

微RNA生物学功能及其与卵巢癌相关性的研究进展



周宇恒¹, 李玥潼¹, 张帅辉², 邓雨宸¹, 刘中原¹, 陈柏君¹, 丁琳^{1,3}

1. 南通大学杏林学院医学部 (江苏南通 226000)
2. 南通大学公共卫生学院 (江苏南通 226000)
3. 南通大学医学院外科学总论教研室 (江苏南通 226000)

【摘要】 卵巢癌 (ovarian carcinoma, OC) 是女性常见三大原发恶性肿瘤之一, 严重危害女性生殖健康。由于其隐匿性高、易耐药、易复发的特点, 导致患者预后较差、病死率极高。微 RNA (microRNA, miRNA) 是一类小分子单链非编码 RNA, 主要通过特异性抑制翻译或降解靶 mRNA, 在转录后水平上发挥基因表达调控作用。多种 miRNA 已被证实 OC 中异常表达, 并在调控细胞迁移侵袭、耐药、血管生成以及肿瘤微环境等方面发挥核心作用。本文就 miRNA 生物学功能、miRNA 在 OC 中的作用进行综述, 以为 OC 的诊治、预后及干预靶点等提供参考。

【关键词】 卵巢癌; 微 RNA; 耐药; 侵袭; 转移; 靶点

Research progress on the biological function of microRNA and its correlation with ovarian cancer

ZHOU Yuheng¹, LI Yuetong¹, ZHANG Shuaihui², DENG Yuchen¹, LIU Zhongyuan¹, CHEN Baijun¹, DING Lin^{1,3}

1. Medical Department of Xinglin College, Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China
2. School of Public Health, Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China
3. General Introduction to Surgery Teaching and Research Office, Medical School of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: DING Lin, Email: 2001140146@stmail.ntu.edu.cn

【Abstract】 Ovarian cancer (OC) is one of the three common primary malignant tumors in women, which seriously endangers the reproductive health. Due to its high concealment, susceptibility to drug resistance, and susceptibility to recurrence, the prognosis of patients is poor and the mortality rate is extremely high. MicroRNA (miRNA) is a type of small molecule single stranded non coding RNA that primarily exerts gene expression regulation at the post transcriptional level by specifically inhibiting translation or degrading target mRNA. Multiple miRNAs have been confirmed to be abnormally expressed in OC and play a core role in regulating cell migration and invasion, drug resistance, angiogenesis, and tumor microenvironment. This article reviews the biological functions of miRNA and its role in OC, in order to provide references for the diagnosis, treatment, prognosis and intervention targets of OC.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202401119

通信作者: 丁琳, 博士, 教授, Email: 2001140146@stmail.ntu.edu.cn

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

【Keywords】Ovarian cancer; microRNA; Drug resistance; Invasion; Metastasis;

Target

卵巢癌 (ovarian carcinoma, OC) 是最具致死性和侵袭性的妇科恶性肿瘤, 由于卵巢生理解剖位置隐匿且 OC 缺乏强有力的早期检测指标, 患者就诊时常已错过最佳治疗时机, 导致 OC 病死率一直居高不下^[1]。目前有关 OC 发生、增殖、侵袭、转移的相关分子机制及改善 OC 患者的预后已成为研究热点。微 RNA (microRNA, miRNA) 是一类小分子单链非编码 RNA, 研究表明, miRNA 参与了机体多种生命活动, 如细胞分化、增殖、血管生成等, 并与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关^[2]。研究表明, OC 中存在多种 miRNA 异常表达, 并影响 OC 的发生发展、侵袭、转移等^[3]。本文对 miRNA 的生物学功能及其在 OC 中的作用机制进行综述, 以为 OC 的临床诊治提供理论依据和药物靶点。

1 miRNA特征及生物学功能

1993 年, Lee 等在秀丽隐杆线虫遗传筛选中首次发现了 miRNA 分子, 随后研究证实其存在于多种生物体内^[4]。miRNA 的大小约为 19~25 个核苷酸, 是高度保守的功能性细胞分子^[5]。miRNA 前体为初级 miRNA (pri-miRNA), 后者在细胞核内

