

上皮性卵巢癌化学治疗的研究

何静

(四川省肿瘤医院/四川省癌症防治中心/电子科技大学医学院附属肿瘤医院妇科肿瘤中心, 四川 成都 610041)

摘要:卵巢癌是中青年女性中第二大高发恶性肿瘤,超过 2/3 的患者被诊断时即为卵巢癌晚期,90% 以上的卵巢恶性肿瘤来源于上皮性卵巢癌(EOC)。晚期 EOC 的初始标准化治疗是最大限度的肿瘤细胞减灭术及术后顺铂和紫杉醇为主的联合化疗方案。如何正确认识及防治 EOC,以提高患者治疗效果和降低化学治疗药物的耐药性是当前临床上亟待解决的问题。本文从 EOC 的流行病学及发病因素、分子机制及化学治疗三个方面进行论述,为临床上治疗 EOC 提供理论依据。

关键词:上皮性卵巢癌;恶性肿瘤;分子机制;化学治疗;耐药性

中图分类号:R737.31

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.18.009

文章编号:1006-1959(2019)18-0024-05

Chemotherapy of Epithelial Ovarian Cancer

HE Jing

(Sichuan Cancer Hospital/Sichuan Cancer Prevention Center/Gynecological Oncology Center, Affiliated Tumor Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China)

Abstract: Ovarian cancer is the second most common malignant tumor among young and middle-aged women. More than two-thirds of patients are diagnosed with advanced ovarian cancer, and more than 90% of ovarian malignancies are derived from epithelial ovarian cancer (EOC). The initial standardized treatment of advanced EOC is maximal cytoreductive surgery and postoperative cisplatin and paclitaxel-based combination chemotherapy. How to correctly understand and prevent EOC to improve the treatment effect of patients and reduce the drug resistance of chemotherapeutic drugs is a problem that needs to be solved urgently in clinical practice. This article discusses the epidemiology and pathogenesis factors, molecular mechanism and chemotherapy of EOC, and provides theoretical basis for clinical treatment of EOC.

Key words: Epithelial ovarian cancer; Malignant neoplasms; Molecular mechanism; Chemotherapy; Drug resistance

卵巢癌(ovarian cancer)是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,每年新发病例约 13.15 万,占全球卵巢癌病例的 28% 以上,发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌^[1]。卵巢恶性肿瘤中以上皮癌最多见,其次是恶性生殖细胞肿瘤,其中上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)死亡率占各类妇科肿瘤的首位,严重威胁女性生命健康^[2]。因此,如何正确认识及防治 EOC,以提高患者早期诊断和治疗效果是当前临床上亟待解决的问题。本文从 EOC 的流行病学及发病因素、分子机制及化学治疗三方面作一综述,为临床上早期诊断和防治 EOC 提供理论依据。

1 EOC 的流行病学及发病因素

卵巢癌是尤其是 EOC 是女性生殖道中最致命的癌症。据统计,2018 年美国新增病例约 22000 例,死亡人数约 14000 人;欧洲新增卵巢癌病例中 65538 例,其中 42704 人死亡^[3]。EOC 分为高级浆膜癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌、粘液癌和低度恶性浆膜癌,这些组织类型显示不同的形态、病因和生物学行为。大多数 EOC 患者确诊时就出现晚期表现,转移至上腹部或淋巴结(III 期),或转移到腹部以外的区域,或血源性扩散到肝脏或脾脏(IV 期),其临床症状主要表现为非特异性,如腹痛、腹胀和早期饱腹感。Lu TP 等^[4]通过多变量 Cox 风险回归结果显示,预测模型($HR: 0.644, 95\% CI: 0.436-0.952, P=0.027$)

和残余肿瘤大小 $<1\text{ cm}$ ($HR: 0.312, 95\% CI: 0.170-0.573, P<0.001$)是 EOC 复发和死亡的重要因素。初桂伟等^[5]研究表明,浆液性肿瘤、临床分期 III~IV 期、低分化、腹水肿瘤细胞阳性、术后残留 $>1\text{ cm}$ 及未清扫淋巴结均为 EOC 复发的危险因素。鉴于 EOC 的高发病率和死亡率,明确其发病机制及相关肿瘤标记物,为临床上化学治疗提供靶点是研究的热点。

