doi:10.11659/jjssx.09E018012

·基础研究·

miR-1269a 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达及其在肿瘤发生发展中的作用

高李炎[1],孟 镔[2],王志志[1],赵 敏[1] (1.南京医科大学附属无锡妇幼保健院,无锡市妇幼保健院,江苏 无锡 214000;2.安徽理工大学医学院临床外科应用解剖学教研室,安徽 淮南 232001)

[摘 要] **目的** 探讨 miR-1269a 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达与临床病理特征的关系及其在肿瘤发生发展中的作用。**方法** 选择 2017 年于无锡市妇幼保健院妇科收治的患者,治疗利用荧光定量 PCR 法检测 10 例卵巢良性囊肿以及 20 例卵巢浆液性囊腺癌组织中 miR-1269a 的表达情况;分析 miR-1269a 的表达水平和临床病理参数之间的相关性;利用 miR-1269a 的 mimics 和 inhibitor 在卵巢癌细胞 HEY 中过表达或敲减 miR-1269a;通过 CCK-8 和 Transwell 实验检测其对卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响。**结果** miR-1269a 在卵巢浆液性囊腺癌组织中的表达水平高于卵巢良性囊肿,并且 miR-1269a 的表达量与肿瘤大小、淋巴结转移、国际妇产科联盟(FIGO)分期、肿瘤术后复发呈正相关;过表达 miR-1269a 可促进卵巢癌细胞 HEY 体外增殖、迁移和侵袭;敲减 miR-1269a 可抑制 HEY 细胞体外增殖、迁移和侵袭。**结论** miR-1269a 在卵巢浆液性囊腺癌组织中呈高表达,并且对卵巢浆液性囊腺癌的发生发展有重要作用,miR-1269a 可能成为卵巢浆液性囊腺癌复发预测的指标和术后化疗的潜在靶点。

[关键词] miR-1269a;卵巢浆液性囊腺癌;增殖;迁移;侵袭

[中图分类号] R737.31 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-09-05

Expression of miR-1269a in ovarian serous cystadenocarcinoma and its role on tumorigenesis and progress

GAO Li-yan[1], MENG Bin[2], WANG Zhi-zhi[1], ZHAO Min[1] (1. Affiliated Wuxi Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu 214000, China; 2. Department of Applied Anatomy of Clinical Surgery, Medical College of Anhui University of Science and Technology, Huainan Anhui 232001, China)

Abstract: Objective To explore the expression of miR-1269a in ovarian serous cystadenocarcinoma and its role on tumorigenesis and progress. **Methods** Real-time PCR was used to evaluate miR-1269a expression levels in 10 ovarian benign tumor and 20 ovarian serous cystadenocarcinoma tissues. Spearman's rank analysis was applied to analyze the correlation between miR-1269a expression level and clinicopathological characteristics. CCK-8 and Transwell assays were performed to measure the effect of miR-1269a on HEY cell proliferation, migration and invasion. **Results** miR-1269a was upregulated in ovarian serous cystadenocarcinoma and the expression of miR-1269a was positively associated with tumor size, lymph node metastasis, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging and tumor relapse. Overexpression or knock down of miR-1269a promoted or suppressed HEY cell proliferation, migration and invasion in vitro, respectively. **Conclusion** miR-1269a is upregulated in ovarian serous cystadenocarcinoma and it has a critical role on tumorigenesis and progress. miR-1269a may become a new target for prognosis and treatment of ovarian serous cystadenocarcinoma.