被 RNA 聚合酶 III (RNA polymerase III, RNAPIII) / Drosha 酶及其辅助因子 DGCR8 蛋白加工修饰后, 形成具有茎环结构的前体 miRNA, 并在 Exportin-5 作用下输出到细胞质中。随后进一步被 Dicer 酶及其辅助因子 TRBP 加工形成 miRNA 双链体, 之后在解螺旋酶的催化下双链 miRNA 被解链, 其中一条单链 miRNA 被分解, 而另一条单链 miRNA (成为 miRNA 的成熟形式) 被保留并最终装载到由 RNA 诱导的沉默复合体 (RNA induced silencing complex, RISC) 中形成 miRISC 复合物, 成为功能性的 miRNA (图 1)^[6]。现已知 miRNA 可作为重要的转录调控分子, 参与基因转录后相关表达调控, 被称为转录后调节器^[7]。miRNA 最常见的作用方式是与其靶 mRNA 的 3'UTR 相互作用, 诱导 mRNA 降解或抑制其翻译。miRNA 也可与其靶 mRNA 的 5'UTR、编码序列和启动子区相互作用^[8]。某些情况下, miRNA 与靶序列的相互作用可能会诱导翻译或调节转录^[9]。因此, miRNA 的调控作用在机体平衡代谢、细胞增殖分化等方面具有重要的生物学作用, 若 miRNA 表达失调或其调控机制出现异常, 则会导致多种相关疾病的发生。

