

miRNAs

王芳^{1,2}, 杨永秀^{1,2,3}

(1.兰州大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000;

2.兰州大学第一医院妇产科,甘肃 兰州 730000;

3.甘肃省妇科肿瘤临床研究中心,甘肃 兰州 730000)

摘要:卵巢癌(OC)是妇科癌症死亡的主要原因,OC 早期无症状,晚期疾病症状无特异性。因此,超过 75%的 OC 病例被诊断为晚期。据报道,miRNA 等多种表观遗传因素会影响 OC 方面,包括起始、进展、血管生成和对治疗的耐药性。miRNAs 可以调控参与 OC 发病机制的多种基因的表达。这种作用归因于 miRNA 在起始、增殖、转移中的作用。miRNA 还影响关键的 OC 相关机制通路,例如 JAK/STAT 轴、NF- κ B 信号、MAPK 信号通路、PI3K/AKT 信号通路,除了发病机制外,miRNA 还可能影响 OC 对化疗的反应和对肿瘤细胞的生物学过程。基于此,本文拟阐明 miRNAs 与 OC 之间的联系,重点关注 miRNA 对 OC 信号通路的影响。

关键词:耐药性;卵巢癌;发病机制;微小核糖核酸

中图分类号:R737.31

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.07.038

文章编号:1006-1959(2025)07-0187-06

Role of miRNAs in the Pathogenesis and Treatment Resistance of Ovarian Cancer

WANG Fang^{1,2}, YANG Yongxiu^{1,2,3}

(1.The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China;

2.Department of Obstetrics and Gynecology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China;

3.Gansu Province Gynecological Tumor Clinical Research Center, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: Ovarian cancer (OC) is the main cause of death in gynecological cancer. OC is asymptomatic in the early stage and has no specific symptoms in the late stage. Therefore, more than 75% of OC cases are diagnosed as advanced stage. It has been reported that a variety of epigenetic factors such as miRNAs can affect OC, including initiation, progression, angiogenesis, and resistance to treatment. MiRNAs can regulate the expression of multiple genes involved in the pathogenesis of OC. This effect is attributed to the role of miRNA in initiation, proliferation, and metastasis. MiRNAs also affect key OC-related mechanism pathways, such as JAK/STAT axis, NF- κ B signaling, MAPK signaling pathway, PI3K/AKT signaling pathway. In addition to the pathogenesis, miRNAs may also affect the response of OC to chemotherapy and the biological process of tumor cells. Based on this, this paper intends to clarify the relationship between miRNAs and OC, focusing on the effect of miRNAs on OC signaling pathway.

Key words: Drug resistance; Ovarian cancer; Pathogenesis; MicroRNA

卵巢癌是全球第三大最常见的妇科恶性肿瘤,由多种组织病理学实体组成,卵巢癌的最常见的组织学类型包括:浆液性卵巢癌、子宫内膜样卵巢癌、粘液性卵巢癌、透明细胞卵巢癌。5 年生存率约为 49%,大约一半的患者出现远处转移,这种癌症在早期极难诊断,并且大多在晚期被发现,透明细胞癌和子宫内膜样癌更有可能在早期被诊断出来^[1]。目前使用的筛查方法对早期检测这种癌症不是很有用,检测关键是经阴道超声和肿瘤标记物 CA125 和

HE4,但它们也未能防止这种癌症引起的高死亡率^[2]。手术细胞减灭术至肿瘤完全切除是治疗的主要手段,其次是辅助化疗。几乎所有患者都会复发,对复发患者的治疗需要考虑疗效与生活质量的平衡。使用聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂、贝伐单抗或靶向同源重组缺陷的药物的维持疗法正越来越广泛地应用于卵巢癌的治疗,并且免疫疗法的进步正在进一步革新治疗目标^[3]。Micro-RNA(miRNA)是一组短的非编码 RNA,它们在表观遗传学上参与基因表达和其他细胞生物学过程,可以被认为是癌症检测和治疗管理的潜在生物标志物,大约有 21~25 个核苷酸。自 1993 年被发现以来,miRNAs 几乎存在于所有物种中,通过与靶标 mRNA 结合,在基因沉默和翻译抑制中发挥作用。研究表明卵巢癌细胞中 miRNA 异常表达,它们在卵巢癌中参与细胞周期调控、细胞凋亡、细胞增殖侵袭等基本过程^[4]。本文主