Keywords: miR-1269a; ovarian serous cystadenocarcinoma; proliferation; migration; invasion

上皮性卵巢癌在世界范围内是威胁妇女生命和健康的恶性肿瘤之一,位居女性生殖道肿瘤病死率之首[1-2]。卵巢浆液性囊腺癌是上皮性卵巢癌最常见的病理类型[3-4]。尽管临床治疗手段在不断提高,但由于上皮性卵巢癌复发率极高,患者 5 年生存率仅为 40%左右[5-7]。因此,寻找上皮性卵巢癌发生发展过程中的关键分子和复发预测的敏感指标,探索新的治疗手段,是临床亟待解决的难题。

microRNA(miRNA)是由 20~24 个核苷酸组成的内源性的非编码 RNA,可特异结合在 mRNA 的 3′非转录区,下调 mRNA 或者抑制 mRNA 翻译,从而在转录后水平上调控基因的表达[8]。越来越多的证据表明,miRNA 在肿瘤细胞的增殖、复发转移过程中发挥着重要作用,并且在肿瘤的早期诊断方面可能有潜在的应用价值[9-12]。有研究报道,miR-520d-5p 能够促进胃癌细胞增殖[13];miR-181a 在卵巢癌中通过激活 TGF-β/Smad 信号通路诱导上皮间质转化,对卵巢癌的进展和预后判断有重要作用[14]。miR-1269 家族包含 miR-1269a 及 miR-1269b 两个成员,miR-1269a 位于人类染色体 4q13.2 上。miR-1269a 通过下调 FOXO1 的表达促进肝细胞肝癌增殖[15];通过下调癌基因 SPATS2L 和 LRP6 的表达参与肝细胞肝癌的发病[16]。另外,

[基金项目] 江苏省第五期"333 工程"科研项目(BRA2017105)

[通信作者] 赵 敏,E-mail:zmgly2018@163.com

miR-1269a 可通过抑制 Smad7 和 HOXD10 的表达与 TGF-β 信号通路形成一个正反馈环路,从而促进结肠癌转移[17]。上述研究提示 miR-1269a 是一个具有促癌作用的 miRNA,然而,在卵巢癌中尚无关于 miR-1269a 的研究。本研究旨在探索 miR-1269a 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达和临床特征的关系,及其在肿瘤发病和进展中的作用,以期找到调控卵巢癌发生发展的关键分子和预测复发的敏感指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料

10 例新鲜冰冻卵巢囊肿组织和 20 例新鲜冰冻卵巢浆液性囊腺癌组织取自 2017 年在无锡市妇幼保健院妇科治疗的患者。本研究由无锡市妇幼保健院伦理委员会批准,所有组织标本的采集均获得患者知情同意。20 例卵巢浆液性囊腺癌患者在术前均未进行任何抗肿瘤治疗,平均年龄 59.8 岁。术前检查发现 1 例血清 CA-125 小于 35 U/mL,其余均在 35 U/mL 以上。术后病理检查发现 11 例无淋巴结转移,9 例淋巴结转移阳性;11 例为低分化,6 例中分化,3 例高分化。根据国际妇产科联盟(FIGO)标准进行分期,其中Ⅰ期 1 例,Ⅱ期 9 例,Ⅲ期 9 例,Ⅳ期 1 例。所有患者均按照美国国家综合癌症网络(NCCN)指南进行手术以及化疗,治疗后 6 个月随访发现 9 例复发,11 例无复发。

1.2 方法

1.2.1 RNA 提取及扩增 RNA 提取用 Trizol(Takara,日本)根据说明书操作;取 1 μg 总 RNA 按照逆转录试剂盒(Takara)说明书进行逆转录反应;所得 cDNA 应用 SYBR Green 法进行荧光定量 PCR 反应,分别扩增 miR-1269a 以及内参 U6,每个指标设置 3 个复孔。所用引物由上海生工生物工程公司设计合成,U6 上游引物 5′-TGCGGGTGCTCGCTTCGGCAGC-3′,下游引物 5′-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3′;miR-1269a 上游引物 5′-TGGATTGCCTAGACCAGGG-3′,下游引物 5′-GCTGGAGACCAGGGAAGCCAG-3′。用 $2^{-\triangle CT}$ 法计算 miR-1269a 的相对表达量,所得数据按照 log2 计算后绘成图。以卵巢良性囊肿的平均表达量作为参照,将 20 例浆液性卵巢囊腺癌组织根据 miR-1269a 的表达水平分为低表达组和高表达组,并分析其表达高低与临床病理参数的关系。