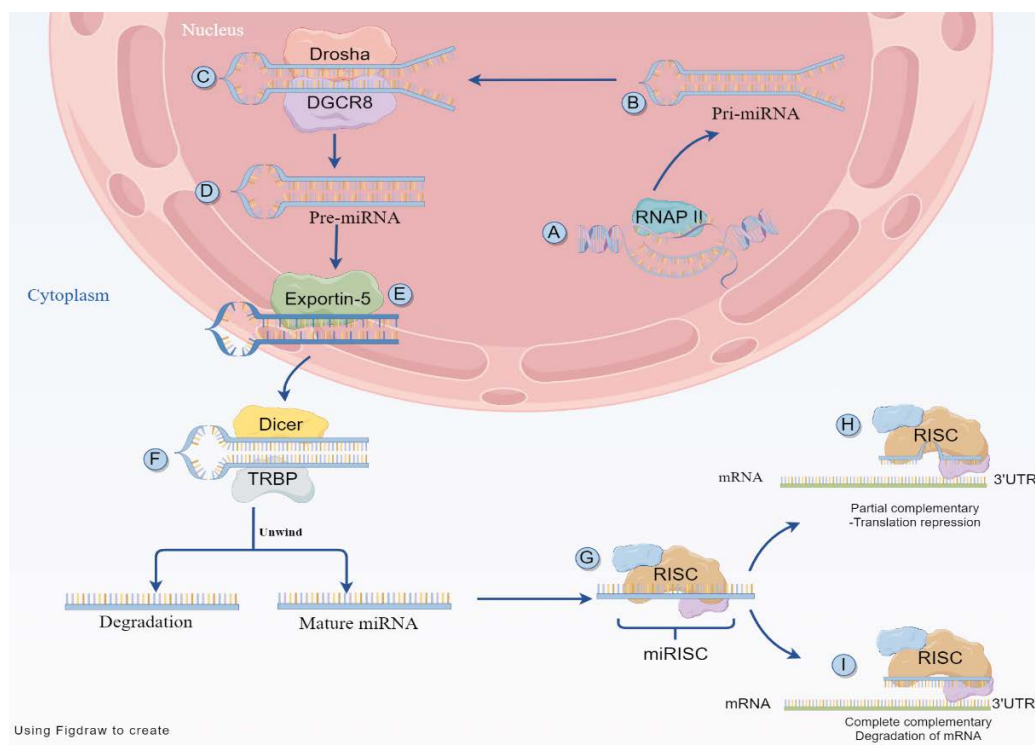


图1 成熟miRNA形成过程及功能示意图

Figure 1. Schematic diagram of mature miRNA formation process and functions

2 miRNA与肿瘤发生发展

研究发现,正常组织与肿瘤组织中 miRNA 表达存在明显差异,肿瘤组织中常存在多种 miRNA 的表达失调(上调或下调),miRNA 的错误表达可影响其下游靶基因,从而导致肿瘤发生,其机制包括遗传改变以及转录和转录后调控异常^[10]。Shafique 等利用定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术检测乳腺肿瘤组织与肿瘤旁对照组织中 miRNA-767 的表达水平,结果显示,与对照组相比,miRNA-767 在乳腺肿瘤组织中表达显著下调,进一步研究发现,miRNA-767 的表达异常会增加罹患乳腺癌的风险^[11]。Baran 等的一项针对脑膜瘤患者的研究发现,与对照组相比,试验组脑膜瘤患者体内 miRNA-451 表达水平显著增加,而 miRNA-885 表达水平无显著变化,此外,miRNA-885 和 miRNA-451 的表达水平在脑膜瘤病理学分级中无显著差异^[12]。Yang 等在一项体外实验中发现,过表达的 APOC1 蛋白可以通过激活 $\text{tgf-}\beta 2$ 信号通路驱动胶质母细胞瘤的恶性发展,同时,miRNA-660-3p 可通过直接靶向 APOC1 蛋白的 mRNA 降低 APOC1 蛋白的表达,抑制胶质母细胞瘤细胞系 U87 和 U251 细胞生长,因此,miRNA-660-3p/APOC1 轴或可成为抑制胶质母细胞瘤进展的潜在干预靶点^[13]。Lu 等发现高表达的 miRNA-381 可以直接下调 *SOX4* 基因表达从而抑制肾细胞癌干细胞活性^[14]。以上研究均表明,miRNA 在多种肿瘤的发生发展中具有重要的调控作用,miRNA 表达谱发生异常改变是肿瘤产生及发展的重要因素。

在 OC 研究中也有类似发现,miRNA 的表达失调在 OC 中已被频繁报道,研究表明它们参与了 OC 细胞周期调控、细胞凋亡、增殖和侵袭等基本过程^[15-17]。此外,最新研究表明,miRNA 表达谱的异常改变与 OC 细胞产生化疗耐药表型紧密相关,miRNA 作为改善 OC 细胞化疗耐药性的干预靶点应用于临床已成为当前的研究热点^[18]。

3 miRNA与OC的相关性

3.1 miRNA与OC的检测

糖类抗原 CA125(carbohydrate antigen 125, CA125)是目前临床最常用的非侵入性 OC 标志物,但其在早期 OC 中特异性低于 60%,且在良

性卵巢疾病情况下具有较高的假阳性率^[19]。目前迫切需要一种高敏感性和特异性的 OC 生物标志物,以提高 OC 的诊治与监测水平。由于 miRNA 对内源性 RNA 酶具有较好的耐受性,在血浆和血清中具有较好稳定性,因此,miRNA 可在实体肿瘤组织与体液循环中特异稳定表达,这使得 miRNA 有望成为恶性肿瘤诊断、预后的潜在标志物^[20-21]。为研究尿液中的 miRNA 是否可以作为诊断浆液性 OC 的生物标志物,Zhou 等对 39 名浆液性 OC 患者、26 名妇科良性疾病患者及 30 名健康对照组的尿液样本进行了分析,结果显示浆液性 OC 标本中 miRNA-30a-5p 的相对水平比健康对照组高 4.6 倍、比良性卵巢标本高 9.0 倍;此外,良性卵巢标本中 miRNA-30a-5p 的相对水平低于健康对照组,但差异无统计学意义,提示尿液中 miRNA-30a-5p 的表达水平或可作为诊断浆液性 OC 的一个重要生物学依据^[22]。Lin 等采用实时荧光定量 PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)方法对 69 例上皮性 OC 患者和 46 例良性卵巢疾病患者组织样本中的 miRNA-126 的表达水平进行检测,结果显示 miRNA-126 在上皮性 OC 组织中的表达水平明显低于良性卵巢疾病组织,miRNA-126 高表达的 OC 患者的总生存期和无复发生存期明显较短,提示 miRNA-126 不仅可以作为判断良恶性卵巢疾病的潜在生物标志物,同时其表达水平是 OC 无复发生存期的独立预后指标^[23]。类似地,Liu 等的一项研究表明,血浆来源外泌体中的 miRNA-4732-5p 表达水平可作为区分上皮性 OC 患者和健康受试者的潜在诊断生物标志物,此外,miRNA-4732-5p 表达水平还可以作为监测上皮性 OC 的进展指标^[24]。不同 miRNA 在 OC 中特异性表达,同时既往实验数据验证了 miRNA 在 OC 检测中的敏感性^[25-27]。

