DOI:10.16016/j.1000-5404.202007047

miR-409-3p 在卵巢浆液性癌中的表达及对 HO-8910 细胞生物学特性的影响

朱 静,张龙辉,谢荣凯 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院妇产科

[摘要] **目的** 探讨微小 RNA-409-3p (microRNA-409-3p 或 miR-409-3p)在卵巢浆液性癌组织中的表达和临床意义以及对 HO-8910 细胞生物学特性的影响。**方法** 选取 2014 年本院手术治疗的 40 例卵巢浆液性癌组织和 20 例正常卵巢组织,采用 RT-qPCR 法检测 miR-409-3p 在各组织中的表达,分析其与患者临床病理参数之间的关系。进一步分析 miR-409-3p 在人卵巢浆液性癌细胞 HO-8910、SKOV3 和卵巢表皮细胞 IOSE80 中的表达差异;对人卵巢浆液性癌 HO-8910 细胞进行瞬时转染 miR-409-3p 模拟物(mimics),分别采用 CCK8 细胞增殖实验、流式细胞术和 Transwall 侵袭实验检测过表达 miR-409-3p 对 HO-8910 细胞增殖、凋亡和侵袭能力的影响。**结果** miR-409-3p 在卵巢浆液性癌组织中的表达较卵巢正常组织显著降低($P<0.001$),低表达的 miR-409-3p 与患者国际妇产科联合会(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)分期和大网膜转移存在显著相关性($P<0.05$),与患者年龄、组织学分级和 CA125 指标无显著相关($P>0.05$);miR-409-3p 低表达组的总生存期显著低于高表达组($P<0.05$)。与 IOSE80 细胞相比,miR-409-3p 在 HO-8910 和 SKOV3 细胞中表达减少。与空白对照组和阴性对照组相比,转染 miR-409-3p mimics 后 HO-8910 细胞增殖和侵袭能力明显降低,细胞凋亡比例明显增加($P<0.05$)。**结论** miR-409-3p 在卵巢浆液性癌组织和细胞中呈低表达状态,其表达水平与患者 FIGO 分期、大网膜转移和总生存期有关,过表达 miR-409-3p 显著抑制 HO-8910 细胞的增殖和侵袭能力,促进细胞凋亡。

[关键词] 卵巢浆液性癌;miR-409-3p;HO-8910 细胞;生物学行为

[中图法分类号] R394.2; R730.23; R737.31 [文献标志码] A

Expression of miR-409-3p in ovarian serous carcinoma and its effect on biological behaviors of HO-8910 cells

ZHU Jing, ZHANG Longhui, XIE Rongkai Department of Gynecology and Obstetrics, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression of miR-409-3p in ovarian serous carcinoma and its correlation with the clinicopathological characteristics of the patients and observe the effect of miR-409-3p overexpression on the proliferation, invasion and apoptosis of HO-8910 cells. **Methods** We collected 40 tissue specimens of ovarian serous carcinomas and 20 normal ovarian tissues from patients undergoing surgeries for ovarian serous carcinoma in our hospital between January, 2014 and December, 2014. We examined the expression of miR-409-3p in the tissue specimens using RT-qPCR and explored the correlation of miR-409-3p with the clinicopathological parameters of the patients. We also detected the expression of miR-409-3p in 2 ovarian serous carcinoma cell lines (HO-8910 and SKOV3) and a human ovarian epithelial cell line (IOSE80). The effects of transient transfection with miR-409-3p mimics on the proliferation, apoptosis and invasion of HO-8910 cells were observed using CCK8 assay, flow cytometry and Transwell invasion assay, respectively. **Results** The expression of miR-409-3p was significantly lower in ovarian serous carcinoma

[通信作者] 谢荣凯,E-mail:xrkai@163.com

tissues than in normal ovarian tissues ($P<0.001$) and showed significant correlations with the FIGO stage (Ⅲ/Ⅳ) and omental metastasis of the tumor ($P<0.05$), but not with the patients' age, histological grade or CA125 level ($P>0.05$). The patients with low miR-409-3p expressions had significantly shorter overall survival than those with high miR-409-3p expression levels ($P<0.05$). The expression of miR-409-3p was also significantly lower in HO-8910 and SKOV3 cells than in IOSE80 cells, and overexpression of miR-409-3p significantly suppressed the proliferation and invasion and promoted the apoptosis of HO-8910 cells ($P<0.05$). **Conclusion** miR-409-3p is lowly expressed in ovarian serous carcinoma and its expression level is significantly correlated with the FIGO stage, omental metastasis and overall survival of the patients. Overexpression of miR-409-3p inhibits the proliferation and invasion and promotes apoptosis of HO-8910 cells, suggesting the value of miR-409-3p as a potential prognostic indicator and a therapeutic target for ovarian serous carcinomas.

