

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.22.020

上皮性卵巢癌组织 miR-338-3p、miR-1294 的表达及临床意义*

徐蕾蕾¹ 华 馥¹ 李长华¹ 周树林² 徐 童³

(1 南京医科大学附属淮安第一医院妇科 江苏 淮安 223001; 2 南京医科大学第一附属医院妇科 江苏 南京 210029;

3 淮安市肿瘤医院影像科 江苏 淮安 223200)

摘要 目的:探讨上皮性卵巢癌组织中微小 RNA(miR)-338-3p、miR-1294 表达与患者临床病理参数的关系,并分析其表达对上皮性卵巢癌预后的影响。**方法:**收集 2010 年 6 月~2015 年 6 月我院行手术治疗的上皮性卵巢癌患者的石蜡组织样本(癌组织和癌旁正常组织),实时荧光定量 PCR(RT-PCR)技术检测组织样本中 miR-338-3p、miR-1294 的表达情况;分析癌组织中 miR-338-3p、miR-1294 表达与患者临床病理参数的关系;Kaplan-Meier 生存曲线分析 miR-338-3p、miR-1294 表达与患者预后的关系;Cox 回归模型分析上皮性卵巢癌患者的预后影响因素。**结果:**与癌旁正常组织相比,上皮性卵巢癌组织中 miR-338-3p、miR-1294 表达均降低(均 $P<0.05$);miR-338-3p 表达与组织学分级、淋巴结转移、FIGO 分期相关(均 $P<0.05$);miR-1294 表达与肿瘤直径、淋巴结转移、FIGO 分期相关(均 $P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,miR-338-3p 低表达组患者、miR-1294 低表达组患者的预后较差(均 $P<0.05$)。Cox 回归模型分析结果显示,淋巴结转移、较高 FIGO 分期、miR-338-3p 低表达、miR-1294 低表达是上皮性卵巢癌预后的危险因素(均 $P<0.05$)。**结论:**上皮性卵巢癌组织中 miR-338-3p、miR-1294 均低表达,且均与较差临床病理参数、预后不良相关;miR-338-3p、miR-1294 可能是上皮性卵巢癌患者预后预测的潜在指标。

关键词:上皮性卵巢癌;miR-338-3p;miR-1294;预后;临床病理参数

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)22-4293-05

The Expressions and Clinical Significance of miR-338-3p, miR-1294 in Patients with Epithelial Ovarian Cancer*

XU Lei-lei¹, HUA Fu¹, LI Chang-hua¹, ZHOU Shu-lin², XU Tong³

(1 Department of Gynaecology, Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, 223001, China;

2 Department of Gynaecology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029, China;

3 Department of Imaging, Huai'an Cancer Hospital, Huai'an, Jiangsu, 223200, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between microRNA (miR)-338-3p, miR-1294 expression with the clinicopathological parameters in epithelial ovarian cancer tissues, and to analyze their impact on the prognosis in epithelial ovarian cancer. **Methods:** Paraffin tissue samples (cancer tissue and normal tissue adjacent to cancer) of epithelial ovarian cancer patients in our hospital from June 2010 to June 2015 were collected, real-time quantitative PCR (RT-PCR) was used to detect the expression of miR-338-3p and miR-1294 in tissue samples. The correlation between the miR-338-3p, miR-1294 expression with the clinicopathological characteristics were analyzed. The Kaplan Meier survival curve was used to analyze the relation of miR-338-3p, miR-1294 expression with the prognosis of patients. The Cox regression model was used to analyze the influence factors of prognosis. **Results:** Compared to the adjacent normal tissues, the miR-338-3p and miR-1294 expression were both down-regulated in the cancer tissues (all $P<0.05$). The miR-338-3p expression were related with histological grade, lymph node metastasis and the FIGO stage (all $P<0.05$). The miR-1294 expression were related with tumor diameter, lymph node metastasis and the FIGO stage (all $P<0.05$). Kaplan Meier survival curve results showed the prognosis of patients with miR-338-3p low expression and miR-1294 low expression were poorer (all $P<0.05$). Cox regression model analysis results showed that the lymph node metastasis, higher FIGO staging, miR-338-3p low expression and miR-1294 low expression were the risk factors for the prognosis (all $P<0.05$). **Conclusions:** In epithelial ovarian cancer, the miR-338-3p and the miR-1294 are all low expression, which are related to worse clinicopathological parameters and poorer prognosis. The miR-338-3p and miR-1294 may be potential prognostic indicators for patients with epithelial ovarian cancer.