3.2 miRNA与OC转移侵袭

OC 细胞从原发部位向附近组织器官发生侵袭、转移是 OC 高致死率的主要原因,一些 miRNA 与 OC 细胞转移过程紧密相关。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生是 OC 细胞转移的重要机制^[28]。Gong 等研究发现,上调 miRNA-216a 可抑制 OC 细胞迁移和侵袭过程,并使 EMT 标志物 N-cadherin 和 Vimentin 下调,反之,抑制 miRNA-216a 表达后,N-cadherin 和 Vimentin 表达显著增加,实验表明

miRNA-216a 在抑制 EMT 中发挥作用^[29]。Zhu 等将过表达 miRNA-145 的 OC 细胞注入小鼠腹腔后检测发现, 实验组小鼠 OC 细胞转移较少且腹水产生量也小于对照组, miRNA-145 可直接靶向抑制 EMT 的主调控因子 TWIST1, 从而抑制 EMT 的发生^[30]。另一项研究表明, 上皮性 OC 细胞 miRNA-802 表达水平明显降低, 且 miRNA-802 过表达可抑制上皮性 OC 细胞侵袭和转移, 推测 miRNA-802 可能在上皮性 OC 中发挥抑癌基因的功能, 从而抑制上皮性 OC 的发生发展^[31]。OC 组织中存在 miRNA 的表达异常并能通过不同作用机制进一步促进或抑制 OC 细胞的增殖、转移, 故其特异性表达可考虑作为 OC 潜在干预靶点和转移的诊断标志物。

3.3 miRNA与OC临床治疗

除手术外, 化疗仍是目前 OC 治疗的主要手段。虽然早期 OC 患者对化疗反应良好, 但在经过多次治疗后, 大部分患者会对以铂类为基础的化疗药产生耐药性, 晚期患者的预后仍然较差, 肿瘤化疗耐药性已成为 OC 治疗的最大障碍。研究发现, miRNA 可以通过多种机制增强或逆转 OC 细胞对化疗药物的耐药性。Hu 等研究发现, miRNA-21 可能介导 OC 细胞发生顺铂耐药性, 通过 PCR 技术检测 miRNA-21 表达水平, 发现 miRNA-21 在顺铂敏感的 OC 细胞中较顺铂耐药的细胞中表达下调, 虽然增加 miRNA-21 的表达水平会增加肿瘤细胞的增殖, 但敲低 miRNA-21 会降低顺铂耐药细胞的致瘤性^[32]。Wuerkenbieke 等研究发现, miRNA-214 和 miRNA-150 在 OC 中表达异常增加, 并且 miRNA-214 和 miRNA-150 可靶向抑制 *PTEN* 基因, 下调 *PTEN* 蛋白表达, 启动蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 相关通路, 诱导 OC 细胞增殖和化疗耐药性的产生, 表明 miRNA-214 和 miRNA-150 在 OC 中发挥重要作用, 而降低 miRNA-214 和 miRNA-150 表达可起到辅助 OC 治疗的作用^[33]。