基金项目:兰州大学医学教育创新发展项目(编号:lzuycx-2022-200)

作者简介:王芳(1997.9-),女,甘肃武威人,硕士研究生,主要从事妇科恶性肿瘤的研究

通讯作者:杨永秀(1964.5-),女,甘肃武威人,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事妇科腹腔镜、妇科恶性肿瘤等方面的研究

要总结 miRNA 在卵巢癌的发病和进展中的作用以及 miRNA 作为生物标志物与卵巢癌相关调控机制的联系和在卵巢癌治疗、耐药中的研究进展。

1 miRNAs 在卵巢癌起始和增殖中的作用

miRNAs 在卵巢癌中的异常表达与肿瘤的发生、发展和增殖密切相关。高通量 mRNA 测序、生物信息学分析和药理学研究证实,异常 miR-29c-3p 通过调节 β -catenin 信号传导,促进卵巢癌细胞的肿瘤发生,促进 EMT、增殖、迁移和侵袭^[5],外泌体 miR-1225-5p 通过 wnt/ β -catenin 途径诱导巨噬细胞 M2 样极化,从而促进卵巢癌进展^[6]。另一方面,最近的研究表明,miR-6089 通过直接靶向 MYH9 抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导和相关 EMT 抑制卵巢癌发生和发展^[7]。miR-5590-3p 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号传导在卵巢癌进展中发挥抑制卵巢癌细胞增殖和侵袭的作用^[8],为卵巢癌治疗提供了潜在的治疗方法。已有大量证据表明 miRNA 通过参与调控 Wnt/ β -catenin 信号通路参与卵巢癌的发生与增殖,Wnt/ β -catenin 信号通路是一种高度保守且严格控制的分子通路,可调节胚胎发育、细胞增殖和分化,Wnt 与膜卷曲受体结合, β -连环蛋白易位到细胞核中并发挥其增殖作用,对 miRNAs 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的相互作用进行深入研究,可能有助于揭示卵巢癌发生和发展的新的分子机制,为疾病的早期诊断和治疗提供新的思路和方法。

2 miRNAs 在卵巢癌迁移中的作用

研究表明,miRNAs 可以通过调节上皮间质转化和肿瘤干细胞在卵巢癌的复发、迁移进程中发挥重要作用。Ling L 等^[9]采用 cDNA 微阵列筛选茴香毒素靶向的 microRNA,采用体外实验细胞增殖抑制试验、流式细胞术、血管生成试验和体内移植肿瘤试验来评估过表达 miRNAs 阻碍人卵巢癌干细胞活性的能力,发现 miR-134-3p 过表达显著抑制人卵巢癌干细胞活性。Zeng S 等^[10]研究证明 miR-32 促进卵巢癌细胞的增殖和迁移运动。另外,血管生成在卵巢癌的迁移和复发过程中起着关键作用,而 miRNA 作为一种重要的调节因子,在这一过程中发挥着重要作用。Garrido MP 等^[11]观察到过表达 miR-145 的上皮性卵巢癌细胞的小鼠的肿瘤增殖、迁移和侵袭减少,这些变化伴随着致癌蛋白 c-MYC 和 VEGF 水平的降低,microRNA-367 的过表达通过下调溶血磷脂酸受体-1 的表达来抑制卵巢癌的血管生成^[12],

miR-367 可能作为卵巢癌治疗的潜在策略。然而,该研究尚未在临床试验中得到验证。这些研究说明 miRNA 可以通过作用于卵巢癌干细胞活性和血管生成参与卵巢癌细胞的侵袭转移。