Key words: Epithelial ovarian cancer; miR-338-3p; miR-1294; Prognosis; Clinicopathological characteristics

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

Article ID: 1673-6273(2020)22-4293-05

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81472442)

作者简介:徐蕾蕾(1983-),女,博士研究生,主治医师,研究方向:卵巢癌与子宫内膜异位症,E-mail: x15261798634@163.com

(收稿日期:2020-05-07 接受日期:2020-05-31)

前言

卵巢癌是威胁全球女性生殖系统健康的恶性肿瘤之一,死亡率居生殖系统恶性肿瘤首位。卵巢癌早期症状隐匿,大多数患者就诊时的临床分期较晚,腹腔侵犯及远处侵袭是导致患者预后差的重要原因^[1]。上皮性卵巢癌约占卵巢癌的50%~70%,早期诊断、正确手术方式以及有效术后治疗方案,均有利于提高患者生存率和改善预后^[2];因此,寻找辅助评估患者病情进展及预测患者术后预后的分子靶标,是目前研究热点之一。微小RNA(microRNA,miR)是一类通过结合信使RNA(mRNA)抑制蛋白表达的高度保守性非编码RNA,在维持内环境稳定、细胞增殖、分化、凋亡等生理过程中发挥重要作用^[3]。研究证实,miR分子结构稳定,能够耐受核酸酶、不易被降解,在石蜡包埋的组织中可完好保存,是一种具有重要应用前景的肿瘤标志物^[4]。近年来研究发现,上皮性卵巢癌中存在多种异常表达的miR分子,如miR-338-3p低表达与卵巢癌发生关系紧密,且过表达miR-338-3p可抑制卵巢癌细胞增殖、集落形成、侵袭^[5],关于miR-1294在肿瘤中的研究,大多集中在胃癌^[6]及胶质瘤^[7]等,而关于其在上皮性卵巢癌中的表达及临床意义,鲜有报道。本研究旨在分析上皮性卵巢癌组织中miR-338-3p、miR-1294表达与患者临床病理参数、预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2010年6月~2015年6月我院行手术治疗的表皮性卵巢癌患者的石蜡组织样本(癌组织及癌旁正常组织),共收集115例符合标准的表皮性卵巢癌患者,其中年龄<50岁患者54例,≥50岁患者61例;肿瘤直径<2cm患者58例,肿瘤直径≥2cm患者57例;组织学分级:低级别浆液性癌患者95例,高级别浆液性癌患者20例;无淋巴结转移患者78例,有淋巴结转移患者37例;血清癌胚抗原125(Cancer Antigen 125, CA125)<35 U/mL患者66例,≥35 U/mL患者49例;国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期:I+II期患者87例,III+IV期患者28例。本研究中,患者纳入标准:初诊患者,病历资料及随访资料完整,术前未接

受抗肿瘤治疗,术后病理诊断为浆液性上皮性卵巢癌;排除标准:合并其他恶性肿瘤;合并严重器质性疾病,本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 试剂与仪器

石蜡组织总RNA提取试剂盒(BTN81102-NDX)购自北京百奥莱博科技有限公司,氯仿和乙醇试剂均购自上海安谱实验科技股份有限公司,microRNA逆转录试剂盒购自美国Applied Biosystems公司,SYBR Green实时荧光定量PCR试剂盒购自日本Takara公司,实时荧光定量PCR仪(LightCycler 480)购自瑞士Roche公司。

1.3 实时荧光定量PCR(RT-PCR)

切取石蜡组织块,二甲苯脱蜡,蛋白酶消化后,提取石蜡组织样本总RNA,逆转录为cDNA,参照SYBR Green荧光定量PCR试剂盒说明书,配制反应体系,RT-PCR引物序列如下,miR-338-5p正向引物5'-TTA GTG TAC CAG CCA T-3',miR-338-5p反向引物5'-GAA TGC GGG AGC GAA-3';miR-1294正向引物5'-TAT GAT CTC ACC GAG TCC T-3',miR-1294反向引物5'-TAT GAT CTC ACC GAG TCC T-3';U6正向引物5'-GCT TCG GCA GCA CAT ATA-3',U6反向引物5'-CGC TTC ACG AAT TTG CGT-3'。反应程序如下,95℃预变性5 min;95℃变性40s,58℃退火40 s,72℃延伸60 s,40个循环后,72℃延伸10 min结束扩增。以U6为内参,2^{-ΔΔCt}法计算miR-338-3p、miR-1294相对表达量。

1.4 统计分析

采用SPSS25.0统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立两组间比较采用双尾t检验。采用Kaplan-Meier生存曲线评估患者预后,Log-Rank检验比较两组生存率,Cox回归模型分析表皮性卵巢癌预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同卵巢组织中miR-338-3p、miR-1294表达情况

RT-PCR实验结果显示,表皮性卵巢组织中miR-338-3p、miR-1294相对表达量均分别低于癌旁正常组织,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