2 EOC 的分子机制

2.1 SMYD3 SMYD3 (含 set 和 mynd 结构域蛋白 3)是一种新的组蛋白赖氨酸甲基转移酶,在大肠癌、肝癌、乳腺癌等不同类型的肿瘤中表达增加^[6,7]。研究表明,SMYD3 有助于肿瘤的发生、增殖和转移,并参与染色质功能、表观遗传学和细胞信号传导过程^[8]。SMYD3 基因启动子区串联重复序列(VNTR)的多态性类型与卵巢癌的发生风险相关,是卵巢癌细胞生长所必需的致癌基因^[9,10]。Zhang L 等^[11]研究发现,SMYD3 可提高 EOC 细胞的迁移能力,体内 EOC 转移模型的结果进一步证实 SMYD3 过度表达促进了 EOC 进展,可能与 SMYD3 降低了 p53 蛋白的稳定性、诱导上皮间充质转化(emt)有关,并证实了 p53 的 lysines381、382、386 是 SMYD3 泛素化改性 p53 的关键位点。因此,SMYD3 可能是抑制 EOC 细胞增殖和转移的潜在靶点。

2.2 NF- κ B/Mortalin Mortalin(grp75/hspa9)是 HSP70 家族的线粒体分子伴侣蛋白,参与许多细胞蛋白质折叠和运输、维护线粒体稳定状态、物质合成、细胞

作者简介:何静(1980.10-),女,重庆人,硕士,主治医师,主要从事妇科肿瘤的研究工作

凋亡老化等信号通路^[12]。研究发现, *Mortalin* 在大多数恶性肿瘤, 如乳腺癌、肝癌、肺癌和胃癌中存在过度表达, 可促进肿瘤细胞迁移^[13-15]。Oncomine 肿瘤数据库、癌细胞系百科全书 (CCLE) 分析和免疫组化染色的数据表明浆膜性卵巢癌高表达 *Mortalin*, 通过 *Wnt/β-Catenin* 信号通路促进癌细胞增殖和上皮间质细胞转化, 与高等级组织学分级、总体生存率恶化相关^[16]。另有研究表明^[17], *Mortalin* 通过 *p38/MAPK*、*PI3K/AKT* 及 *MAPK/ERK* 等多种信号途径影响卵巢癌细胞的增殖、迁移和药物敏感性。*NF-κB* 是与基因启动子区域结合调节转录的蛋白质, 与 *Mortalin* 启动子结合, 通过调节 *Mortalin* 促进卵巢癌细胞增殖和迁移^[18]。高水平表达的 *Mortalin* 可能是血清卵巢癌预后指标和生物标志物的候选之一。

2.3 MED12 RNA 聚合酶 II 转录介质亚基 12 (RNA polymerase II transcriptional mediator subunit 12, MED12) 是肿瘤休眠的重要调节分子, *MED12* 突变常发生在子宫平滑肌瘤、乳腺纤维上皮瘤和前列腺癌中^[19-21]。在 EOC 患者样本中, *MED12* 的表达与表皮生长因子受体的表达呈正相关; 化疗耐药患者的 *MED12* 水平低于反应性患者, 表明 *MED12* 通过调节表皮生长因子受体的表达而调控 EOC 细胞的休眠^[22]。*MED12* 对 EOC 患者组织学分级、总体生存率等的影响需进一步的研究证实, 以作为血清卵巢癌预后指标和生物标志物。

