

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.07.030

血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达水平 与卵巢癌患者临床病理特征的关系及其诊断价值分析 *

朱 伟^{1,2} 毛世琴² 黄余峰³ 陈 燕² 孔 祥^{4△}

(1 扬州大学医学院 江苏 扬州 225009; 2 靖江市人民医院妇科 江苏 靖江 214500;

3 靖江市人民医院肿瘤科 江苏 靖江 214500; 4 苏北人民医院妇产科 江苏 扬州 225001)

摘要 目的:探讨卵巢癌患者血浆外泌体中微小 RNA(miR)-1290 和 miR-1307 的表达,分析两者与临床病理参数的关系及诊断价值。**方法:**选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于靖江市人民医院诊治的 60 例卵巢癌患者为卵巢癌组,另分别选取同期 52 例良性卵巢肿瘤患者和 50 例女性健康体检者为良性肿瘤组和健康对照组。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测 miR-1290、miR-1307 在各组血浆外泌体中的表达,分析 miR-1290、miR-1307 与卵巢癌患者临床病理特征的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 对卵巢癌的诊断效能。**结果:**与良性肿瘤组和健康对照组相比,卵巢癌组血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达水平较高 ($P<0.05$)。卵巢癌组的 miR-1290 表达水平与 FIGO 分期、分化程度及淋巴结转移有关,miR-1307 表达水平与 FIGO 分期、淋巴结转移有关($P<0.05$);卵巢癌患者血浆外泌体 miR-1307 表达与 miR-1290 表达呈显著正相关($r=0.478, P<0.05$)。血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 联合应用诊断卵巢癌的曲线下面积(AUC)(0.95CI)为 0.726(0.526~0.926),高于两指标单独应用的 0.724(0.466~0.987)、0.845(0.750~0.933)。**结论:**卵巢癌患者血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达水平升高,两者联合检测对卵巢癌的早期诊断具有较高的价值,有望成为新的卵巢癌分子标志物。

关键词:血浆;外泌体;卵巢癌;miR-1290;miR-1307;诊断价值

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)07-1338-05

Expression Level of Plasma Exosomes miR-1290, miR-1307 in Patients with Ovarian Cancer and their Relationship with Clinicopathological Characteristics and its Diagnostic Value*

ZHU Wei^{1,2}, MAO Shi-qin², HUANG Yu-feng³, CHEN Yan², KONG Xiang^{4△}

(1 Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225009, China; 2 Department of gynaecology, Jingjiang People's Hospital, Jingjiang, Jiangsu, 214500, China; 3 Department of Oncology, Jingjiang People's Hospital, Jingjiang, Jiangsu, 214500, China; 4 Department of Obstetrics and Gynecology, Subei People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu, 225001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of microRNA (miR)-1290 and miR-1307 in plasma exosomes of patients with ovarian cancer, and to analyze their relationship with clinicopathological parameters and diagnostic value. **Method:** 60 patients with ovarian cancer who were diagnosed and treated in Jingjiang People's Hospital from January 2019 to January 2021 were selected as the ovarian cancer group, 50 female health examiners during the same period as the healthy control group and 52 patients with benign ovarian tumors as the benign tumor group. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of miR-1290 and miR-1307 in plasma exosomes of each group. The relationship between miR-1290, miR-1307 and clinicopathological characteristics of patients with ovarian cancer were analyzed. The receiver operating characteristic curve(ROC)was used to analyze the diagnostic efficacy of plasma exosomes miR-1290 and miR-1307 for ovarian cancer. **Results:** Compared with benign ovarian tumor group and healthy control group, the expression of plasma exosomes miR-1290 and miR-1307 in ovarian cancer group were higher ($P<0.05$). The expression of miR-1290 in the ovarian cancer group was related to the FIGO stage, degree of differentiation and lymph node metastasis, and the level of miR-1307 was related to the FIGO stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). There was a significant positive correlation between the expression of plasma exosomes miR-1307 and miR-1290 of patients with ovarian cancer ($r=0.478, P<0.05$). The area under curve (AUC) (0.95CI) of plasma exosomes miR-1290, miR-1307 and combined application in the diagnosis of ovarian cancer were 0.726 (0.526 ~ 0.926), 0.724 (0.466 ~ 0.987) and 0.845 (0.750 ~ 0.933), respectively. The diagnostic efficiency of combined application was higher than that of single application. **Conclusion:** The expression levels of plasma exosomes miR-1290 and miR-1307 in patients with ovarian cancer are increased. The combined detection of miR-1290 and miR-1307 has high value in the early diagnosis of

* 基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(BK20171182)

作者简介:朱伟(1982-),女,在读硕士研究生,副主任医师,从事妇科肿瘤方向的研究,E-mail: zhuwei198201@163.com

△ 通讯作者:孔祥(1962-),男,硕士,主任医师,从事妇科肿瘤方向的研究,E-mail: 4108831@qq.com

(收稿日期:2021-08-30 接受日期:2021-09-26)

ovarian cancer, and is expected to become a new molecular marker of ovarian cancer.