Xiang 等的一项体外实验发现, OC 的 OVCAR3 细胞中 miRNA-126-3p 水平明显降低, miRNA-126-3p 发生高表达后, 可作用于 PLXNB2 蛋白诱导 OVCAR3 细胞周期阻滞在 G1/S 期, 提示 miRNA-126-3p 对 OC 细胞的增殖和侵袭有潜在抑制作用^[34]。新生血管的形成与肿瘤的发生密切相关。Jin 等发现上皮性 OC 患者体内

miRNA-592 的低表达与疾病的发生发展紧密相关, 他们对来自 495 名患者的原发肿瘤组织样本中 miRNA-592 的表达水平进行检测, 结果显示仅 5% 样本中 miRNA-592 表达较高, miRNA-592 在上皮性 OC 组织中的表达水平明显低于正常组织, 低表达的 miRNA-592 可通过增强其下游靶点 ERBB3 的表达, 促进上皮性 OC 细胞增殖和侵袭, 提示增强 miRNA-592 表达或敲低 ERBB3 表达可能是上皮性 OC 的潜在治疗策略^[35]。缺氧诱导因子 1α (hypoxia inducing factor- 1α , HIF- 1α) 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 相关信号通路是血管新生的主要调节通路。Jiang 等研究发现, miRNA-29 表达上调后, 可以抑制 OC 细胞的 HIF- 1α 、VEGF 和血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptors-2, VEGFR-2) 蛋白表达, 且细胞的血管生成能力明显降低, 细胞活性明显受到抑制, 提示 miRNA-29 和 HIF- 1α /VEGF 通路为 OC 的临床治疗的潜在干预靶点^[36]。

3.4 miRNA与OC免疫微环境

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 主要由免疫细胞和细胞外基质构成, TME 在肿瘤发生发展和促进肿瘤细胞逃避免疫监视等过程中发挥重要生物学功能。OC 对免疫治疗的应答率较低, 主要是由于 OC 细胞复杂的免疫微环境^[37]。研究表明, miRNA 在 OC 的 TME 中发挥重要调节作用, 包括影响肿瘤免疫侵袭、血管生成等^[38-39]。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 是 TME 的重要组成细胞, 其由巨噬细胞转化而来, 分为 M1 型和 M2 型。M1 型具有抗肿瘤作用, 而 M2 型具有促肿瘤作用。既往研究发现, 当 OC 细胞与 TAM 共培养时, miRNA-1246 能够直接作用于靶基因 Cav1 诱导 TAM 向 M2 型转化, 促进 OC 细胞的增殖和侵袭^[40]。肿瘤来源的外泌体 miRNA 被认为是肿瘤细胞和 TME 之间的介质, Li 等发现, 处于增殖状态下的 OC 细胞会释放外泌体 miRNA-205, 通过靶向血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 促进其增殖和侵袭^[41]。Mehla 等利用 miRNA 芯片技术比较常氧 OC 细胞衍生外泌体和缺氧 OC 细胞衍生外泌体的 miRNA 谱, 结果显示 miRNA-21-3p、miRNA-181d-5p 在缺氧 OC 来源外泌体中的表达明显增加, 高表达 miRNA-21-3p、miRNA-181d-5p 通

过细胞因子信号传导抑制因子 4/5 和信号转导及转录激活因子 3 (signal transduction and activator of transcription 3, STAT3) 通路促进巨噬细胞 M2 型极化, 增强 OC 细胞的生长和迁移^[42]。Masoumi-Dehghi 等的研究表明, 上皮性 OC 细胞来源的外泌体 miRNA-141-3p 可激活内皮细胞中的 JAK/STAT3 和 NF- κ B 信号通路, 增加内皮细胞中 VEGFR-2 蛋白水平, 从而促进肿瘤细胞迁移和肿瘤血管生成^[43]。越来越多的研究表明, miRNA 在 TME 调控中发挥着核心作用, 影响着 OC 的发生发展。然而, OC 微环境极其复杂且相关研究仍较少, 未来仍需进一步研究。

4 结语

OC 是一种严重威胁妇女健康的高度恶性肿瘤, miRNA 在 OC 中表达失调与 OC 的发生发展密切相关。miRNA 作为肿瘤领域的一个研究热点, 在 OC 的早期筛查、靶向治疗、耐药监测和预后改善等方面显示出了良好的潜力。但关于 miRNA 表达谱随 OC 进展变化的机制尚未明确, 且目前多为细胞分子水平实验, 临床数据仍较为缺乏, 未来应突出机制研究与临床试验相结合的优势, 真正发挥 miRNA 在 OC 治疗中的价值。此外, 由于 miRNA 生物学功能的复杂性, 靶向 miRNA 或应用 miRNA 相关药物治疗 OC 仍存在诸多挑战, 如筛选治疗性靶 miRNA、药物剂量和副作用等, 未来还需进行更多的研究确定基于 miRNA 治疗 OC 的安全性、有效性和特异性。