表1 miR-338-3p,miR-1294在不同卵巢组织的表达情况($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Expression of miR-338-3p, miR-1294 in different ovarian tissues($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Relative expression of miR-338-3p	Relative expression of miR-1294
Epithelial ovarian cancer	115	0.74± 0.24	0.49± 0.29
Paracancerous normal tissue	115	1.36± 0.39	1.45± 0.51
t value		-14.519	-18.279
P value		0.000	0.000

2.2 表皮性卵巢癌组织中miR-338-3p、miR-1294表达与临床病理参数的关系

表皮性卵巢癌组织中miR-338-3p表达与患者年龄、肿瘤直径、血清CA125水平不相关(均 $P > 0.05$),而与组织学分级、淋巴结转移、FIGO分期相关(均 $P < 0.05$);miR-1294表达与患者年龄、组织学分级、血清CA125水平不相关(均 $P > 0.05$),而

与肿瘤直径、淋巴结转移、FIGO分期相关(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 表皮性卵巢癌组织中miR-338-3p、miR-1294表达与患者预后的关系

表皮性卵巢癌组织,以miR-338-3p相对表达量平均值(0.74)为界,将患者分为miR-338-3p高表达组(57例)和miR-338-3p低表达组(58例),miR-338-3p高表达组患者的术后

5 年总生存率为 49.12%(28/57),miR-338-3p 低表达组患者的术后 5 年总生存率为 18.97%(11/58), 差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=11.667,P=0.001$), 见图 1。上皮性卵巢癌组织,以 miR-1294 相对表达量平均值 (0.49) 为界, 将患者分为 miR-1294 高表达组 (58 例) 和 miR-1294 低表达组 (57 例),

miR-1294 高表达组患者的术后 5 年总生存率为 48.28% (28/58),miR-1294 低表达组患者的术后 5 年总生存率为 19.30%(11/57),差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=10.771,P=0.001$),见图 1。

表 2 miR-338-3p,miR-1294 表达与患者临床病理参数的关系($\bar{x}\pm s$)

Table 2 The relationship between the expression of miR-338-3p, miR-1294 and clinicopathological parameters of patients($\bar{x}\pm s$)

Clinicopathological parameters	n	Relative expression of miR-338-3p	t value	P value	Relative expression of miR-1294	t value	P value
Age(year)							
<50	54	0.76 $\pm$ 0.27	0.858	0.196	0.48 $\pm$ 0.27	-0.374	0.355
$\geq$ 50	61	0.72 $\pm$ 0.23			0.50 $\pm$ 0.30		
Tumor diameter (cm)							
<2	58	0.75 $\pm$ 0.25	0.437	0.331	0.55 $\pm$ 0.31	2.212	0.014
$\geq$ 2	57	0.73 $\pm$ 0.24			0.43 $\pm$ 0.27		
Histological grading							
Low grade serous carcinoma	95	0.71 $\pm$ 0.21	-2.976	0.002	0.48 $\pm$ 0.29	-0.821	0.207
High grade serous carcinoma	20	0.88 $\pm$ 0.32			0.54 $\pm$ 0.33		
Lymph node metastasis							
No	78	0.79 $\pm$ 0.26	3.305	0.001	0.45 $\pm$ 0.28	-2.074	0.020
Yes	37	0.63 $\pm$ 0.20			0.57 $\pm$ 0.31		
Serum CA125(U/mL)							
<35	66	0.76 $\pm$ 0.25	1.115	0.134	0.51 $\pm$ 0.30	0.909	0.183
$\geq$ 35	49	0.71 $\pm$ 0.22			0.46 $\pm$ 0.28		
FIGO staging							
I+II	87	0.79 $\pm$ 0.28	3.648	0.000	0.52 $\pm$ 0.33	1.755	0.041
III+IV	28	0.58 $\pm$ 0.21			0.40 $\pm$ 0.26		