Key words: Plasma; Exosomes; Ovarian cancer; miR-1290; miR-1307; Diagnostic value

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)07-1338-05

前言

卵巢癌是妇科恶性程度较高的肿瘤,发病率占妇科肿瘤的第二位,病死率为妇科恶性肿瘤之首^[1]。卵巢解剖位置隐匿,发病时无典型的症状和体征,往往出现恶性腹水或腹部肿块时已处于晚期,手术、放化疗等治疗效果较差,5年生存率仅25%^[2]。目前卵巢癌尚缺少早期有效的筛查手段,临床上常用的糖蛋白抗原如糖类抗原125(CA125)等,由于在一些妇科良性疾病也会升高,特异性不佳^[3]。因此,研究新的卵巢癌早期诊断血浆指标,对临床卵巢癌的早期筛查和随访观察意义重大。外泌体属于细胞外囊泡家族,是具有典型“碟状”外形、粒径为30-150 nm、脂质双层膜包裹的泡状小体,具有细胞间通讯功能并参与调节生理和病理相关过程^[4]。外泌体存在于血浆、尿液和腹水等各种体液中,其内部包含多种生物活性分子,包括核糖核酸(RNA)、脱氧核糖核酸(DNA)和蛋白质等,与肿瘤进展密切相关^[5,6]。微小RNAs(miRNAs)是一类单链RNA,不能编码蛋白质,参与基因信使RNA表达的调控,在正常的细胞的分化和功能发挥中起重要作用^[7,8]。肿瘤中有大量miRNA表达上调或下调,不仅参与肿瘤发生发展,而且能够提示肿瘤患者的预后,是近年来肿瘤研究的热点^[9,10]。血浆中的外泌体miRNA由于稳定性较高,与组织miRNA检测相比更有利于肿瘤诊断和治疗监测^[11]。研究发现,外泌体中miR-1290、miR-1307在调节前列腺癌、肝细胞肝癌中表达失常,两者参与肿瘤进展和肿瘤治疗耐药性的形成等过程,是新的肿瘤标志物^[12,13]。本研究通过检测血浆外泌体miR-1290、miR-1307在卵巢癌中的表达,探讨其在卵巢癌中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年1月于靖江市人民医院诊治的60例卵巢癌患者为卵巢癌组。纳入标准:(1)卵巢癌诊断结合患者临床症状、体征、影像学及肿瘤标志物等检查,符合中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会制定的《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》标准^[14]。(2)初次诊治,未接受放疗、化疗等治

疗。排除标准:(1)合并其它恶性肿瘤。(2)一般身体状况差,合并心肺功能衰竭。卵巢癌组年龄范围为33~69岁,平均(55.20±6.14)岁;FIGO分期:I~II期40例,III期20例;组织类型:浆液性47例,黏液性13例;分化程度:高中分化39例,低分化21例;淋巴结转移:有18例,无42例。另分别选取同期52例良性卵巢肿瘤患者和50例女性健康体检者为良性肿瘤组和健康对照组。良性肿瘤组年龄范围为35~75岁,平均为(54.72±6.01)岁,包括黏液性囊腺瘤30例,浆液性囊腺瘤20例;病程3~41个月,平均(12.81±6.01)个月。健康对照组年龄范围为32~73岁,平均(56.31±6.44)岁。各组的年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。靖江市人民医院伦理委员会已批准本研究,所有研究对象均知情且签署同意书。

1.2 标本收集处理及外泌体提取

取各组研究对象静脉血5 mL,EDTA抗凝后,将抗凝血转移到离心管,3000×g离心10 min,吸取上清血浆置于-20℃冰箱内保存待测。血浆外泌体分离:取0.5 mL血浆,加入0.1 mL外泌体分离试剂,混合均匀后4℃孵育30 min,12000 rpm离心15 min,去上清后加入0.2 mL PBS缓冲液,重悬外泌体,-20℃冰箱内保存待测。