1.2.2 细胞培养及转染 卵巢囊腺癌来源的 HEY 细胞购自 ATCC 细胞库,用含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养基(Hyclone,美国)培养于含 5% CO_2 的 37 ℃恒温培养箱。细胞生长至对数期后,接种于 6 孔培养板中,每孔 5×10^5 个。当细胞贴壁达30% ~50% 融合时,按照 Lipofectamine 3000(Invitrogen,美国)说明书进行转染 miR-1269a mimics, inhibitor 以及对应的阴性对照(广州锐博生物)。转染 24 h 后用于细胞体外增殖、迁移和侵袭实验。本研究分组如下:对照组(control 组)、过表达组(mimics 组)、阴性对照组(negative control,NC 组)、敲减组(inhibitor 组)。

1.2.3 CCK-8 法检测细胞的增殖能力 将细胞接种于 96 孔板(10^4 个/孔),每组每个时间点设置 5 个复孔,培养 12 h 细胞贴壁后,加入 10 μL CCK-8 检测试剂(上海碧云天公司),37 ℃孵育 1 h 后,用酶标仪在 450 nm 波长下读取吸光光度(OD)值,记为 0 h。分别在 24、48、72 h 后进行同样的检测。以 0 h 的 OD 值作为基准,计算得出相对 OD 值并绘制生长曲线。

1.2.4 Transwell 法检测细胞的迁移和侵袭能力 细胞转染后 24 h,用无血清的培养基重悬,接种于 Transwell 小室(Corning,美国)的上室内(10^5 个/孔),每组设置 3 个复孔。下室内加入含 20% 胎牛血清的培养基 600 μL。培养 24 h,棉签擦去上室侧未穿透的细胞,多聚甲醛固定下室侧细胞,结晶紫染色后显微镜观察计数。检测细胞侵袭能力:用培养基将基质胶(Corning)稀释 8 倍,取 50 μL 加入上室,37 ℃培养箱孵育 2 h,制作基质胶包被的小室,细胞处理接种等步骤与检测迁移能力的方法相同。

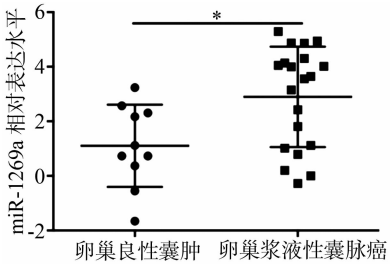
1.3 统计学分析

本研究所有数据均用 SPSS 21.0 进行统计分析。数据来自 3 次独立重复实验,以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)展示。$P<0.05$ 为差异有统计学意义,$P<0.01$ 为差异有极显著统计学意义。2 组间连续变量的差异用 t 检验分析;CCK-8 实验多组数据比较采用单因素方差分析,组间数据比较采用 t 检验;相关性分析用 χ^2 检验及 Spearman 法进行比较。

2 结果

2.1 miR-1269a 在人卵巢浆液性囊腺癌组织中的表达情况

荧光定量 PCR 实验检测 miR-1269a 在 10 例卵巢良性囊肿和 20 例卵巢浆液性囊腺癌组织中的表达情况,结果显示 miR-1269a 在卵巢浆液性囊腺癌组织中的表达高于卵巢囊肿,差异有统计学意义($P=0.012\ 8$),说明 miR-1269a 可能参与了卵巢浆液性囊腺癌的发病(图 1)。