参考文献

- Matsuo K, Matsuzaki S, Maeda M, et al. Uptake and outcomes of neoadjuvant chemotherapy among US patients with less common epithelial ovarian carcinomas[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(6): e2318602. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2023.18602](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.18602).
- Sruthi TV, Edatt L, Raji GR, et al. Horizontal transfer of miR-23a from hypoxic tumor cell colonies can induce angiogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3498-3514. DOI: [10.1002/jcp.26202](https://doi.org/10.1002/jcp.26202).
- Dasari S, Pandhiri T, Grassi T, et al. Signals from the metastatic niche regulate early and advanced ovarian cancer metastasis through miR-4454 downregulation[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(8): 1202-1217. DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-19-1162](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-1162).
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854. DOI: [10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y).
- Pozniak T, Shcharbin D, Bryszewska M. Circulating microRNAs in medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3996. DOI: [10.3390/IJMS23073996](https://doi.org/10.3390/IJMS23073996).
- Zu L, He J, Zhou N, Tang Q, et al. Identification of multiple organ metastasis-associated hub mRNA/miRNA signatures in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 798. DOI: [10.1038/s41419-023-06286-x](https://doi.org/10.1038/s41419-023-06286-x).
- Ruiz-Manriquez LM, Carrasco-Morales O, Sanchez ZEA, et al. MicroRNA-mediated regulation of key signaling pathways in hepatocellular carcinoma: a mechanistic insight[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 910733. DOI: [10.3389/fgene.2022.910733](https://doi.org/10.3389/fgene.2022.910733).
- Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, et al. Non-coding RNAs in disease: from mechanisms to therapeutics[J]. *Nat Rev Genet*, 2024, 25(3): 211-232. DOI: [10.1038/s41576-023-00662-1](https://doi.org/10.1038/s41576-023-00662-1).
- Chen S, Chen X, Xiu YL, et al. MicroRNA-490-3P targets CDK1 and inhibits ovarian epithelial carcinoma tumorigenesis and progression[J]. *Cancer Lett*, 2015, 362(1): 122-130. DOI: [10.1016/j.canlet.2015.03.029](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.029).
- Green D, Fraser WD, Dalmay T. Transfer RNA-derived small RNAs in the cancer transcriptome[J]. *Pflugers Arch*, 2016, 468(6): 1041-1047. DOI: [10.1007/s00424-016-1822-9](https://doi.org/10.1007/s00424-016-1822-9).
- Shafique R, Mahjabeen I, Bibi K, et al. miRNA-767 and its binding site polymorphism in the mTOR gene act as potential biomarkers for female reproductive cancers[J]. *Future Oncol*, 2023, 19(28): 1929-1943. DOI: [10.2217/fon-2022-1055](https://doi.org/10.2217/fon-2022-1055).
- Baran O, Karaoglu AC, Kara E, et al. Expression of miRNA-451 and miRNA-885 in Meningiomas[J]. *In Vivo*, 2023, 37(6): 2473-2479. DOI: [10.21873/invivo.13354](https://doi.org/10.21873/invivo.13354).
- Yang Z, Yang L, Sun Z, et al. miRNA-660-3p inhibits malignancy in glioblastoma via negative regulation of APOC1-TGF β 2 signaling pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2023, 24(1): 2281459. DOI: [10.1080/15384047.2023.2281459](https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2281459).
- Lu XJ, Gao WW, Li JC, et al. miRNA-381 regulates