2.4 NR2F6 核孤儿受体 NR2F6 是一种新型的抗肿瘤反应的调节蛋白, 可抑制与人类癌症相关的小鼠移植和自发肿瘤, 同时直接抑制与肿瘤细胞排斥相关的 T 效应细胞 (如 *IL-2*、*IFN* 和 *TNFα*) 关键细胞因子的基因转录^[23]。与正常卵巢表面上皮细胞相比, 卵巢癌上皮细胞 *NR2F6* 表达明显上调, 与总体生存率恶化显著相关^[24]。同时, 过度表达的 *NR2F6* 通过与 *DDA1* 启动子结合激活 *DDA1* 转录, 导致 *SKOV3* 和 *A2780* 细胞株 *DDA1* mRNA 和蛋白质水平表达显著上调, *DDA1* 高表达与较短的无复发生存率相关, 这表明 *NR2F6* 和 *DDA1* 在卵巢癌中共同上调。*Li H* 等^[25] 研究表明, 耐化疗 EOC 组织中 *NR2F6* 的表达显著上调, 其表达与总生存率相关, *NR2F6* 维持激活 *Notch3* 信号传导, 导致 EOC 细胞的化疗耐药性。

2.5 HAUS6、KANS1 和 PRC1 *Gusev A* 等^[26] 对高等级浆液性 EOC 的基因表达和剪接结合进行全转录组关联研究及全基因组关联研究, 明确了 5 个转录组相关研究的重要基因, 其中 7 个仅在连接水平, 如 *Lrrc46* 在 19q21.32、*chmp4c* 在 8q21、以及 *prc1* 在 15q26。高等级浆液性 EOC 细胞系的功能筛选发现了 *HAUS6*、*KANS1* 和 *PRC1* 三个易感基因。有研究

表明^[26], 有丝分裂纺锤体中的 *HAUS6* 水平随 *Samp1* 的耗尽而降低, 并参与了 γ -微管蛋白向有丝分裂纺锤体的募集, 提示 *HAUS6* 可能是肿瘤细胞分裂增殖调控的靶点。基因融合在某些癌症中起着关键作用, RNA 测序筛选数据分析表明 *CRHR1-KANS1* 是 EOC 最常见的融合, 在宫颈癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌和淋巴瘤中均被发现 (占所有肿瘤的 2.7%)^[27]。与正常细胞相比, 肺癌细胞系的微管相关蛋白 *PRC1* (细胞因子作用 1 所需的蛋白) 过度表达, 在细胞因子作用的中心及纺锤体中的反平行微管组织中起着关键作用, 与肺腺癌患者预后不良相关^[28]。

3 EOC 的化学治疗

晚期 EOC 的初始标准化治疗是最大限度的肿瘤细胞减灭术及术后顺铂和紫杉醇为主的联合化疗方案。肿瘤细胞减灭术的目的是尽可能去除肿块, 而肿瘤细胞减灭术后残余肿瘤是否存在是卵巢癌患者最重要的临床预后因素之一。与存在残留肿瘤组织的患者相比, 无残余肿瘤的患者预后较好^[29]。原发性癌细胞减少后, III 期 EOC 患者通常接受辅助化疗, 包括 DNA 间链交联诱导剂 (如铂类药物) 或 DNA 双链断裂诱导剂, 在大多数患者中可诱导临床完全缓解 (生理正常检查、计算机断层扫描和 *CA125* 水平)。但大多数患者对治疗未能保持持久反应, 其原因与耐药性有关, 导致总体生存率降低。

3.1 抗 EpCAM 抗体结合腺病毒载体 腺相关病毒 (AAV) 具有长期表达能力、无免疫原性和致病性, 是一种有前途的 siRNA 系统传递载体。然而, 其广泛的宿主倾向和缺乏组织特异性限制了癌症治疗等临床应用。因此, 将 AAV 载体的天然向性定向到独特的细胞表面抗原是体内 RNAi 癌症靶向治疗的要求^[30]。利用上皮细胞粘附分子 (EpCAM) 在特定癌症类型中的过度表达特性, 通过链霉亲和生物素桥构建抗 EpCAM 抗体结合的 AAV 血清 2 型 (AAV2) 载体降低 EpCAM 在大多数胃肠道肿瘤和生殖泌尿道癌中的高度表达^[31]。有研究发现^[32], 静脉注射抗 EpCAM 抗体结合腺病毒载体后, 在 EpCAM 阳性荷瘤小鼠中显示出显著的肿瘤特异性积累; 此外, 携带表达 shRNA 的转基因基因对抗 EGFR 时, 注射抗 EpCAM 抗体结合腺病毒载体可诱导肿瘤中 EGFR 表达的下调, 从而抑制肿瘤生长。这种体内抗肿瘤作用代表了定向性修饰的 AAV2 载体的感染效率提高和 EGFR shRNA 在肿瘤组织中的长时间表达, 体内对卵巢癌的发挥再定位及抗肿瘤作用。