1.3 血浆外泌体RNA提取及实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法

向0.5 mL外泌体悬液中加入1 mL Trizol试剂,混合均匀后,使白色团状物质充分裂解,然后加入三氯甲烷0.2 mL,然后按照RNA提取试剂盒说明书提取总RNA(北京索莱宝,T2240),DEPC水溶解后,微量分光光度测RNA浓度和纯度。将RNA按照逆转录试剂盒说明书进行逆转录(北京索莱宝,RP1100)合成cDNA。采用TaqMan One Step RT-qPCR Kit(北京索莱宝,T2210)检测miR-1290、miR-1307表达水平。选用U6为内参。反应体系如下:逆转录产物1 μL,5×SYBR Green Master Mix 5 μL,上游和下游引物各0.4 μL,ROX reference dye 1 0.2 μL,加水至总体积10 μL。反应条件:95℃预变性5 min,95℃变性10 s;60℃退火30 s,72℃延伸20 s,40个循环。引物得设计和合成由上海生工公司完成,序列见表1。采用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法计算血浆外泌体中miR-1290、miR-1307表达水平。每个样本取三个平行管,结果取平均值。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

Primer	Forward (5' ~3')	Reverse (5' ~3')
miR-1290	AGTTTGTTCGTTTCGGCTC	GTGCAGGGTCCGAGGT
miR-1307	AACTCGCGCTGGC	GAGCAGGCTGGAGAA
U6	GGGCAGTGCAATGATG	GTGCGTGTCTGGAGTCG

1.4 统计学分析

利用SPSS22.0软件分析数据。计量资料以“均数±标准差”表示,数据符合正态分布和方差齐时,两组间比较行两独立样

本t检验,三组间比较采用F检验,组间两两比较采用LSD-t检验。采用Pearson相关检验进行相关性分析。血浆外泌体miR-1290、miR-1307对卵巢癌的诊断效能分析采用受试者工

作特征(ROC)曲线评价。 $P<0.05$ 判断为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达比较

与良性肿瘤组比较,卵巢癌组的 miR-1290、miR-1307 表达水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$);与健康对照组相比,良性肿瘤组的血浆 miR-1290、miR-1307 表达水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of expression of plasma exosomes miR-1290 and miR-1307 of each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	miR-1290	miR-1307
Ovarian cancer group	60	3.23±0.45 ^{ab}	2.41±0.31 ^{ab}
Benign tumor group	52	1.21±0.22 ^a	1.17±0.25 ^a
Healthy control group	50	1.16±0.24	1.05±0.27
<i>F</i>		717.065	400.895
<i>P</i>		0.000	0.000

Note: the overall analysis was one-way ANOVA.LSD-t test was used to compare the two groups, and the significant markers a and b were compared with the healthy control group and benign tumor group respectively, $P<0.05$.

2.2 卵巢癌组血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达与临床病理参数的关系

卵巢癌组血浆外泌体 miR-1290 表达与 FIGO 分期、分化程度及淋巴结转移有关,差异有统计学意义($P<0.05$),与年

龄、组织类型无关($P>0.05$)。卵巢癌组血浆外泌体 miR-1307 表达与 FIGO 分期及淋巴结转移有关,差异具有统计学意义($P<0.05$),与年龄、组织类型及分化程度无关($P>0.05$)。见表 3。

表 3 卵巢癌组血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达与临床病理参数的关系($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Relationship between the expression of plasma exosomes miR-1290 and miR-1307 and clinicopathological parameters in ovarian cancer group($\bar{x}\pm s$)

Indexes	n	miR-1290	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-1307	<i>t</i>	<i>P</i>
Age							
<60 years	33	3.15±0.49	1.257	0.214	2.38±0.30	0.605	0.548
≥ 60 years	27	3.30±0.42			2.43±0.34		
Organization type							
Serosity	47	3.27±0.40	1.410	0.164	2.45±0.28	0.933	0.368
Mucinous	13	3.08±0.53			2.27±0.68		
Degree of differentiation							
High and medium differentiation	39	2.73±0.41	9.763	0.000	2.37±0.26	1.186	0.245
Low differentiation	21	4.16±0.60			2.48±0.38		
FIGO staging							
I ~II	40	2.65±0.39	12.289	0.000	1.65±0.23	23.614	23.614
III	20	4.39±0.57			3.93±0.40		
Lymph node metastasis							
Yes	18	4.47±0.51	13.788	0.000	4.02±0.37	24.852	0.000
No	42	2.70±0.37			1.72±0.26		