3 miRNAs 在卵巢癌中的调控机制及对肿瘤生物学过程的影响

3.1 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)通路 JAK/STAT 通路在卵巢癌的发生和发展中起着重要作用。JAK/STAT 通路的开启状态或激活在时间和幅度上受到激活 STAT 蛋白抑制剂、细胞因子信号传导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)/CIS 家族的诱导型调节因子和磷酸酪氨酸磷酸酶介导的负反馈机制的调节^[13]。Masoumi-Dehghi S 等^[14]发现来源于上皮性卵巢癌细胞的含有 miR-141-3p 的细胞外转移囊泡导致内皮细胞中的 JAK-STAT3 通路上调,进而促进内皮细胞迁移和血管生成。MicroRNA-503-5p 抑制转移性或紫杉醇耐药性卵巢癌细胞中的 JAK2/STAT3 通路^[15],JAK2/STAT3 通路在转移性和耐药性卵巢癌细胞的侵袭性活动中发挥重要作用。多种 miRNA 的表达通过与 JAK/STAT 通路的上下游分子相互作用参与卵巢癌进展及耐药,是卵巢癌治疗有希望的靶点。

3.2 NF- κ B 信号 NF- κ B 是一种转录因子,可以调节许多基因的表达,包括参与细胞增殖、凋亡、炎症和免疫应答的基因。Zhang F 等^[16]证实 miR-29a/b 激活 AKT-NF- κ B 通路,从而促进上皮性卵巢癌的增殖、迁移和 EMT,将 miR-29a/b 确定为上皮性卵巢癌细胞的新靶点,并进一步证明了炎症通路参与 miR-29a/b 对上皮性卵巢癌细胞增殖和迁移的调控。此外还有研究表明 NF- κ B 信号转导可以调节 miRNA 的表达,Kamdar RD 等^[17]研究发现,NF- κ B 信号转导调节 miR-452-5p 和 miR-335-5p 表达在功能上减少上皮性卵巢癌中的肿瘤起始细胞。以上研究表明,miRNA 的表达可能受到 NF- κ B 信号通路的调节而影响靶基因表达或参与 NF- κ B 信号通路下游炎性因子表达,影响肿瘤微环境的形成,进而影响卵巢癌发展。进一步研究 miRNA 与 NF- κ B 信号之间的相互作用在卵巢癌中的作用,对于开发新的治疗策略具有重要的临床意义。

3.3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路 MAPK 信号通路涉及一系列刺激物(包括生长因子、细胞因子和有丝分裂原)与 G 蛋白偶联受体的结合,在癌

症中,MAPK 信号通路的激活与化疗耐药性和转移有关。MAPK 的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)家族过度激活经常发生在癌症的发生与发展的过程中,与肿瘤细胞的存活或凋亡密切相关。在卵巢癌中,MAPK/ERK 信号转导的持续激活与强大的细胞增殖、转移和干性能力有关^[18]。Jia Y 等^[19]研究了 miR-585-3p 在卵巢癌细胞系中的功能,结果表明 miR-585-3p 的过表达靶向 FSCN1 基因,抑制细胞增殖、迁移和侵袭,miR-585-3p 在卵巢癌中的作用是通过调节 MAPK 信号来实现的。Fu Z 等^[20]发现 miR-519d-3p 和 miR-106d-5p 调节 p38/MAPK 信号通路抑制卵巢癌的增殖。