3.2 HMGB3 与顺铂的耐药性 染色质相关的高迁移率族盒 3 (HMGB3) 蛋白与卵巢癌的发病机制和预后有关, 且在癌细胞中的表达经常上调, 使其成为干预

治疗的潜在选择性靶点^[33]。Mukherjee A 等^[34]通过靶向去除 HMGB3 蛋白,导致 ATR 和 CHK1 激酶的转录下调,从而减弱了 ATR/CHK1/P-CHK1 DNA 损伤信号通路,增加了顺铂治疗后耐顺铂 A2780/CP70 细胞的凋亡,在顺铂耐药卵巢癌细胞中恢复顺铂敏感性。此外, HMGB3 基因沉默增强了对顺铂和紫杉醇的敏感性,降低了对奥沙利铂的敏感性^[35]。因此, HMGB3 蛋白的靶向抑制剂可能是降低 EOC 癌细胞的蛋白表达并增强顺铂和紫杉醇敏感性的潜在研究方向,改善患者总体生存率和无复发生存率。

3.3 MicroRNA 与顺铂的耐药性 越来越多的证据表明, MicroRNA 与化疗敏感性有关。Wang Y 等^[36]研究发现,与顺铂敏感细胞相比,顺铂耐药的 EOC 细胞高表达 let-7 家族成员的 mir-98-5p, 直接靶向 DICER1 的 3'-UTR 可抑制其表达。此外, mir-152 的异位表达通过靶向同源重组中的核心成员 RAD51, 在体内外逆转了顺铂抵抗, 提示 mir-98-5p/dicer1/mir-152 通路在调节 EOC 细胞顺铂抵抗中具有重要作用。Jin Y 等^[37]研究表明, miR-210-3p 通过靶向结合 E2F 转录因子 3 而增强顺铂的敏感性, 导致卵巢癌细胞的增殖抑制。在顺铂存在下, 上调 mir-200b 和 mir-200c 可促进 EOC 细胞死亡; mir-200b 和 mir-200c 通过靶向 DNA 甲基转移酶(DNMTs)逆转了顺铂耐药性(直接靶向 DNMT3a/DNMT3b, 通过特异性蛋白 1 间接靶向 DNMT1), 表明 mir-200b-和 mir-200c-介导的 DNMTs 下调可通过增加癌细胞的敏感性提高化疗效果, 可能对卵巢癌治疗产生影响^[38]。

3.4 RBMS3 与顺铂的耐药性 EOC 中红细胞介素 3 (RBMS3) 的低表达与患者总体生存率和无复发生存率相关。RBMS3 的基因敲除后, EOC 细胞对顺铂等化疗药物的抵抗性增强, 而 RBMS3 表达恢复则降低了 EOC 细胞的体内外抗化疗能力。RBMS3 通过直接与多个负性调节因子如 dk3、axin1、bach1 和 nfat5 稳定结合, 降低 mir-126-5p 介导的竞争性抑制, 从而抑制 β -连环蛋白/cbp 信号传导, 表明 RBMS3 基因沉默有助于抗化疗, PRI-724 可能是 EOC RBMS3 缺失患者的一种潜在的治疗靶点^[39]。