*:$P<0.05$

图 1 miR-1269a 在人卵巢浆液性囊腺癌组织中的表达

2.2 卵巢浆液性囊腺癌组织中 miR-1269a 的表达量与临床病理参数之间的关系

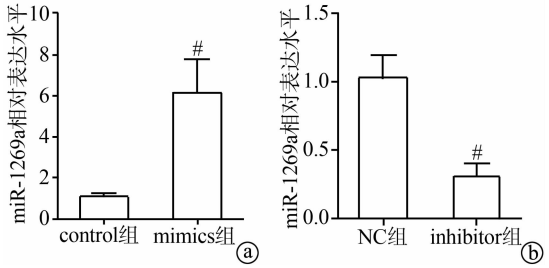
根据 miR-1269a 的表达水平将 20 例卵巢浆液性囊腺癌分为低表达组($n=5$)和高表达组($n=15$),分析 2 组之间病理参数的差异。结果显示 miR-1269a 的表达与肿瘤大小、淋巴结转移以及肿瘤复发呈正相关,提示 miR-1269a 在卵巢癌的生长及复发转移过程中可能发挥重要作用;另外,随着 FIGO 分期的提高,miR-1269a 的表达水平也提高,说明 miR-1269a 的表达与肿瘤进展有关(表 1)。

表 1 20 例卵巢浆液性囊腺癌患者 miR-1269a 的表达与临床病理参数的关系

病理参数		n	低表达($n=5$)	高表达($n=15$)	r	P
年龄	<50 岁	4	2	2	0.289	0.197
	≥50 岁	16	3	13		
肿瘤大小	<10 cm	11	5	6	0.522	0.038
	≥10 cm	9	0	9		
血清 CA-125	<35 U/mL	1	1	0	0.397	0.25
	≥35 U/mL	19	4	15		
淋巴节转移	阴性	11	5	6	0.522	0.038
	阳性	9	0	9		
肿瘤分化	G1	3	2	1	0.314	0.195
	G2	6	1	5		
	G3	11	2	9		
残余瘤大小	<1 cm	16	4	12	0	1.000
	≥1 cm	4	1	3		
FIGO 分期	Ⅰ	1	1	0	0.602	0.043
	Ⅱ	9	4	5		
	Ⅲ	9	0	9		
	Ⅳ	1	0	1		
是否复发	否	11	5	6	0.522	0.038
	是	9	0	9		

2.3 HEY 细胞在 control、mimics、NC 和 inhibitor 组的 miR-1269a 表达情况

卵巢癌细胞 HEY 分别转染 control、miR-1269a mimics、NC、miR-1269a inhibitor,用荧光定量 PCR 检测细胞内 miR-1269a 的表达量。mimics 组 miR-1269a 的表达水平高于 control 组($P=0.005\ 4$),见图 2a;inhibitor 组 miR-1269a 的表达水平低于 NC 组($P=0.003\ 1$),提示 mimics 和 inhibitor 能够有效的过表达和敲减 miR-1269a(图 2b)。

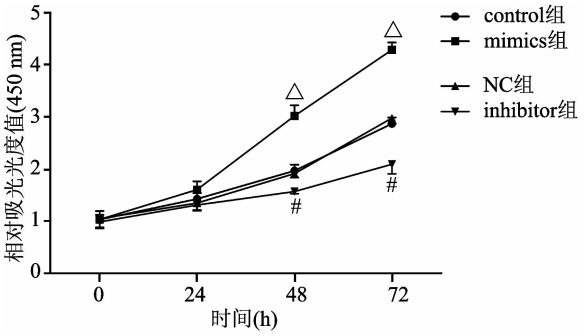


a:转染 mimics 的 HEY 细胞内 miR-1269a 的表达量;b:转染 inhibitor 的 HEY 细胞内 miR-1269a 的表达量;#:2 组比较,$P<0.01$

图 2 各组 HEY 细胞的 miR-1269a 的表达情况

2.4 miR-1269a 表达水平对 HEY 细胞增殖能力的影响

为进一步明确 miR-1269a 对卵巢癌细胞体外增殖能力的影响,用 CCK-8 实验分别检测 control、mimics、NC 和 inhibitor 组的增殖情况,结果显示过表达 miR-1269a 可增强 HEY 细胞的增殖能力;敲减 miR-1269a 则减弱 HEY 细胞的增殖能力(图 3)。