3.4 PI3K/AKT 信号通路 PI3K/AKT 通路失调在高级别浆液性卵巢癌中很常见,在调节细胞膜信号转导、细胞增殖、细胞凋亡、代谢和血管生成等生物过程中起着重要作用。肿瘤抑制因子磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tension homolog, PTEN)是一种具有蛋白质和脂质磷酸酶活性的双磷酸酶,在细胞生长和存活中发挥作用,可以通过去磷酸化磷脂酰肌醇 3 磷酸抑制 PI3K/AKT 通路。Zhao W 等^[21]研究发现,miR-552 在转移性和复发性卵巢癌中上调并预示着不良预后,miR-552 可下调卵巢癌细胞中 PTEN 的 mRNA 和蛋白表达,促进卵巢癌的增殖、迁移和侵袭,磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶标(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR)通路的过度激活与肿瘤化疗耐药有关,miR497 的过表达可能通过抑制 mTOR 通路来克服卵巢癌化疗耐药性。但因 miR497 的转录效率低且化学性质不稳定,限制了其临床应用,Li L 等^[22]研究证实联合应用 miR497 和雷公藤甲素通过促进过度激活的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路去磷酸化,促进活性氧产生并上调巨噬细胞从 M2 到 M1 的极化,进一步克服卵巢癌化疗耐药性。miR-150 在卵巢癌组织中的表达下调;较低的 miR-150 水平与卵巢癌患者预后不良相关,miR-150 通过 PI3K/AKT/mTOR 通路发挥抗肿瘤作用^[23]。随着卵巢癌临床治疗中贝伐珠单抗的成功应用,科学家们也在研究可以靶向替代血管生成途径的酪氨酸激酶抑制剂。许多针对 PI3K/AKT/mTOR 通路的治疗方法正在开发或已经在临床研究中。MicroRNA 也已成为 PI3K/AKT/

mTOR 通路的治疗的潜在策略。

3.5 上皮间质转化(EMT) EMT 是指上皮肿瘤细胞失去黏附能力获得间充质细胞迁移侵袭的能力以促进转移的过程,在卵巢癌复发中发挥重要作用。靶向 miR-1301 可通过抑制 NF- κ B 信号通路,抑制人卵巢癌细胞中顺铂耐药细胞的增殖和 EMT 的发展,从而抑制耐药卵巢癌的发生发展^[24],抑制 miR-222-3p 转录可以诱导卵巢癌细胞中的 EMT^[25]。

3.6 凋亡 细胞凋亡可由细胞内信号触发,并与肿瘤发展和治疗耐药性有关。目前大多数临床药物以细胞凋亡为治疗机制。癌细胞凋亡途径的缺陷可导致耐药性并限制治疗效果。Bcl-2 是一种抗凋亡蛋白,Caspase3 是细胞凋亡的关键执行者,随着促凋亡蛋白 Caspase3 水平增加和抗凋亡蛋白 Bcl-2 降低,细胞凋亡水平继续增加。Yao S 等^[26]研究发现,miR-2a 直接靶向抗凋亡基因 Bcl-2,还发现白藜芦醇降低了卵巢癌细胞中 Bcl-2 的表达,表明白藜芦醇通过 miR-34a/Bcl-2 轴对卵巢癌细胞发挥抗癌作用。miR-489 也被证明通过下调 AKT3 增强细胞凋亡、减少细胞增殖并克服卵巢癌顺铂耐药性。X-连锁凋亡蛋白抑制基因(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)是一种强大的细胞凋亡抑制因子,最近被证实是一种抑癌基因。MicroRNA-489 可以通过直接结合 XIAP 并调节 PI3K/AKT 信号通路和 EMT 来抑制卵巢癌的生物学进展^[27]。miR-489 可能作为未来卵巢癌治疗的有前途的生物标志物。