3.5 雄激素受体与紫杉醇耐药性 雄激素受体(AR)参与了 EOC 细胞的增殖。Chung WM 等^[40]采用 AR 降解增强剂(ASC-J9)检测紫杉醇相关和紫杉醇抵抗的细胞毒性, 结果发现 AR/芳基羟受体(AHR)介导 ABCG2 的表达, 并导致 EOC 血清学亚型细胞系中紫杉醇细胞毒性/敏感性的改变。紫杉醇激活 AR 的活性并与替代物结合在 abcg2 近端启动子区域, 这种新的 AR 机制解释了 AR 降解是治疗 AR 阳性 EOC 血清学亚型最有效的治疗策略。有研究发现^[41],

FKBP5 与 AR 结合成蛋白复合物, 调节 TXR、FKBP5、AR 蛋白的转录及 Akt 激酶途径, FKBP5/AR 复合物可能通过调节 TXR 基因的表达及 Akt 激酶途径而影响癌细胞对紫杉醇的敏感性, 这表明 AKT/FKBP5/AR 轴被激活的 EOC 患者应避免使用以有丝分裂毒素为基础的化疗。

3.6 CD44 聚 PLGA 纳米颗粒与紫杉醇耐药性 Yeongseon B 等^[42]开发了一种透明质酸标记的聚(d, L-交酯-co-乙交酯)纳米颗粒(HA-PLGA-NP), 将紫杉醇(PTX)和局灶性粘附激酶(FAK)siRNA 作为抗化疗卵巢癌的选择性输送系统; 与 CD44 阴性细胞相比, HA-PLGA-NP 对 CD44 阳性肿瘤细胞的结合效率更高。HA-PLGA (PTX+FAK siRNA)-NP 导致耐药肿瘤细胞的细胞毒性和凋亡增加, 人 EOC HeyA8-MDR 和 SKOV3-TR 模型均可抑制肿瘤细胞的生长。HA-PLGA-NP 作为化疗药物和 siRNA 的有效性和选择性递送系统, 可以克服 EOC 细胞的化疗耐药性。

3.7 BRCA2 突变 EOC 化疗耐药 BRCA2 是同源重组系统的核心组成部分, 约 50%的 HGSOC 存在 DNA 损伤同源重组修复缺陷。与同源重组缺失相关的 BRCA2 突变主要发生于 HGSOC, 包括遗传性即胚系突变(germline)和体细胞突变或散发性(somatic、sporadic)。有研究表明^[43], BRCA2 截短突变是 HGSOC 铂类或多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPi)高敏感性的驱动表型。BRCA2 截短突变与 HGSOC 较好的铂类治疗反应、PFS 和 OS 相关, 而野生型 BRCA2 或 BRCA1 突变与 HGSOC 的治疗预后无关。BRCA2 缺失时, PARP 高表达是 PARPi 靶向治疗 HGSOC 的选择指标^[44]。Ashour M^[45]前瞻性地纳入 104 例 EOC 患者, 分析包括所有翻译的外显子和 BRCA1/2 基因的紧邻内含子区的序列并评估了患者对多种化疗方案的反应, 结果发现 21.15%的患者存在致病性 BRCA1/2 突变, 高达 72%的 BRCA 突变患者在晚期被诊断出来, 高等级血清肿瘤的致病性 BRCA 突变发生率较高。携带致病性 BRCA1/2 突变的患者中位总体生存率和无复发生存率分别为 64.32 个月和 42.43 个月, 而非携带者为 56.63 个月和 22.24 个月。因此, BRCA2 突变与 EOC 化疗耐药密切相关。

3.8 MyD88 表达与 EOC 紫杉醇耐药 有研究表明^[46,47], 有 77%的 EOC 异常表达和活化 MyD88 介导 TLR4/NF- κ B/IL-6 信号通路。该通路是原发性紫杉醇耐药的一个机制, 有 5 种不同组织类型 EOC 表达 MyD88 水平, 分别是 HGSOC(75%)、LGSOC(86%)、透明细胞型(50%)、子宫内膜样型(100%)和黏液性(75%)。EOC 在发生发展过程中劫持或篡夺 MyD88