[**Key words**] ovarian serous carcinomas; miR-409-3p; HO-8910 cells; biological behaviors

Corresponding author: XIE Rongkai, E-mail: xrkai@163.com

卵巢癌是最致命的女性生殖系统恶性肿瘤,而卵巢浆液性癌是其最常见的病理类型[1]。卵巢癌整体预后较差,由于疾病早期的非特异性症状和临床上缺乏有效的筛查技术,大多数患者在就诊时已处于晚期,肿瘤细胞扩散到骨盆以外,导致预后不良。近年来,临床上虽然在诊断和治疗策略上有了很大的改善,然而其5年生存率仍不足45%[2]。因此,探索有效的早期诊断以及临床治疗靶点对于卵巢浆液性癌的防治具有重要意义。

大量的研究表明,miRNAs与肿瘤的发生、发展密切相关,可作为肿瘤早期诊断和预后标志。在机制上,其通过与靶基因mRNA 3'UTRs区完全或不完全互补结合,导致mRNA内切或翻译抑制,进而调控基因表达[3]。而当miRNA表达偏离正常模式后,其作为肿瘤抑癌因子或促癌因子调节肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移等诸多恶性生物学行为的发生。近年来,研究显示miR-409-3p作为肿瘤抑癌因子,在乳腺癌[4]、胃癌[5]、宫颈癌[6]、结肠癌[7]和膀胱癌[8]等多种实体瘤中发挥重要作用。然而,miR-409-3p在卵巢浆液性癌中报道较少。因此,本研究通过检测miR-409-3p在正常卵巢和卵巢浆液性癌组织中的表达,探讨其与患者临床病理参数之间的相关性,同时在细胞水平通过转染miR-409-3p mimics分析其对HO-8910细胞恶性生物学行为的影响,以期阐明miR-409-3p在卵巢浆液性癌发生、发展中的作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

病理组织取自2014年我科收治行手术治疗的卵巢浆液性癌患者40例,所有患者经术后病理确诊,排除其他类型卵巢癌,临床病理资料完整。患者年龄35~81岁,平均53.4岁,年龄≥50岁者27例,<50岁者13例;国际妇产科联合会(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)分期Ⅰ/Ⅱ者16例,Ⅲ/Ⅳ者24例;高级别卵巢浆液性癌31例,低级别卵巢浆液性癌9例;发生大网膜转移者23例,未发生大网膜转移者17例;糖类抗原CA125≥600者23例,CA125<600者17例。患者手术前均未接受激素、药物化疗或行院外手术治疗。20例卵巢正常组织标本取自绝经后女性,因子宫肌瘤、子宫腺肌症、子宫腺肌瘤等妇科良性疾病经手术切除的子宫双附件者,年龄46~66岁,平均51.6岁。术前所有患者签署知情同意书,本研究通过我院伦理委员会批准(2018-研第004-01)。

1.2 细胞培养及分组

人卵巢浆液性癌细胞HO-8910和SKOV3以及卵巢表皮细胞IOSE80由本院中心实验室保存并传代,细胞采用含10%胎牛血清、100 μg/mL链霉素和100 U/mL青霉素的RPMI 1640培养液于37 ℃、5% CO_2细胞培养箱中进行培养。

待细胞汇合度至70%~80%时进行传代,以1×10^5/孔接种于6孔细胞培养板中,培养过夜后,按Lipofectamine™2000产品操作说明书,分别将miR-409-3p mimics(120 nmol/L)和miR-NC mimics转染入HO-8910细胞中,6 h后更换RPMI 1640新鲜培养液,48 h后检测目的基因表达。实验分组为:空白对照组(未转染组)、阴性对照组(miR-NC mimics转染组)和miR-409-3p过表达组(miR-409-3p mimics转染组)。