3.7 自噬 自噬在致癌中的作用取决于环境。作为早期癌变中的肿瘤抑制机制,自噬可抑制炎症并促进基因组稳定性。此外,自噬相关基因的破坏会加速动物的肿瘤发生。在癌症治疗中,面对癌症治疗的毒性,癌细胞中的适应性自噬可以维持肿瘤的生长和存活。因此,抑制自噬可能使癌细胞对化疗药物敏感。调节自噬可能是治疗卵巢癌的一种有前途的策略。miRNAs 已被证明可以诱导细胞保护性自噬以促进卵巢癌进展。例如,miR-1251-5p 在人类卵巢癌细胞系和组织中随着癌症的进展和分期而显著上调,miR-1251-5p 的过表达促进细胞增殖和细胞周期进程。微管蛋白结合辅因子之一 TBCC 被鉴定为 miR-1251-5p 的靶标,与细胞周期和自噬呈负相关,miR-1251-5p 作为癌基因通过抑制 TBCC 表达触发细胞增殖和自噬^[28]。因此,靶向 miR-1251-5p/TBCC 轴可能用于卵巢癌治疗。最近的研究证明 miR-20a-

5p 抑制顺铂耐药卵巢癌的恶性进展和自噬^[29], miR-20a-5p 可能作为卵巢癌化疗的预后标志物。此外,miR-29c-3p 也可以抑制卵巢癌自噬,成为克服卵巢癌顺铂耐药性的新靶点^[30]。

4 miRNAs 在卵巢癌化疗耐药性中的潜在作用

miRNA 与卵巢癌的化疗耐药性有关。例如, miR-133a 在顺铂耐药卵巢癌细胞系中表达水平较低,miR-133a 的过表达使卵巢癌细胞对顺铂敏感^[31]。另外,尽管贝伐珠单抗在卵巢癌治疗中起着关键作用,但在临床环境中经常观察到贝伐珠单抗耐药性,Yagi T 等^[32]研究发现,抗血管内皮生长因子 A 抗体的持续给药下调 miR-1-143p 表达激活了卵巢癌中的另一种血管生成途径,使卵巢癌获得了贝伐珠单抗耐药性。未来对 miR-1-143p 的替代治疗或许可以成为贝伐珠单抗耐药患者的选择。PARP 抑制剂被批准用于治疗卵巢癌,一个关键的挑战是确定与 PARP 抑制剂耐药性相关的因素,Bustos MA 等证实 MiR-181a 下调干扰素基因刺激因子介导卵巢癌的 PARP 抑制剂耐药性^[33]。靶向此类 miRNA 的治疗可能会使肿瘤对化疗重新敏感。

5 miRNAs 在卵巢癌治疗中的研究进展

MiRNAs 是基因表达的重要调节因子,影响着大量细胞过程,包括增殖、分化和细胞凋亡。因此,miRNA 为治疗干预提供了一种有前途的途径,研究表明,miRNA 可以与免疫疗法、放疗和化疗联合用于癌症治疗。目前应用 miRNA 治疗卵巢癌的临床试验已被证明是成功的。一些 miRNA 在卵巢癌中下调充当着肿瘤抑制因子,恢复它们的表达可以抑制肿瘤生长。例如:Let-7 在卵巢癌中经常下调,合成的 Let-7 模拟物已被开发出来以恢复其功能,从而抑制卵巢癌细胞增殖^[34]。Zeng J 等^[35]证实 miR-125a-5p 通过抑制 LIN28 同源物抑制卵巢癌的增殖和转移。Liu LJ 等^[36]研究发现 miR-10a-5p 靶向 HOXA1 基因,抑制了卵巢癌细胞的活力、集落形成、迁移能力和侵袭性。此外,研究发现 miR-146a 通过减少 NF- κ B 信号传导和趋化因子配体 1 的产生,减少中性粒细胞浸润到肿瘤中,并使 CD8⁺T 细胞增加,从而抑制体内卵巢肿瘤的生长^[37],这说明 miR-146a 发挥着恢复卵巢癌微环境中的正常肿瘤免疫。一些 miRNA 在卵巢癌中过表达,有助于肿瘤发生。这些“致癌的 miRNA”可以被靶向沉默。例如,miR-21 在卵巢癌中上调,并且靶向重要的肿瘤抑制因子,如 PTEN、STAT3。目前已经探索了靶向 miR-21 的锁定核酸来