表达。分子结构表征表明^[46],紫杉醇是一个 TLR4 亲和力和极高的活化性配体,一旦紫杉醇与 TLR4 结合,通过活化 MyD88 促进 NF- κ B 介导的 IL-6 自分泌回路和 VEGF 表达。IL-6 在大多数 EOC 中过度表达,自分泌 IL-6 刺激 IL-6 受体活化,激活 Janus 激酶 2(JAK2),促进信号转导和转录激活子 3(STAT3)的磷酸化和核转位,从而上调刺激细胞增殖、抑制细胞凋亡和促进血管新生的基因,同时也降低了紫杉醇稳定微管蛋白的细胞毒作用^[48]。

4 总结

EOC 是发病率和死亡率均较高的卵巢恶性肿瘤,可能与 NF- κ B/Mortalin、NR2F6 及 HAUS6 等基因上调、MED12 突变和 SYMD3 下调有关。晚期 EOC 的初始标准化治疗是最大限度的肿瘤细胞减灭术及术后顺铂和紫杉醇为主的联合化疗方案。应用抗 EpCAM 抗体结合腺病毒载体、CD44 聚 PLGA 纳米颗粒、HMGB3 和 RBMS3 沉默及调控 MicroRNA 表达是增加 EOC 癌细胞化学治疗敏感性的有效靶点。在具有分子表征的 EOC 分型的靶向治疗的新兴时代,应该对 EOC 分子型别进行分层研究和监测、优化治疗方案和规避化疗耐药给予充分的重视。

参考文献:

- [1]李克敏,宋亮,尹如铁.2017 年第 4 版 NCCN 卵巢癌临床实践指南解读[J].华西医学,2018(4):398-402.
- [2]Colombo N,Sessa C,du Bois A,et al.ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer:pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease[J].Ann Oncol,2019,30(5):672-705.
- [3]Kurman RJ,Carcangiu ML,Herrington CS,et al.WHO classification of tumors of female reproductive organs[J]. Lyon:International Agency for Research on Cancer,2014.
- [4]Lu TP,Kuo KT,Chen CH,et al.Developing a Prognostic Gene Panel of Epithelial Ovarian Cancer Patients by a Machine Learning Model[J].Cancers,2019,11(2):E270.
- [5]初桂伟,赵月,田春燕,等.上皮性卵巢癌术后复发影响因素分析[J].解放军医药杂志,2019(1):30-32.
- [6]Huang L,Xu AM.SET and MYND domain containing protein 3 in cancer [J].American Journal of Translational Research,2017,9(1):1-14.
- [7]Giakountis A,Moulios P,Sarris ME,et al.Smyd3 - associated regulatory pathways in cancer [J].Seminars in Cancer Biology,2017(42):70-80.
- [8]Tsai CH,Chen YJ,Yu CJ,et al.SMYD3 - Mediated H2A.Z.1 Methylation Promotes Cell Cycle and Cancer Proliferation [J].Cancer Research,2016,76(20):6043-6053.
- [9]Liu TT,Xu H,Gao WP,et al.SET and MYND Domain - Containing Protein 3 (SMYD3) Polymorphism as a Risk Factor for Susceptibility and Poor Prognosis in Ovarian Cancer[J].Med Sci Monit,2016(22):5131-5140.
- [10]Peserico A,Germani A,Sanese P,et al.A SMYD3 Small -

Molecule Inhibitor Impairing Cancer Cell Growth [J].Journal of Cellular Physiology,2015,230(10):2447-2460.