1.3 RT-qPCR检测

采用Trizol法提取组织和细胞总RNA,1%琼脂糖凝胶电泳检测RNA完整性,并按PrimeScript RT试剂

盒操作说明书进行反转录获得 cDNA。以 U6 snRNA 作为内参,采用 SYBR Green 法进行 RT-qPCR 检测组织或细胞内 miR-409-3p 表达。用于 miR-409-3p 扩增的上游引物:5′-GCGAATGTTGCTCGG TGA-3′,下游引物:5′-GTGCAGGGTCCGAGGT-3′;U6 上游引物:5′-CTCGCTTCGGCAGCACA-3′,下游引物:5′-ACGCTTCA-CGAATTTGCGT-3′;反应条件为:预变性 95 ℃ 10 min,变性 95 ℃ 10 s,退火 65 ℃ 30 s,延伸 72 ℃ 30 s,共 40 个循环。待反应结束后,实验结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算并分析。

1.4 CCK8 法检测细胞增殖能力的变化

将转染 48 h 后的各组 HO-8910 细胞以 3×10^3/孔接种于 96 孔细胞培养板,待细胞贴壁后记为 0 h,分别于 24、48、72 h 各时间点加入 10 μL CCK-8 溶液,37 ℃,5% CO_2 细胞培养箱中孵育 2 h 后,采用酶标仪分别检测各孔细胞 450 nm 波长处的光密度值[D(450)]。

1.5 流式细胞术检测细胞凋亡水平的改变

将转染 48 h 后的各组细胞吸去培养液,采用 PBS 漂洗 2~3 次,加入适量 0.25% 胰蛋白酶室温消化 1 min,加入新鲜细胞培养液终止反应,并重悬细胞至 1.5 mL EP 管中,离心后弃去上清培养液,再次采用 PBS 漂洗细胞 2~3 次,采用试剂盒中结合缓冲液重选细胞后,加入 Annexin-Ⅴ-R-PE 混匀,避光冰浴 30 min,再加入 PI 混匀后,采用流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况。

1.6 Transwell 实验检测细胞侵袭能力的变化

将 8 μm Transwell 小室置于 24 孔细胞培养板中,铺入预先配置好的基质胶 60 μL(Matrigel 与预冷的无血清培养液按 1∶8冰上混匀),采用无血清培养液重悬转染 48 h 后的各组细胞,按 1×10^4/孔接种于小室上室,下室加入含 15% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液,于 37 ℃、5% CO_2 细胞培养箱中连续培养 24 h 后取出上室,采用 4% 多聚甲醛固定 15 min,PBS 清洗 2~3 次后,0.1% 结晶紫于室温染色 20 min,棉签去除小室内未迁移细胞,于显微镜下观察并拍照计数。

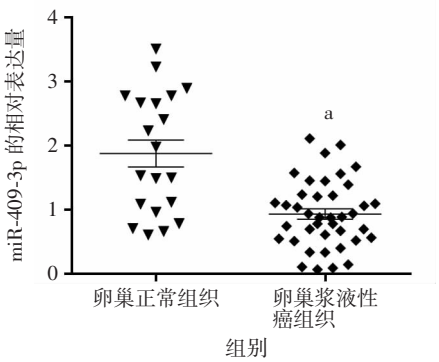
1.8 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,卵巢浆液性癌组织与正常卵巢组织中 miR-409-3p 表达的比较采用 t 检验;卵巢癌组织 miR-409-3p 表达和临床病理参数之间的关系采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制患者生存曲线,Log-rank 检验分析 miR-409-3p 表达水平和患者生存期的相关性;多组间数据比较采用单因素方差分析,两两多重比较采用 LSD-t 检验。

