 inhibits mitochondrial function of ovarian cancer by targeting ARL5B[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 8-10.