2.3 卵巢癌组血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达的相关性

应用 Pearson 线性相关分析结果显示, 卵巢癌组患者血浆外泌体 miR-1290 表达与 miR-1307 表达呈正相关($r=0.478$, $P=0.000$)。见图 1。

2.4 血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达对卵巢癌的诊断效能

以卵巢癌组为阳性样本($n=60$),以良性肿瘤组为阴性样本

($n=52$),进行 ROC 分析。两指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合之 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。结果显示,两指标单独应用时:曲线下面积(AUC)(0.95CI)分别为 0.726(0.526~0.926)、0.724(0.466~0.987),诊断效能较高。两指标联合应用时:AUC (0.95CI) 为 0.845

(0.750~0.933), 诊断效能更高。分析结果见表 4, ROC 分析曲线见图 2。

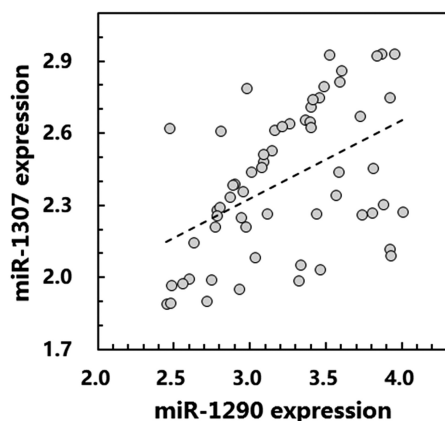


图 1 卵巢癌组血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达的相关性

Fig. 1 Correlation between the expression of plasma exosomes miR-1290 and miR-1307 in ovarian cancer group

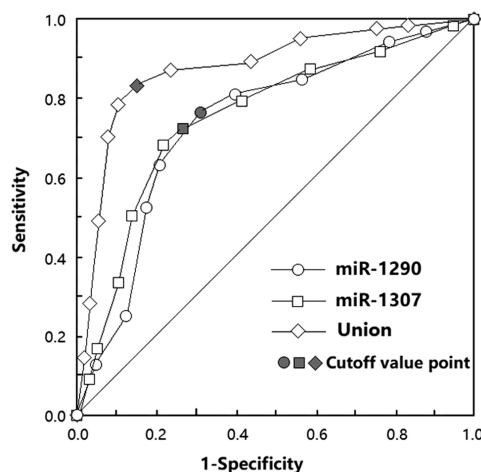


图 2 血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达对卵巢癌的诊断效能之 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of diagnostic efficacy of plasma exosome miR-1290 and miR-1307 expression in ovarian cancer

表 4 血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 表达对卵巢癌的诊断效能

Table 4 Diagnostic efficacy of plasma exosome miR-1290 and miR-1307 expression in ovarian cancer

Indexes	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Youden index	Accuracy(n/N)
miR-1290	0.726(0.526~0.926)	2.2	0.767(46/60)	0.692(36/52)	0.459	0.732(82/112)
miR-1307	0.724(0.466~0.987)	1.8	0.717(43/60)	0.731(38/52)	0.448	0.723(81/112)
Combined application	0.845(0.750~0.933)	-	0.833(50/60)	0.846(44/52)	0.679	0.839(94/112)

3 讨论

卵巢癌是全球范围内死亡率较高的女性恶性肿瘤,卵巢癌的早期筛查对于改善患者预后具有极其重要的意义。卵巢癌肿瘤标志物是近年来研究的热点,传统的水浆 CA-125、HE4 等是卵巢癌诊断、预后及随访常用的肿瘤标志物,但由于血清 CA125 在卵巢癌患者早期升高不明显,单独用于诊断卵巢癌的敏感性和特异性并不理想,早期诊断卵巢癌的临床价值有限^[15,16]。外泌体中 miRNA 肿瘤标志物具有多种潜在的应用前景,在包括肿瘤诊断、治疗疗效评估、治疗方案选择及预后判断等各个方面均具有重要的临床意义^[17,18]。