2 结果

2.1 miR-409-3p 在正常卵巢及卵巢浆液性癌组织中的表达

RT-qPCR 结果显示,miR-409-3p 在卵巢浆液性癌组织中的相对表达量显著低于其在卵巢正常组织中的表达水平(P<0.001,图 1)。

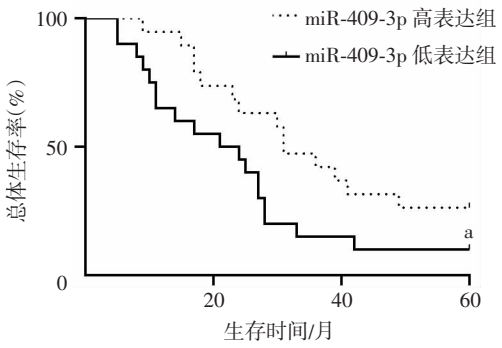


a:P<0.001,与卵巢正常组织比较

图 1 RT-qPCR 检测卵巢浆液性癌组织中 miR-409-3p 的表达

2.2 卵巢浆液性癌病理特征与 miR-409-3p 表达之间的关系

根据 miR-409-3p 表达的中位数将 40 例卵巢浆液性癌患者分为高表达组和低表达组。结果显示,miR-409-3p 低表达与卵巢浆液性癌患者 FIGO 分期,大网膜转移密切相关(P<0.05),与患者年龄、组织学分级和 CA125 指标无显著相关性(P>0.05,表 1)。此外,通过 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,分析 miR-409-3p 表达与卵巢浆液性癌预后的关系,结果显示 miR-409-3p 高表达组患者的总生存期明显高于低表达组患者(P<0.05,图 2),表明 miR-409-3p 表达越低,卵巢浆液性癌患者预后越差。



a:P<0.05,与 miR-409-3p 高表达组比较

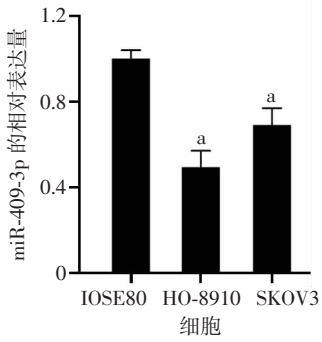
图 2 卵巢浆液性癌患者不同 miR-409-3p 表达的生存曲线

表 1　卵巢浆液性癌中 miR-409-3p 表达与临床病理参数的关系（$n=40$）

临床指标	n	miR-409-3p 表达		P
		高表达	低表达	
年龄/岁				
≥50	27	11	16	0.217
<50	13	8	5	
FIGO 分期				
Ⅰ/Ⅱ	16	11	5	0.028
Ⅲ/Ⅳ	24	8	16	
组织学分级				
高级别	31	13	18	0.191
低级别	9	6	3	
CA125				
≥600	23	9	14	0.218
<600	17	10	7	
大网膜转移				
是	23	7	16	0.012
否	17	12	5	

2.3　miR-409-3p 在人卵巢浆液性癌细胞中的表达

采用 RT-qPCR 分别检测人卵巢浆液性癌细胞 SKOV3 和 HO-8910 以及卵巢表皮细胞 IOSE80 中 miR-409-3p 的表达。结果显示,与 IOSE80 细胞相比,miR-409-3p 在 SKOV3 和 HO-8910 细胞中的相对表达量显著减少($P<0.05$,图 3)。



a：$P<0.05$，与 IOSE80 细胞比较

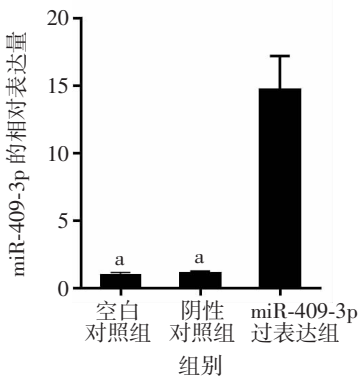
图 3　RT-qPCR 检测 miR-409-3p 在人卵巢浆液性癌细胞中的表达

2.4　miR-409-3p mimics 转染效率验证

结果显示,与空白对照组和阴性对照组相比,转染 miR-409-3p mimics 后,HO-8910 细胞中 miR-409-3p 表达明显增加($P<0.05$,图 4)。

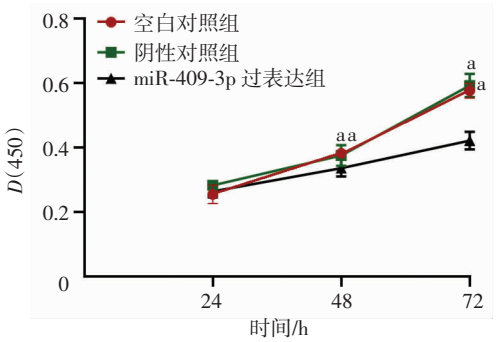
2.5　转染 miR-409-3p mimics 后,对 HO-8910 细胞增殖能力的影响