#:与 control 组比较;$P<0.01$;△:与 NC 组比较 $P<0.001$

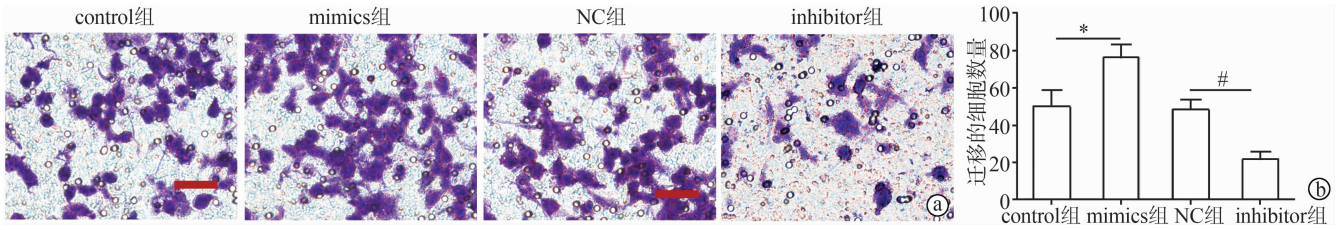
图 3 miR-1269a 的表达水平对 HEY 细胞增殖能力的影响

2.5 miR-1269a 表达水平对 HEY 细胞迁移能力的影响

Transwell 实验检测 HEY 细胞的迁移情况,与 control 组相比,mimics 组迁移细胞数量增加($P=0.015\ 5$);与 NC 组相比,inhibitor 组迁移细胞的数量减少($P=0.002\ 5$)。提示高水平的 miR-1269a 有促进卵巢癌细胞体外迁移的作用(图 4)。

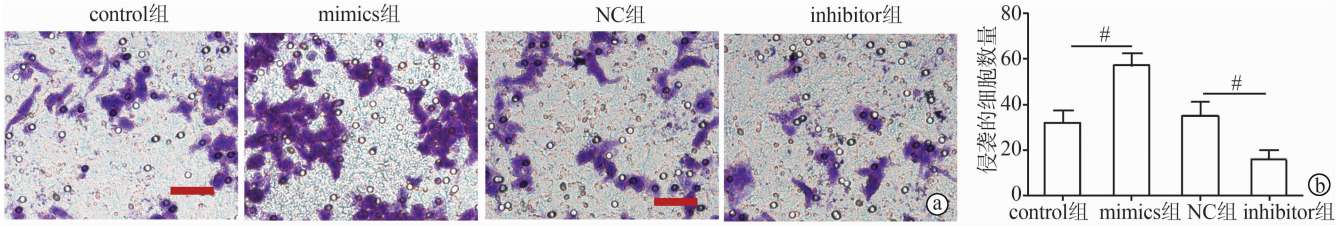
2.6 miR-1269a 表达水平对 HEY 细胞侵袭能力的影响

Transwell 实验检测 HEY 细胞的侵袭情况,与 control 组相比,mimics 组迁移细胞数量增加($P=0.004\ 1$);与 NC 组相比,inhibitor 组迁移细胞的数量减少($P=0.009\ 7$),提示高水平的 miR-1269a 有促进卵巢癌细胞侵袭的作用(图 5)。



a:HEY 细胞迁移力(×200);b:迁移细胞计数比较 *:$P<0.05$;#:$P<0.01$

图 4 miR-1269a 的表达水平对 HEY 细胞迁移能力的影响



a:HEY 细胞侵袭力(×200);b:侵袭的细胞计数比较 #:$P<0.01$

图 5 miR-1269a 的表达水平对 HEY 细胞侵袭能力的影响

3 讨论

上皮性卵巢癌是病死率最高的妇科恶性肿瘤,复发转移和化疗耐药是导致上皮性卵巢癌治疗困难预后不佳的重要原因[5,7,18]。此过程涉及极其复杂的分子调控网络,包括癌基因的激活和抑癌基因的失活、信号通路的异常活化、肿瘤微环境的改变、表观遗传水平的失调控等[19-21]。

miRNA 是一种内源性的非编码短链 RNA,其在转录后水平上调控基因的表达影响信号通路的激活[22]。大量研究表明 miRNA 参与肿瘤的发生、发展和耐药等生物学过程[8,23-24]。在结肠癌、肝癌和肺癌等疾病中有报道 miR-1269a 能够促进肿瘤生长和转移,并且能够与肿瘤转移相关的经典通路 TGF-β 形成正反馈环路,更进一步放大了 TGF-β 的促进转移作用[15,17,25]。