miRNA 长度仅 20 到 25 个核苷酸,与信使 RNA 的 3' 非翻译区特异性结合,抑制信使 RNA 的翻译,负性调节相结合靶基因的表达,广泛调节细胞分化和代谢过程^[19]。外泌体中的 miRNA 与血浆中 miRNA 相比更为稳定,miRNA 在外泌体包裹下能够分泌到其他器官发挥功能,许多学者发现血浆外泌体中的 miRNA 能够有效用于肿瘤诊断及治疗疗效的评估^[20,21]。miR-1290、miR-1307 是近年来发现的具有肿瘤促进功能的新的 miRNA 分子。研究报道,肺癌血浆外泌体中 miR-1290 表达显著升高,是肺癌早期诊断的重要肿瘤标志物^[22]。Ge L 等学者在胃癌研究中发现^[23],血浆外泌体中 miR-1307 的表达有助于预测胃癌进展的恶性程度,是重要的胃癌肿瘤标志物。本研究发现,卵巢癌组患者血浆外泌体中 miR-1290、miR-1307 表达上调,表明卵巢癌中 miR-1290、miR-1307 表达升高。分析其机制,可能与编码基因的表观遗传学调控有关。Liu J 等学者发现^[24],

结直肠癌中 miR-1290 基因启动子区甲基化水平降低,导致 miR-1290 表达显著上调,进而促进氨基酸代谢,促进肿瘤细胞转移。此外,Yang M 等研究表明^[25],miR-1307 基因单核苷酸多态性 rs7911488T>C 亦能导致 miR-1307 的表达显著增高,miR-1307 通过抑制抑癌基因 PRRX1 的表达,促进肿瘤的进展。相关性分析发现,miR-1307 与 miR-1290 的表达呈显著正相关,提示两者在卵巢癌中的发生、发展中发挥的调节作用可能具有一定的相似性。研究表明,miR-1290 和 miR-1307 均能够促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤的恶性进展^[12,26]。本研究发现,卵巢癌组血浆外泌体 miR-1290 的高表达与较高的 FIGO 分期、低分化程度及淋巴结转移有关,提示 miR-1290 促进卵巢癌的进展。miR-1290 在肿瘤中的调节作用机制较为复杂,参与不同的通路调节。Liang Y 等研究指出^[27],肿瘤中 miR-1290 的表达上调能够通过促进锌指 E 盒结合的同源盒蛋白 1 的表达,上调程序性细胞死亡受体 1/ 配体 1 的表达,进而促进肿瘤的免疫逃逸。此外发挥促癌基因的功能,如 miR-1290 可通过促进肿瘤发生发展来发挥原癌基因的效果。此外,miR-1290 的表达上调还能够促进细胞周期素 D1 的表达,抑制 P27 的表达,促进细胞周期的进行,导致肿瘤的增殖生长^[28]。本研究表明,miR-1307 的高表达与较高的 FIGO 分期及淋巴结转移有关,表明 miR-1307 亦参与卵巢癌的疾病进展。Han S 等学者报道^[29],miR-1307 的高表达能够促进肿瘤细胞中包含 MYND 域的 4(SMYD4)的表达,SMYD4 能够激活乳腺癌细胞的增殖能力,导致肿瘤进展。因此,miR-1290 和 miR-1307 的表达升高提示其可能参与并促进卵巢癌的肿瘤进展。

理想的卵巢癌肿瘤标志物应具有检测简单、价格低廉且较高特异性、灵敏度等优点,有利于卵巢癌的早期筛查诊断^[30]。本研究采用 ROC 曲线来分析血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 单独检测及联合检测对卵巢癌的诊断价值,发现联合检测血浆外泌体 miR-1290、miR-1307 对卵巢癌的诊断效能最高,并且联合检测灵敏度和特异度均较高,分别为 0.833 和 0.846,均明显高于单一指标检测,提示两者联合检测在卵巢癌的早期诊断中的具有较高的临床价值。但本研究样本例数有限,有待多中心大样本量的临床研究深入探索。

综上所述,本研究发现卵巢癌患者血浆外泌体 miR-1290 和 miR-1307 中表达显著升高,两者的过表达与不良的临床病理特征有关,可能参与促进卵巢癌的疾病进展。血清外泌体 miR-1290、miR-1307 联合检测可显著提高卵巢癌的诊断能力,是一种新的非侵袭性早期诊断方法,值得深入研究。

参考文献(References)