抑制其功能^[38]。

在各种策略中,反义寡核苷酸被认为是靶向 miRNA 的最先进方法。这些寡核苷酸的特定基团直接靶向 miRNA,导致其与靶 mRNA 的结合受到抑制^[39],尽管涉及脂质体递送的基因治疗方法已经显示出令人鼓舞的结果,但同样重要的是要认识到伴随的挑战和局限性。例如,miRNA 由于其扩张的细胞效应而容易受到脱靶效应的影响,可能导致效率低下和不必要的副作用^[40]。可能需要进一步研究 miRNA 的活性靶向和配体靶向脂质体,以增强特异性并减轻脱靶效应。有必要在不断发展的药物基因组学领域进行进一步研究,例如 lncRNA 通过介导染色质重塑和海绵化多种 miRNA 以多种方式参与基因表达的调节^[41]。

6 总结

miRNA 是一种调节分子,其特征在于其稳定性和抗酶裂解的能力。miRNA 在卵巢癌中的临床应用很有前景,特别是在预后和监测方面。miRNA 通过调节许多生物过程来调节卵巢癌的起始、进展和化疗耐药,包括 EMT、细胞凋亡、自噬和血管生成。化疗耐药是卵巢癌患者预后不良的主要原因,miRNA 参与调控包括 PI3K/AKT 信号通路、MAPK 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路、JAK/STAT 通路、NF- κ B 信号通路在内的当前热点耐药及肿瘤微环境相关通路。miRNAs 分析对于卵巢癌早期筛查、靶向治疗、耐药监测、预后改善至关重要。此外,许多抑制基因 miRNA 和抗肿瘤药物已被用作卵巢癌的治疗干预措施。应强调机制研究与临床试验相结合的优势,实现 miRNA 在卵巢癌治疗中的价值。针对许多肿瘤促进 miRNA 和抗肿瘤 miRNA 的治疗干预措施有待进一步研究。

参考文献:

- [1]Armstrong DK,Alvarez RD,Backes FJ,et al.NCCN Guidelines Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022 [J].Journal of the National Comprehensive Cancer Network,2022,20(9):972-980.
- [2]Mancari R,Cuttillo G,Bruno V,et al.Development of new medical treatment for epithelial ovarian cancer recurrence [J].Gland Surgery,2020,9(4):1149-1163.
- [3]Kuroki L,Guntupalli SR.Treatment of epithelial ovarian cancer[J].BMJ (Clinical research ed),2020,371:m3773.
- [4]Ghafouri-Fard S,Shoorei H,Taheri M.miRNA profile in ovarian cancer [J].Experimental and Molecular Pathology, 2020,113:104381.
- [5]Zhao H,Feng L,Cheng R,et al.miR-29c-3p acts as a tumor

promoter by regulating β -catenin signaling through suppressing DNMT3A, TET1 and HBP1 in ovarian carcinoma [J]. Cellular signalling, 2024, 113: 110936.

[6] Tan S, Yu H, Zhang Z, et al. Hypoxic tumour-derived exosomal miR-1225-5p regulates M2 macrophage polarisation via toll-like receptor 2 to promote ovarian cancer progress [J]. Autoimmunity, 2023, 56(1): 2281226.

[7] Liu L, Ning Y, Yi J, et al. miR-6089/MYH9/ β -catenin/c-Jun negative feedback loop inhibits ovarian cancer carcinogenesis and progression [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy Biomedecine & Pharmacotherapie, 2020, 125: 109865.

[8] Wu X, Zhong Y, Zhang H, et al. MiR-5590-3p inhibits the proliferation and invasion of ovarian cancer cells through mediating the Wnt/ β -catenin signaling pathway by targeting TNIK [J]. Histology and Histopathology, 2024, 39(3): 345-355.