- renal cancer stem cell properties and sunitinib resistance via targeting SOX4[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 36: 101566. DOI: [10.1016/j.bbrep.2023.101566](https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101566).
- 15 Yang L, Ma HL. MiRNA-584 suppresses the progression of ovarian cancer by negatively regulating LPIN1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1062-1071. DOI: [10.26355/eurrev_202002_20156](https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20156).
 - 16 Gahlawat AW, Witte T, Sinn P, et al. Circulating cf-miRNA as a more appropriate surrogate liquid biopsy marker than cfDNA for ovarian cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5503. DOI: [10.1038/s41598-023-32243-x](https://doi.org/10.1038/s41598-023-32243-x).
 - 17 Zhao J, Liu L, Zhao W, Lv C, et al. miR-141-3p accelerates ovarian cancer progression and promotes M2-like macrophage polarization by targeting the Keap1-Nrf2 pathway[J]. *Open Med (Wars)*, 2023, 18(1): 20230729. DOI: [10.1515/med-2023-0729](https://doi.org/10.1515/med-2023-0729).
 - 18 Kim H, Lee JJ, Kim Y miR-323b attenuates taxol-resistance in ovarian cancer cells by targeting DDX53[J]. *Biology Bulletin*, 2023, 50(5): 739-748. DOI: [10.1134/S1062359023601374](https://doi.org/10.1134/S1062359023601374).
 - 19 Sölétormos G, Duffy MJ, Hassan S, et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(1): 43-51. DOI: [10.1097/IGC.0000000000000586](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000586).
 - 20 Iqbal MA, Arora S, Prakasam G, et al. MicroRNA in lung cancer: role, mechanisms, pathways and therapeutic relevance[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 70: 3-20. DOI: [10.1016/j.mam.2018.07.003](https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.003).
 - 21 Su YY, Sun L, Guo ZR, et al. Upregulated expression of serum exosomal miR-375 and miR-1307 enhance the diagnostic power of CA125 for ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 6. DOI: [10.1186/s13048-018-0477-x](https://doi.org/10.1186/s13048-018-0477-x).
 - 22 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](https://doi.org/10.3892/or.2015.3937).
 - 23 Lin L, Han Q, Cai J, et al. The clinical validity of miR-126 as a prognostic marker in epithelial ovarian cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(9): e33085. DOI: [10.1097/MD.00000000000033085](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033085).
 - 24 Liu J, Yoo J, Ho JY, et al. Plasma-derived exosomal miR-4732-5p is a promising noninvasive diagnostic biomarker for epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 59. DOI: [10.1186/s13048-021-00814-z](https://doi.org/10.1186/s13048-021-00814-z).
 - 25 Hu C, Zhang L, Yang Z, et al. Graphene oxide-based qRT-PCR assay enables the sensitive and specific detection of miRNAs for the screening of ovarian cancer[J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1174: 338715. DOI: [10.1016/j.aca.2021.338715](https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338715).
 - 26 Cui Y, Hong S, Zhu X. The accuracy of single microRNAs in peripheral blood to diagnose ovarian cancer: an updated Meta-analysis[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 1075942. DOI: [10.1155/2020/1075942](https://doi.org/10.1155/2020/1075942).
 - 27 Frisk NLS, Sørensen AE, Pedersen OBV, et al. Circulating microRNAs for early diagnosis of ovarian cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 871. DOI: [10.3390/biom13050871](https://doi.org/10.3390/biom13050871).
 - 28 Braga EA, Fridman MV, Kushlinskii NE. Molecular mechanisms of ovarian carcinoma metastasis: key genes and regulatory microRNAs[J]. *Biochemistry (Moscow)*, 2017, 82(5): 529-541. DOI: [10.1134/S0006297917050017](https://doi.org/10.1134/S0006297917050017).
 - 29 Gong L, Wang C, Gao Y, et al. Decreased expression of microRNA-148a predicts poor prognosis in ovarian cancer and associates with tumor growth and metastasis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 58-63. DOI: [10.1016/j.biopha.2016.05.049](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.049).
 - 30 Zhu X, Shen H, Yin X, et al. miR-186 regulation of Twist1 and ovarian cancer sensitivity to cisplatin[J]. *Oncogene*, 2016, 35(3): 323-332. DOI: [10.1038/onc.2015.84](https://doi.org/10.1038/onc.2015.84).
 - 31 Kumar P, Kumawat RK, Uttam V, et al. The imminent role of microRNAs in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2023, 27: 101573. DOI: [10.1016/j.tranon.2022.101573](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101573).
 - 32 Hu Z, Cai M, Zhang Y, et al. miR-29c-3p inhibits autophagy and cisplatin resistance in ovarian cancer by regulating FOXP1/ATG14 pathway[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(2): 193-206. DOI: [10.1080/15384101.2019.1704537](https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1704537).
 - 33 Wuerkenbieke D, Wang J, Li Y, et al. miRNA-150 downregulation promotes pertuzumab resistance in ovarian cancer cells via AKT activation[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(5): 1109-1116. DOI: [10.1007/s00404-015-3742-x](https://doi.org/10.1007/s00404-015-3742-x).
 - 34 Xiang G, Cheng Y. MiR-126-3p inhibits ovarian cancer proliferation and invasion via targeting PLXNB2[J]. *Reprod Biol*, 2018, 18(3): 218-224. DOI: [10.1016/](https://doi.org/10.1016/)