- [11]Zhang L,Jin Y,Yang H,et al.SMYD3 promotes epithelial ovarian cancer metastasis by down-regulating p53 protein stability and promoting p53 ubiquitination [J].Carcinogenesis,2019: bgz078.
- [12]Mylonis I,Kourti M,Samiotaki M,et al.Mortalin - mediated and ERK - controlled targeting of HIF - 1 α to mitochondria confers resistance to apoptosis under hypoxia [J].J Cell Sci,2017,130(2):466-479.
- [13]Jin H,ji M,Chen L,et al.The clinicopathological significance of Mortalin overexpression in invasive ductal carcinoma of breast [J].Journal of Experimental&Clinical Cancer Research,2016,35(1):42.
- [14]Sun J,Che SL,Piao JJ,et al.Mortalin overexpression predicts poor prognosis in early stage of non - small cell lung cancer [J].Tumor Biology,2017,39(3):101042831769591.
- [15]Ando K,Okii E,Zhao Y,et al.Mortalin is a prognostic factor of gastric cancer with normal p53 function [J].Gastric Cancer,2013,17(2):255-262.
- [16]Xu M,Jin T,Chen L,et al.Mortalin is a distinct bio - marker and prognostic factor in serous ovarian carcinoma [J].Gene,2019,69(6):63-71.
- [17]Hu Y,Yang L,Yang Y,et al.Oncogenic role of mortalin contributes to ovarian tumorigenesis by activating the MAPK - ERK pathway [J].Journal of Cellular and Molecular Medicine,2016,20(11):2111-2121.
- [18]Li S,Lv M,Qiu S,et al.NF - κ B p65 promotes ovarian cancer cell proliferation and migration via regulating mortalin [J].J Cell Mol Med,2019,23(6):4338-4348.
- [19]M?kinen N,Mehine M,Tolvanen J,et al.MED12,the Mediator Complex Subunit 12 Gene,Is Mutated at High Frequency in Uterine Leiomyomas[J].Science,2011,334(6053):252-255.
- [20]Lim WK,Ong CK,Tan J,et al.Exome sequencing identifies highly recurrent MED12 somatic mutations in breast fibroadenoma[J].Nature Genetics,2014,46(8):877-880.
- [21]Barbieri CE,Baca SC,Lawrence MS,et al.Exome sequencing identifies recurrent SPOP,FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer[J].Nature Genetics,2012,44(6):685-689.
- [22]Luo XL,Deng CC,Su XD,et al.Loss of MED12 Induces Tumor Dormancy in Human Epithelial Ovarian Cancer via Downregulation of EGFR[J].Cancer research,2018,78(13):3532-3543.
- [23]Klepsch V,Hermann-Kleiter N.Beyond CTLA-4 and PD-1:Orphan nuclear receptor NR2F6 as T cell signaling switch and emerging target in cancer immunotherapy [J].Immunology letters,2016(178):31-36.
- [24]Liu J,Li T.DDA1 is induced by NR2F6 in ovarian cancer and predicts poor survival outcome[J].European review for medical and pharmacological sciences,2017,21(6):1206-1213.
- [25]Li H,Zhang W,Niu C,et al.Nuclear orphan receptor NR2F6 confers cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer cells by ac-