- [1] Gaona-luviano P, Medina-gaona LA, Magana-perez K. Epidemiology of ovarian cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2020, 9(4): 47-53
- [2] Wu SG, Li FY, Lei J, et al. Histological Tumor Type is Associated with One-Year Cause-Specific Survival in Women with Stage III-IV Epithelial Ovarian Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database Population Study, 2004-2014[J]. Med Sci Monit, 2020, 26(6): 920-931
- [3] Dochez V, Caillon H, Vaucel E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review [J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 28-35
- [4] Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes[J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88(3): 487-514
- [5] Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1871(2): 455-468
- [6] Lin J, Li J, Huang B, et al. Exosomes: novel biomarkers for clinical diagnosis[J]. ScientificWorldJournal, 2015, 20(15): 657-666
- [7] Correia DE Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, et al. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 457-482
- [8] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(4): 1202-1207
- [9] Backes C, Meese E, Keller A. Specific miRNA Disease Biomarkers in Blood, Serum and Plasma: Challenges and Prospects [J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(6): 509-518
- [10] Ghafouri-fard S, Shoorrei H, Taheri M. miRNA profile in ovarian cancer[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 113(4): 1043-1051
- [11] 吴嘉, 汪俊军. 循环外泌体微小 RNA: 动脉粥样硬化性心血管疾病新型标志物[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(7): 558-562
- [12] Eun JW, Seo CW, Baek GO, et al. Circulating Exosomal MicroRNA-1307-5p as a Predictor for Metastasis in Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12): 52-58
- [13] Huang X, Yuan T, Liang M, et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer [J]. Eur Urol, 2015, 67(1): 33-41
- [14] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(11): 1227-1229
- [15] 陈皎, 杨玉琮, 岳丽娟, 等. 卵巢癌患者血清 HE4、CA125、CA72-4 及炎症因子水平检测的临床价值评估 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(4): 700-703
- [16] Bonifácio VDB. Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early Detection[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 12(19): 355-363
- [17] Gilligan KE, Dwyer RM. Engineering Exosomes for Cancer Therapy [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6): 1122
- [18] Nie H, Xie X, Zhang D, et al. Use of lung-specific exosomes for miRNA-126 delivery in non-small cell lung cancer [J]. Nanoscale, 2020, 12(2): 877-887
- [19] Saliminejad K, Khorram HR, Soleymani FARDS, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5451-5465
- [20] Yu X, Odenthal M, Fries JW. Exosomes as miRNA Carriers: Formation- Function-Future[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 75-85
- [21] Manna I, Iaccino E, Dattilo V, et al. Exosome-associated miRNA profile as a prognostic tool for therapy response monitoring in multiple sclerosis patients[J]. FASEB J, 2018, 32(8): 4241-4246
- [22] Wu Y, Wei J, Zhang W, et al. Serum Exosomal miR-1290 is a Potential Biomarker for Lung Adenocarcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(5): 7809-7818
- [23] Ge L, Zhang N, Li D, et al. Circulating exosomal small RNAs are promising non-invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(24): 14502-14513
- [24] Liu J, Li H, Sun L, et al. Epigenetic Alternations of MicroRNAs and DNA Methylation Contribute to Liver Metastasis of Colorectal Cancer[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(6): 1523-1534
- [25] Yang M, Liu X, Meng F, et al. The rs7911488-T allele promotes the growth and metastasis of colorectal cancer through modulating miR-1307/PRRX1[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8): 651-661
- [26] Qin WJ, Wang WP, Wang XB, et al. MiR-1290 targets CCNG2 to promote the metastasis of oral squamous cell carcinoma [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(23): 10332-10342
- [27] Liang Y, Liu Y, Zhang Q, et al. Tumor-derived extracellular vesicles containing microRNA-1290 promote immune escape of cancer cells through the Grhl2/ZEB1/PD-L1 axis in gastric cancer [J]. Transl Res, 2021, 231(5): 102-112
- [28] Ma Q, Wang Y, Zhang H, et al. miR-1290 Contributes to Colorectal Cancer Cell Proliferation by Targeting INPP4B [J]. Oncol Res, 2018, 26(8): 1167-1174
- [29] Han S, Zou H, Lee JW, et al. miR-1307-3p Stimulates Breast Cancer Development and Progression by Targeting SMYD4 [J]. J Cancer, 2019, 10(2): 441-448
- [30] 郭钰, 徐鹏, 王蓓蓓, 等. 血清肿瘤标志物在卵巢癌诊断中的研究进展[J]. 中华全科医学, 2021, 19(8): 1362-1366