结果显示,与空白对照组和阴性对照组相比,转染 miR-409-3p mimics 后,HO-8910 细胞增殖能力明显降低($P<0.05$,图 5)。



a：$P<0.05$，与 miR-409-3p 过表达组比较

图 4　HO-8910 细胞中 miR-409-3p mimics 转染效率验证



a：$P<0.05$，与 miR-409-3p 过表达组比较

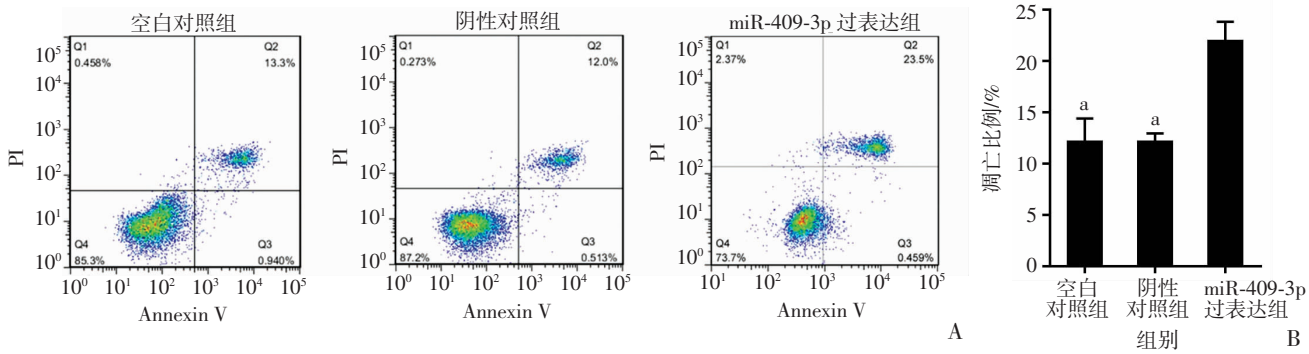
图 5　CCK-8 检测转染 miR-409-3p mimics 对 HO-8910 细胞增殖的影响

2.6　转染 miR-409-3p mimics 后,对 HO-8910 细胞凋亡的影响

结果显示,与空白对照组和阴性对照组相比,转染 miR-409-3p mimics 后,HO-8910 细胞凋亡比例明显增加($P<0.05$,图 6)。

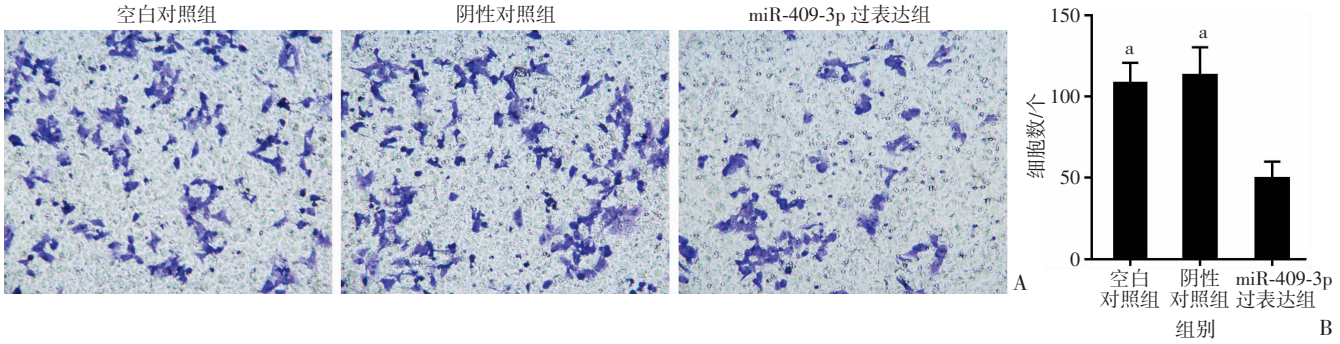
2.7　转染 miR-409-3p mimics 后,对 HO-8910 细胞侵袭的影响