- tivating the Notch3 signaling pathway[J].*International Journal of Cancer*,2019,145(7):1921-1934.
- [26]Gusev A,Lawrenson K,Lin X,et al.A transcriptome-wide association study of high-grade serous epithelial ovarian cancer identifies new susceptibility genes and splice variants [J].*Nature Genetics*,2019,51(5):815-823.
- [27]Larsson VJ,Jafferli MH,Vijayaraghavan B,et al.Mitotic spindle assembly and γ -tubulin localisation depend on the integral nuclear membrane protein Samp1 [J].*Journal of Cell Science*,2018,131(8):jcs211664.
- [28]Zhou JX,Yang X,Ning S,et al.Identification of a first cancer predisposition fusion gene specific to the population of European ancestry origin[J].*Oncotarget*,2017,8(31):50594-50607.
- [29]Hanselmann S,Wolter P,Malkmus J.The microtubule-associated protein PRC1 is a potential therapeutic target for lung cancer[J].*Oncotarget*,2018,9(4):4985-4997.
- [30]Landrum LM,Java J,Mathews CA,et al.Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy:a Gynecologic Oncology Group study [J].*Gynecologic Oncology*,2013,130(1):12-18.
- [31]Spizzo G,Fong D,Wurm M,et al.EpCAM expression in primary tumour tissues and metastases:an immunohistochemical analysis[J].*Journal of Clinical Pathology*,2011,64(5):415-420.
- [32]Lee S,Ahn HJ.Anti-EpCAM-conjugated adeno-associated virus serotype 2 for systemic delivery of EGFR shRNA:Its retargeting and antitumor effects on OVCAR3 ovarian cancer in vivo[J].*Acta Biomater*,2019(91):258-269.
- [33]Song N,Liu B,Wu JL,et al.Prognostic value of HMGB3 expression in patients with non-small cell lung cancer [J].*Tumor Biology*,2013,34(5):2599-2603.
- [34]Mukherjee A,Huynh V,Gaines K,et al.Targeting the High Mobility Group Box 3 protein sensitizes chemoresistant ovarian cancer cells to cisplatin[J].*Cancer Res*,2019,79(13):3185-3191.
- [35]Guo S,Wang Y,Gao Y,et al.Knockdown of High Mobility Group-Box 3 (HMGB3) Expression Inhibits Proliferation,Reduces Migration,and Affects Chemosensitivity in Gastric Cancer Cells[J].*Medical Science Monitor*,2016(22):3951-3960.
- [36]Wang Y,Bao W,Liu Y,et al.miR-98-5p contributes to cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer by suppressing miR-152 biogenesis via targeting Dicer1 [J].*Cell Death Dis*,2018,9(5):447.
- [37]Jin Y,Wei J,Xu S,et al.miR 210 3p regulates cell growth and affects cisplatin sensitivity in human ovarian cancer cells via targeting E2F3[J].*Molecular Medicine Reports*,2019.
- [38]Liu J,Zhang X,Huang Y,et al.miR-200b and miR-200c co-contribute to the cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells by targeting DNA methyltransferases [J].*Oncology Letters*,2019,17(2):1453-1460.
- [39]Wu G,Cao L,Zhu J,et al.Loss of RBMS3 Confers Platinum Resistance in Epithelial Ovarian Cancer via Activation of miR-126-5p/ β -catenin/CBP signaling [J].*Clin Cancer Research*,2019,25(3):1022-1035.
- [40]Chung WM,Ho YP,Chang WC,et al.Increase Paclitaxel Sensitivity to Better Suppress Serous Epithelial Ovarian Cancer via Ablating Androgen Receptor/Aryl Hydrocarbon Receptor-ABCG2 Axis[J].*Cancer (Basel)*,2019,11(4):E463.
- [41]Sun NK,Huang SL,Chang PY,et al.Transcriptomic profiling of taxol-resistant ovarian cancer cells identifies FKBP5 and the androgen receptor as critical markers of chemotherapeutic response[J].*Oncotarget*,2014,5(23):11939-11956.
- [42]Yeongseon B,Jeong-Won L, Soo CW, et al.CD44-targeted PLGA nanoparticles incorporating paclitaxel and FAK siRNA overcome chemoresistance in epithelial ovarian cancer[J].*Cancer Research*,2018,78(21):6247-6256.
- [43]Rebeck TR,Mitra N,Wan F,et al.Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer[J].*JAMA*,2015,313(13):1347-1361.
- [44]The Cancer Genome Atlas Research Network.Integrated genomic analysis of ovarian cancer [J].*Nature*,2011,474(7353):609-615.
- [45]Ashour M.Frequency of germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in ovarian cancer patients and their effect on treatment outcome[J].*Cancer Management and Research*,2019(11):6275-6284.
- [46]张国楠,黄建鸣.卵巢上皮癌分子分型和化疗耐药的再认识[J].*中国妇产科临床杂志*,2017,18(6):481-483.
- [47]Huang JM,Zhang GN,Yu S,et al.Atractylenolide-I sensitizes human ovarian cancer cells to paclitaxel by blocking activation of TLR4/MyD88-dependent Pathway[J].*Scientific Reports*,2014(4):3840.
- [48]Szajnik M,Szczepanski MJ,Czystowska M,et al.TLR4 signaling induced by lipopolysaccharide or paclitaxel regulates tumor-survival and chemoresistance in ovarian cancer [J].*Oncogene*,2009,28(49):4353-4363.

收稿日期:2019-5-27;修回日期:2019-6-9

编辑/杜帆