[9] Ling L, Wen Y, Chen H, et al. miR-134-3p driven by anisomycin impairs ovarian cancer stem cell activity through inhibiting GPR137 expression [J]. Journal of Cancer, 2023, 14(18): 3404-3015.

[10] Zeng S, Liu S, Feng J, et al. MicroRNA-32 promotes ovarian cancer cell proliferation and motility by targeting SMG1 [J]. Oncology Letters, 2020, 20(1): 733-741.

[11] Garrido MP, Torres I, Avila A, et al. NGF/TRKA Decrease miR-145-5p Levels in Epithelial Ovarian Cancer Cells [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7657.

[12] Zheng Q, Dai X, Fang W, et al. Overexpression of microRNA-367 inhibits angiogenesis in ovarian cancer by downregulating the expression of LPA1 [J]. Cancer Cell International, 2020, 20: 476.

[13] Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1): 402.

[14] 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]. Journal of Cell Communication and Signaling, 2020, 14(2): 233-244.

[15] Park GB, Kim D. MicroRNA-503-5p Inhibits the CD97-Mediated JAK2/STAT3 Pathway in Metastatic or Paclitaxel-Resistant Ovarian Cancer Cells [J]. Neoplasia, 2019, 21(2): 206-215.

[16] Zhang F, Luo BH, Wu QH, et al. LncRNA HCG18 upregulates TRAF4/TRAF5 to facilitate proliferation, migration and EMT of epithelial ovarian cancer by targeting miR-29a/b [J]. Molecular Medicine, 2022, 28(1): 2.

[17] Kamdar RD, Harrington BS, Attar E, et al. NF- κ B Signaling

Modulates miR-452-5p and miR-335-5p Expression to Functionally Decrease Epithelial Ovarian Cancer Progression in Tumor-Initiating Cells [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(9): 7826.

[18] Ma H, Qi G, Han F, et al. HMGB3 promotes the malignant phenotypes and stemness of epithelial ovarian cancer through the MAPK/ERK signaling pathway [J]. Cell Communication and Signaling, 2023, 21(1): 144.

[19] Jia Y, Li J, Wang J, et al. Study on the Function and Mechanism of miR-585-3p Inhibiting the Progression of Ovarian Cancer Cells by Targeting FSCN1 to Block the MAPK Signaling Pathway [J]. Analytical Cellular Pathology, 2022, 2022: 1732365.

[20] Fu Z, Ding C, Gong W, et al. ncRNAs mediated RPS6KA2 inhibits ovarian cancer proliferation via p38/MAPK signaling pathway [J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1028301.

[21] Zhao W, Han T, Li B, et al. miR-552 promotes ovarian cancer progression by regulating PTEN pathway [J]. Journal of Ovarian Research, 2019, 12(1): 121.

[22] Li L, He D, Guo Q, et al. Exosome-liposome hybrid nanoparticle codelivery of TP and miR497 conspicuously overcomes chemoresistant ovarian cancer [J]. Journal of Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 50.

[23] Zhang Q, Zhou X, Wan M, et al. FoxP3-miR-150-5p/3p suppresses ovarian tumorigenesis via an IGF1R/IRS1 pathway feedback loop [J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(3): 275.

[24] Yu JL, Gao X. MicroRNA 1301 inhibits cisplatin resistance in human ovarian cancer cells by regulating EMT and autophagy [J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(4): 1688-1696.

[25] Fan L, Lei H, Zhang S, et al. Non-canonical signaling pathway of SNAI2 induces EMT in ovarian cancer cells by suppressing miR-222-3p transcription and upregulating PDCD10 [J]. Theranostics, 2020, 10(13): 5895-5913.

[26] Yao S, Gao M, Wang Z, et al. Upregulation of MicroRNA-34a Sensitizes Ovarian Cancer Cells to Resveratrol by Targeting Bcl-2 [J]. Yonsei Medical Journal, 2021, 62(8): 691-701.