Transwell 侵袭实验结果显示,与空白对照组和阴性对照组相比,转染 miR-409-3p mimics 后,穿过基底膜的 HO-8910 细胞数量明显减少($P<0.05$,图 7)。



A：流式细胞术检测结果；B：各组凋亡比例　a：$P<0.05$，与 miR-409-3p 过表达组比较

图 6　流式细胞术检测转染 miR-409-3p mimics 对 HO-8910 细胞凋亡比例的影响



A：Transwell 实验检测结果（结晶紫 ×200）；B：各组侵袭细胞数　a：$P<0.05$，与 miR-409-3p 过表达组比较

图 7　Transwell 实验检测转染 miR-409-3p mimics 对 HO-8910 细胞侵袭能力的影响

3　讨论

miRNAs 作为一类内源性非编码单链 RNA，由 18~25 个核苷酸构成，通过与目标基因的 mRNA 相互作用调控基因表达，继而在生物体内发挥着重要的生物学功能，与人类多种疾病包括内分泌疾病、自身免疫性疾病，心血管疾病、肿瘤性疾病等的发生、发展存在密切关系[9]。在恶性肿瘤性疾病中，其作为抑癌因子或促癌因子，参与了肿瘤细胞增殖、凋亡、分化、侵袭转移等诸多恶性生物学行为。大量的研究表明 miRNAs 在肿瘤的早期诊断、预后评价中具有重要的应用价值[10-12]。在卵巢癌中，有学者通过基因芯片分析正常人和卵巢浆液性腺癌患者血清中的 miRNA 发现，包括 miR-22、miR-122-5p、miR-93、miR-409 和 miR-let-7a 等在内的 43 种存在显著差异表达的 miRNA[13]，此后的一些相关性研究发现，这些 miRNA 通过作用于不同的信号通路或多个基因的调控参与了卵巢浆液性癌的恶性转化[14-15]。此外，一项基于 TCGA 数据库的卵巢浆液性癌 miRNA 筛选发现包括 miR-148a、miR-let-7b、miR-410、miR-381 和 miR-202 等 9 种 miRNA 与患者不良预后密切相关[16]。在本研究中，我们着重对 miR-409-3p 在卵巢浆液性癌中的表达以及对卵巢癌恶性生物学行为的影响进行研究。

先前的研究显示，miR-409-3p 可能作为一种早期诊断和不良预后的重要指标，在包括乳腺癌、胃癌、膀胱癌等诸多实体瘤中的发生、发展中发挥重要的生物学功能。在胃癌中，miR-409-3p 在胃癌组织中表达明显下调，与胃癌的浸润转移和腹腔转移显著相关，通过抑制癌基因 PHF10 mRNA 翻译，进而参与 caspase-3 的转录调控，抑制胃癌细胞的凋亡[17]。在乳腺癌中，ZHANG 等[18]证实 miR-409-3p 表达与淋巴结转移情况、肿瘤大小密切相关，其通过直接调控靶基因 AKT1 表达，降低肿瘤细胞的侵袭能力。在卵巢癌中，miR-409-3p 与卵巢癌的紫杉醇耐药有关[19]。此外，有研究证实在卵巢癌低表达的 miR-409-3p 降低了卵巢癌细胞的顺铂敏感性，过表达 miR-409-3p 可通过阻断 Fip200 介导的自噬作用，改善卵巢癌细胞对顺铂的敏感性[20]。在本研究中，我们证实与卵巢正常组织相比，miR-409-3p 在卵巢浆液性癌组织和细胞中呈低表达状态，且在人卵巢浆液性癌细胞 SKOV3 和 HO-8910

中的表达也显著低于卵巢表皮细胞 IOSE80,这一结果与先前在卵巢癌细胞与正常卵巢上皮细胞中筛查到的结果一致[21]。同时,相关性研究表明,低表达的 miR-409-3p 与卵巢浆液性癌患者的 FIGO 分期和大网膜转移密切相关,提示 miR-409-3p 可能参与了卵巢浆液性癌的发生和恶性进展。此外,低表达的 miR-409-3p 与肿瘤患者的总生存期显著相关,miR-409-3p 表达越低,卵巢浆液性癌患者预后越差,进一步表明 miR-409-3p 可能是卵巢浆液性癌的不良预后指标之一。