本研究发现 miR-1269a 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达水平显著高于卵巢囊肿,据此推测其是卵巢浆液性囊腺癌发病相关分子调控网络中的一员,可能参与了卵巢浆液性囊腺癌的发病。本研究根据 miR-1269a 的表达水平,将 20 例卵巢浆液性囊腺癌分成 miR-1269a 高表达组和低表达组,分析 miR-1269a 的表达水平与临床病理参数的关系,结果显示 miR-1269a 的表达量与患者年龄、肿瘤分化程度、CA-125 以及残余瘤大小无明显相关性,而与肿瘤病灶大小、淋巴结转移情况、FIGO 分期及肿瘤术后复发呈显著正相关,肿瘤病灶较大、淋巴结转移阳性、分期较晚、术后有复发的患者 miR-1269a 的表达水平更高,说明 miR-1269a 参与了卵巢浆液性囊腺癌的发生发展,并且可能与卵巢癌术后复发有潜在关系。进一步体外细胞功能实验(CCK-8、Transwell)也证实了高水平的 miR-1269a 能促进卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭;相反,抑制 miR-1269a 则可阻碍卵巢癌细胞的上述恶性生物学行为;提示 miR-1269a 在卵巢浆液性囊腺癌的生长和转移过程中有着重要作用。有文献报道,miR-1269a 通过抑制 SOX6 等基因的表达,发挥癌基因样的作用,促进肿瘤生长转移[25]。此外,在多种人体肿瘤中均发现 miR-1269a 存在着促癌功能,调控肿瘤增殖侵袭等生物学行为,并且对肿瘤生存率有一定的预测作用[15,17]。本研究临床样本分析、体外实验的结果与上述关于 miR-1269a 在其他肿瘤存在促癌作用的报道均一致。因此,我们认为 miR-1269a 在卵巢浆液性囊腺癌发生发展以及术后复发转移过程中有重要作用,可能成为卵巢浆液性囊腺癌术后预后判断、监测复发、指导复发患者进一步化疗或二次手术的重要指标。然而,miR-1269a 调控卵巢浆液性囊腺癌生长和转移的具体分子机制需要进一步深入研究,进而探索它所调控的信号通路或下游靶基因,寻找调控网络中的关键分子,为个体化治疗和精准治疗提供线索,最终提高卵巢癌的治疗效果。

本研究尚存在许多不足之处,所用研究样本数量较少,后续将扩大样本量进一步对病例进行随访,以明确 miR-1269a 的表达水平与卵巢癌患者生存率的相关性。miR-1269a 促进卵巢浆液性囊腺癌生长转移的分子机制尚未研究,需要后续进行相关实验。

[参考文献]

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21387.

[2] Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4): 505-527. doi: 10.1001/jama-

oncol. 2015. 0735.

[3] Bowtell DD, Bohm S, Ahmed AA, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(11): 668 - 679. doi: 10. 1038/nrc4019.

[4] Karnezis AN, Cho KR, Gilks CB, et al. The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevention strategies[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(1): 65 - 74. doi: 10. 1038/nrc. 2016. 113.

[5] Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, et al. Ovarian cancer[J]. Lancet, 2014, 384(9951): 1376 - 1388. doi: 10. 1016/s0140 - 6736(13)62146 - 7.

[6] Stewart SL, Harewood R, Matz M, et al. Disparities in ovarian cancer survival in the United States (2001 - 2009): findings from the CONCORD-2 study[J]. Cancer, 2017, 123(Suppl 24): 5138 - 5159. doi: 10. 1002/cncr. 31027.

[7] Pignata S, C Cecere S, Du Bois A, et al. Treatment of recurrent ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl 8): viii51-viii6. doi: 10. 1093/annonc/mdx441.