- j.repbio.2018.07.005.
- 35 Jin Q, Zhang N, Zhan Y, et al. MicroRNA-592 inhibits the growth of ovarian cancer cells by targeting ERBB3[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 15330338231157156. DOI: [10.1177/15330338231157156](https://doi.org/10.1177/15330338231157156).
- 36 Jiang L, Wang H, Chen S. Aptamer (AS1411)-conjugated liposome for enhanced therapeutic efficacy of miRNA-29b in ovarian cancer[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(4): 2025-2031. DOI: [10.1166/jnn.2020.17301](https://doi.org/10.1166/jnn.2020.17301).
- 37 Li X, Liu Y, Zheng S, et al. Role of exosomes in the immune microenvironment of ovarian cancer[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(5): 377. DOI: [10.3892/ol.2021.12638](https://doi.org/10.3892/ol.2021.12638).
- 38 Chen C, Liu JM, Luo YP. MicroRNAs in tumor immunity: functional regulation in tumor-associated macrophages[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(1): 12-28. DOI: [10.1631/jzus.B1900452](https://doi.org/10.1631/jzus.B1900452).
- 39 Hong W, Xue M, Jiang J, et al. Circular RNA circ-CPA4/let-7 miRNA/PD-L1 axis regulates cell growth, stemness, drug resistance and immune evasion in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 149. DOI: [10.1186/s13046-020-01648-1](https://doi.org/10.1186/s13046-020-01648-1).
- 40 Kanlikilicer P, Bayraktar R, Denizli M, et al. Exosomal miRNA confers chemo resistance via targeting Cav1/p-gp/M2-type macrophage axis in ovarian cancer[J]. *EBioMedicine*, 2018, 38: 100-112. DOI: [10.1016/j.ebiom.2018.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.004).
- 41 Li I, Nabet BY. Exosomes in the tumor microenvironment as mediators of cancer therapy resistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 10-32. DOI: [10.1186/s12943-019-0975-5](https://doi.org/10.1186/s12943-019-0975-5).
- 42 Mehla K, Singh PK. Metabolic regulation of macrophage polarization in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(12): 822-834. DOI: [10.1016/j.trecan.2019.10.007](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.10.007).
- 43 Masoumi-Dehghi S, Babashah S, Sadeghizadeh M. microRNA-141-3p-containing small extracellular vesicles derived from epithelial ovarian cancer cells promote endothelial cell angiogenesis through activating the JAK/STAT3 and NF- κ B signaling pathways[J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(2): 233-244. DOI: [10.1007/s12079-020-00548-5](https://doi.org/10.1007/s12079-020-00548-5).

收稿日期: 2024 年 01 月 18 日 修回日期: 2024 年 02 月 21 日
本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 周宇恒, 李玥潼, 张帅辉, 等. 微RNA生物学功能及其与卵巢癌相关性的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(5): 385-391. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202401119](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202401119).
Zhou YH, Li YT, Zhang SH, et al. Research progress on the biological function of microRNA and its correlation with ovarian cancer[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(5): 385-391. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202401119](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202401119).