细胞增殖、凋亡比例失调和侵袭与转移是肿瘤细胞主要的恶性生物学行为,在本研究中,我们通过设计、合成 miR-409-3p mimics,并采用脂质体体外转染入 HO-8910 细胞中,分别采用 CCK-8、流式细胞术和 Transwell 侵袭实验检测过表达 miR-409-3p 对卵巢癌细胞的增殖、凋亡以及侵袭能力的影响。研究结果显示,过表达 miR-409-3p 后,HO-8910 细胞增殖与侵袭能力明显降低,细胞凋亡比例增加,提示过表达 miR-409-3p 具有抗肿瘤形成和恶性进展的能力。先前的研究证实 miR-409-3p 可通过直接与相关靶基因 ZEB1、RDX、ELF2 和 AKT1 等相互作用,参与调控骨肉瘤、舌鳞状细胞癌、乳腺癌等肿瘤细胞的恶性生物学行为[19, 22-24]。然而其在卵巢浆液性癌中是否发挥相同的作用目前尚不明确。此外,卵巢浆液性癌的发生是多基因变异、多因素、多途径相互促进的复杂过程,在肿瘤细胞中,异常的细胞信号传导往往是导致肿瘤细胞恶性增殖、反凋亡程序激活和侵袭迁移的根本原因。有研究报道,miR-409-3p 靶基因于 PI3K/AKT 信号通路存在显著的富集现象[25]。因此,我们推测 miR-409-3p 可能通过调控 PI3K/AKT 信号通路参与卵巢浆液性癌的恶性生物学行为,这一推测仍有待于进一步研究探索。

综上所述,本研究证实 miR-409-3p 在卵巢浆液性癌组织和细胞中表达显著下调,低表达的 miR-409-3p 与卵巢浆液性癌患者 FGIO 分期、大网膜转移和总生存期显著相关,且参与肿瘤细胞的增殖、凋亡以及侵袭等恶性生物学行为,可能是卵巢浆液性癌一个潜在的预后和治疗靶点。

参考文献:

[1] HATANO Y, HATANO K, TAMADA M, *et al*. A comprehensive review of ovarian serous carcinoma[J]. Adv Anat Pathol, 2019, 26(5): 329-339. DOI: 10.1097/pap.0000000000000243.

[2] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 41: 3-14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006.

[3] CAI Y, YU X, HU S, *et al*. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation[J]. Genom Proteom Bioinf, 2009, 7(4): 147-154. DOI: 10.1016/s1672-0229(08)60044-3.

[4] MA Z, LI Y, XU J, *et al*. MicroRNA-409-3p regulates cell invasion and metastasis by targeting ZEB1 in breast cancer[J]. IUBMB Life, 2016, 68(5): 394-402. DOI: 10.1002/iub.1494.

[5] ZHENG B, LIANG L, HUANG S, *et al*. MicroRNA-409 suppresses tumour cell invasion and metastasis by directly targeting radixin in gastric cancers[J]. Oncogene, 2012, 31(42): 4509-4516. DOI: 10.1038/onc.2011.581.

[6] SHUKLA V, VARGHESE V K, KABEKKODU S P, *et al*. Enumeration of deregulated miRNAs in liquid and tissue biopsies of cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2019, 155(1): 135-143. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.08.012.

[7] TAN S, SHI H, BA M, *et al*. miR-409-3p sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin by inhibiting Beclin-1-mediated autophagy[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(4): 1030-1038. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2492.

[8] XU X L, ZHU Y, LIANG Z, *et al*. C-Met and CREB1 are involved in miR-433-mediated inhibition of the epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer by regulating Akt/GSK-3β/Snail signaling[J]. Cell Death Dis, 2016, 7: e2088. DOI: 10.1038/cddis.2015.274.

[9] VISHNOI A, RANI S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1509: 1-10. DOI: 10.1007/978-1-4939-6524-3_1.

[10] NASSAR F J, NASR R, TALHOUK R. MicroRNAs as biomarkers for early breast cancer diagnosis, prognosis and therapy prediction[J]. Pharmacol Ther, 2017, 172: 34-49. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.012.

[11] QADIR M I, FAHEEM A. miRNA: a diagnostic and therapeutic tool for pancreatic cancer[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2017, 27(3): 197-204. DOI: 10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2017019494.