[8] Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 287 - 314. doi: 10. 1146/annurev-pathol-012513 - 104715.

[9] Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes[J]. Cell, 2012, 149(3): 515 - 524. doi: 10. 1016/j. cell. 2012. 04. 005.

[10] Romero-Cordoba SL, Salido-Guadarrama I, Rodriguez-Dorantes M, et al. miRNA biogenesis: biological impact in the development of cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2014, 15(11): 1444 - 1455. doi: 10. 4161/15384047. 2014. 955442.

[11] Samuel P, Carter DR. The diagnostic and prognostic potential of microRNAs in epithelial ovarian carcinoma[J]. Mol Diagn Ther, 2017, 21(1): 59 - 73. doi: 10. 1007/s40291 - 016 - 0242 - z.

[12] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases [J]. Cell Res, 2008, 18(10): 997 - 1006. doi: 10. 1038/cr. 2008. 282.

[13] Li T, Guo H, Zhao X, et al. Gastric cancer cell proliferation and survival is enabled by a cyclophilin B/STAT3/miR-520d-5p signaling feedback loop[J]. Cancer Res, 2017, 77(5): 1227 - 1240. doi: 10. 1158/0008 - 5472. can - 16 - 0357.

[14] Parikh A, Lee C, Joseph P, et al. microRNA-181a has a critical role in ovarian cancer progression through the regulation of the epithelial-mesenchymal transition[J]. Nature Communications, 2014, 5: 2977. doi: 10. 1038/ncomms3977.

[15] Yang XW, Shen GZ, Cao LQ, et al. MicroRNA-1269 promotes proliferation in human hepatocellular carcinoma via downregulation of FOXO1[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 909. doi: 10. 1186/1471 - 2407 - 14 - 909.

[16] Min P, Li W, Zeng D, et al. A single nucleotide variant in microRNA-1269a promotes the occurrence and process of hepatocellular carcinoma by targeting to oncogenes SPATS2L and LRP6[J]. Bull Cancer, 2017, 104(4): 311 - 320. doi: 10. 1016/j. bulcan. 2016. 11. 021.

[17] Bu P, Wang L, Chen KY, et al. miR-1269 promotes metastasis and forms a positive feedback loop with TGF-beta[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6879. doi: 10. 1038/ncomms7879.

[18] Christie EL, Bowtell DDL. Acquired chemotherapy resistance in ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl 8): viii13-viii5. doi: 10. 1093/annonc/mdx446.

[19] Luo Z, Wang Q, Lau WB, et al. Tumor microenvironment: The culprit for ovarian cancer metastasis? [J]. Cancer Lett, 2016, 377(2): 174 - 182. doi: 10. 1016/j. canlet. 2016. 04. 038.

[20] Yeung TL, Leung CS, Yip KP, et al. Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A review in the theme: cell and molecular processes in cancer metastasis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2015, 309(7): 444 - 456. doi: 10. 1152/ajpcell. 00188. 2015.

[21] Norouzi-Barough L, Sarookhani MR, Sharifi M, et al. Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(6): 4546 - 4562. doi: 10. 1002/jcp. 26289.

[22] Suzuki HI. MicroRNA control of TGF-beta signaling[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 1901. doi: 10. 3390/ijms19071901.

[23] Wang J, Yang M, Li Y, et al. The role of microRNAs in the chemoresistance of breast cancer[J]. Drug Dev Res, 2015, 76(7): 368 - 374. doi: 10. 1002/ddr. 21275.

[24] Zhang L, Nadeem L, Connor K, et al. Mechanisms and Therapeutic targets of microRNA-associated chemoresistance in epithelial ovarian cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2016, 16(5): 429 - 441.

[25] Jin RH, Yu DJ, Zhong M. MiR-1269a acts as an onco-miRNA in non-small cell lung cancer via down-regulating SOX6[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(15): 4888 - 4897. doi: 10. 26355/eurrev_201808_15625.

(编辑:魏 源)