[27] Jiang HW, Li L, Jiang P, et al. MicroRNA-489 targets XIAP to inhibit the biological progression of ovarian cancer via regulating PI3K/Akt signaling pathway and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(8): 4113-4122.

[28] Shao Y, Liu X, Meng J, et al. MicroRNA-1251-5p Promotes Carcinogenesis and Autophagy via Targeting the Tumor Suppressor TBCC in Ovarian Cancer Cells [J]. Molecular Therapy, 2019, 27(9): 1653-1664.

[29] Li H, Lei Y, Li S, et al. MicroRNA-20a-5p inhibits the au-

tophagy and cisplatin resistance in ovarian cancer via regulating DNMT3B-mediated DNA methylation of RBP1[J]. Reproductive Toxicology, 2022, 109: 93–100.

[30] Hu Z, Cai M, Zhang Y, et al. miR-29c-3p inhibits autophagy and cisplatin resistance in ovarian cancer by regulating FOXF1/ATG14 pathway[J]. Cell Cycle, 2020, 19(2): 193–206.

[31] Zhou Y, Wang C, Ding J, et al. miR-133a targets YES1 to reduce cisplatin resistance in ovarian cancer by regulating cell autophagy[J]. Cancer Cell International, 2022, 22(1): 15.

[32] Yagi T, Sawada K, Miyamoto M, et al. Continuous Administration of Anti-VEGFA Antibody Upregulates PAI-1 Secretion from Ovarian Cancer Cells via miR-143-3p Downregulation[J]. Molecular Cancer Research, 2023, 21(10): 1093–1106.

[33] Bustos MA, Yokoe T, Shoji Y, et al. miR-181a targets STING to drive PARP inhibitor resistance in BRCA-mutated triple-negative breast cancer and ovarian cancer [J]. Cell & Bioscience, 2023, 13(1): 200.

[34] Suzuki H, Yokoi A, Uno K, et al. Small Extracellular Vesicles from adipose-derived stem cells suppress cell proliferation by delivering the let-7 family of microRNAs in ovarian cancer[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2023, 680: 211–219.

[35] Zeng J, Li YK, Quan FF, et al. Propofol induced miR-125a-5p inhibits the proliferation and metastasis of ovarian cancer by suppressing LIN28B[J]. Molecular Medicine Reports, 2020, 22(2): 1507–1517.

[36] Liu LJ, Sun XY, Yang CX, et al. miR-10a-5p restrains the aggressive phenotypes of ovarian cancer cells by inhibiting HOXA1[J]. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2021, 37(4): 276–285.

[37] Chen R, Coleborn E, Bhavsar C, et al. miR-146a inhibits ovarian tumor growth in vivo via targeting immunosuppressive neutrophils and enhancing CD8⁺ T cell infiltration [J]. Molecular Therapy Oncolytics, 2023, 31: 100725.

[38] Javanmardi S, Abolmaali SS, Mehrabanpour MJ, et al. PEGylated nanohydrogels delivering anti-MicroRNA-21 suppress ovarian tumor-associated angiogenesis in matrigel and chicken chorioallantoic membrane models[J]. BioImpacts, 2022, 12(5): 449–461.

[39] Saiyed AN, Vasavada AR, Johar SRK. Recent trends in miRNA therapeutics and the application of plant miRNA for prevention and treatment of human diseases [J]. Future Journal of Pharmaceutical Sciences, 2022, 8(1): 24.

[40] Meng Z, Lu M. RNA Interference-Induced Innate Immunity, Off-Target Effect, or Immune Adjuvant? [J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 331.

[41] Tang L, Bo H. The significance of studying functional lncRNA in mouse spermatogenesis [J]. Epigenomics, 2022, 14(7): 365–368.

收稿日期: 2024-01-29; 修回日期: 2024-02-29

编辑/成森