[12] IORIO M V, CROCE C M. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(3): 143-159. DOI: 10.1002/emmm.201100209.

[13] 汪春年, 李征, 方建晨, 等. 卵巢浆液性腺癌血清 miRNA 差异表达及其临床意义[J]. 浙江实用医学, 2015, 20(6): 406-408, 412.
WANG C N, LI Z, FANG J C, *et al*. Differential expression of serum miRNA in ovarian serous adenocarcinoma and its clinical significance[J]. Zhejiang Pract Med, 2015, 20

(6): 406-408, 412.

[14] WILCZYŃSKI M, ŻYTKO E, DANIELSKA J, *et al*. Clinical significance of miRNA-21, -103, -129, -150 in serous ovarian cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(3): 741-748. DOI: 10.1007/s00404-018-4660-5.

[15] ZHOU J, GONG G, TAN H, *et al*. Urinary microRNA-30a-5p is a potential biomarker for ovarian serous adenocarcinoma[J]. Oncol Rep, 2015, 33(6): 2915-2923. DOI: 10.3892/or.2015.3937.

[16] 王莎莎, 张莹, 陶林, 等. 基于TCGA数据的卵巢浆液性癌预后相关miRNAs筛选[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(12): 1311-1314.
WANG S S, ZHANG Y, TAO L, *et al*. Screening of prognosis-related miRNAs in serous ovarian carcinoma based on TCGA database[J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2018, 34(12): 1311-1314.

[17] 冯金鑫, 张相良. miR-409-3p与胃癌关系的研究进展[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2018, 10(2): 75-78. DOI:10.3969/j.issn.1673-534X.2015.03.003.
FENG J X, ZHANG X L. Research progress of microRNA miR-409-3p in gastric cancer[J]. J Dig Oncol (Electron Version), 2018, 10(2): 75-78. DOI:10.3969/j.issn.1673-534X.2015.03.003.

[18] ZHANG G, LIU Z, XU H, *et al*. miR-409-3p suppresses breast cancer cell growth and invasion by targeting Akt1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 469(2): 189-195. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.11.099.

[19] KIM Y W, KIM E Y, JEON D, *et al*. Differential microRNA expression signatures and cell type-specific association with Taxol resistance in ovarian cancer cells[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 293-314. DOI: 10.2147/dddt.s51969.

[20] CHENG Y, BAN R W, LIU W, *et al*. MiRNA-409-3p enhances cisplatin-sensitivity of ovarian cancer cells by blocking the autophagy mediated by Fip200[J]. Oncol Res, 2018. [Online ahead of print]. DOI: 10.3727/096504017x15138991620238.

[21] ZHANG S, ZHANG X, FU X, *et al*. Identification of common differentially-expressed miRNAs in ovarian cancer cells and their exosomes compared with normal ovarian surface epithelial cell cells[J]. Oncol Lett, 2018, 16(2): 2391-2401. DOI: 10.3892/ol.2018.8954.

[22] ZHANG J, HOU W, JIA J, *et al*. MiR-409-3p regulates cell proliferation and tumor growth by targeting E74-like factor 2 in osteosarcoma[J]. FEBS Open Bio, 2017, 7(3): 348-357. DOI: 10.1002/2211-5463.12177.

[23] CHEN H, DAI J. miR-409-3p suppresses the proliferation, invasion and migration of tongue squamous cell carcinoma via targeting RDX[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 543-551. DOI: 10.3892/ol.2018.8687.

[24] WU L, ZHANG Y, HUANG Z, *et al*. MiR-409-3p inhibits cell proliferation and invasion of osteosarcoma by targeting zinc-finger E-box-binding homeobox-1[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 137. DOI: 10.3389/fphar.2019.00137.

[25] 时伟丽, 王鑫, 廖世秀. 人类微小RNA-409-3p靶基因预测及生物信息学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(11): 18-19, 66.
SHI W L, WANG X, LIAO S X. Prediction of target genes of Homo sapiens miroRNA-409-3p and bioinformatics analysis[J]. Chin J Birth Heal Hered, 2017, 25(11): 18-19, 66.

(**收稿**:2020-07-07;**修回**:2020-09-06)

(编辑 汪勤俭)