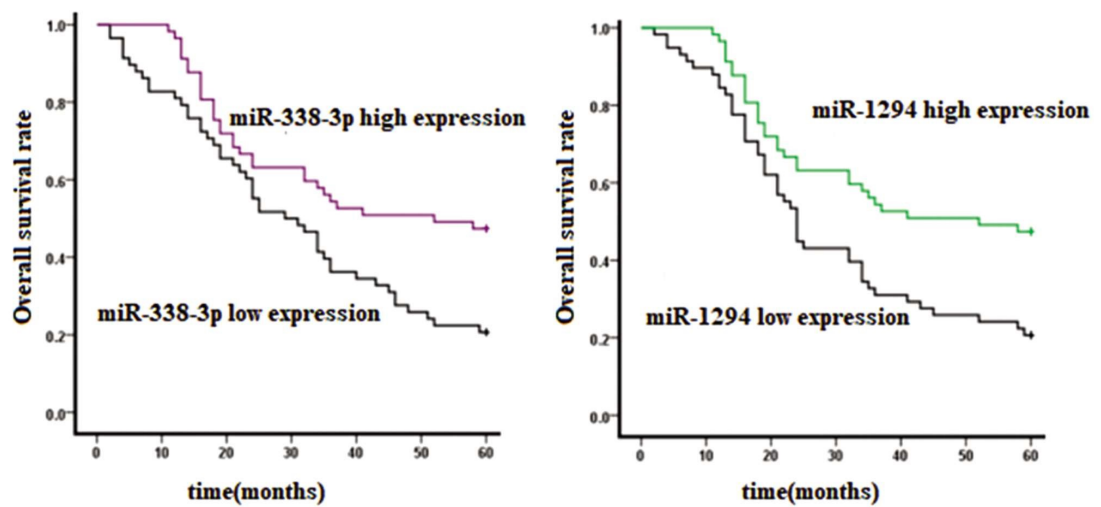


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析 miR-338-3p,miR-1294 表达对患者预后的影响

Fig.1 Kaplan Meier survival curve analysis of miR-338-3p, miR-1294 expression on the prognosis of patients

2.4 Cox 回归模型分析上皮性卵巢癌预后的影响因素

(1)变量选择:建立 Cox 比例回归模型,以上皮性卵巢癌患

者资料为样本(n=115,其中死亡 n=76,存活 n=39),因变量为预后状况(死亡:1,存活:0,生存期:t),肿瘤直径、组织学分级、淋

巴结转移、FIGO 分期、miR-338-3p 表达、miR-1294 表达等 6 个指标为自变量。(2) 回归策略: 以癌组织中 miR-338-3p 和 miR-1294 平均值(0.74,0.49)为界进行分层,转化为二分类变量(高表达和低表达)。采用逐步后退法,以行自变量的选择和剔

除,设定 α 剔除 =0.10, α 入选 =0.05。(3)回归结果:淋巴结转移、较高 FIGO 分期、miR-338-3p 低表达、miR-1294 低表达是上皮性卵巢癌预后的危险因素(P 均 <0.05)。见表 3。

表 3 上皮性卵巢癌预后影响因素的分析结果
Table 3 Analysis results of prognostic factors of epithelial ovarian cancer

Factors	Assignment description	Regression coefficient	Standard error	Wald χ^2	P value	RR	RR 95%CI
Lymph node metastasis	1 = transferred, 0 = not transferred	0.834	0.442	4.756	0.029	2.349	1.046~5.314
FIGO staging	1=III+IV, 0= I + II	0.784	0.346	5.149	0.018	2.487	1.163~4.796
Expression of miR-338-3p	1 = low expression, 0 = high expression	1.304	0.445	8.634	0.035	3.583	1.569~8.419
Expression of miR-1294	1 = low expression, 0 = high expression	0.776	0.299	6.774	0.031	2.376	1.174~3.984

3 讨论

卵巢癌发病率仅次于宫颈癌及子宫体癌, 诱发因素多, 如年龄、内分泌失调、家族史、精神因素等。现阶段, 临床上手术治疗是卵巢癌首选治疗方式, 评估患者病情进展及预后十分必要, 目前临床主要采用影像学检查(如 B 超, CT)和血清学检查如血清 CA125、人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)对病灶或淋巴结转移进行评价, 但均存在局限性^[8,9]。寻找预测上皮性卵巢癌患者预后的辅助生物分子, 有利评估患者预后。

MicroRNA 是一种具有重要应用前景的肿瘤标志物, 如循环 miR-125b 可作为上皮性卵巢癌的診断和预后预测的生物标志物^[10], 抑癌基因 microRNA let-7g 可作为上皮性卵巢癌化疗耐药性的预测靶标^[11]。研究证实, miR-338 位于细胞凋亡相关酪氨酸激酶(apoptosis associated tyrosine kinase, AATK)基因的第 8 个内含子上, 产生 miR-338-3p 和 miR-338-5p 两种成熟形式^[12], miR-338-3p 在乳腺癌等恶性肿瘤中发挥抑癌基因功能^[13], 而 miR-338-5p 在结肠癌等恶性肿瘤中发挥促癌基因功能^[14]。Cai C 等^[15]证实前列腺癌细胞中循环 RNA(circRNA)HIPK3 作为 miR-338-3p miRNA 海绵, 抑制 miR-338-3p 功能后, miR-338-3p 靶基因 ADAM17 表达增加, 进而促进细胞增殖、侵袭等恶性进程。骨肉瘤细胞中, miR-338-3p 靶向 RUNX2/CDK4 基因表达和 MAPK 信号通路活性, 导致细胞增殖侵袭进程阻滞^[16]。本研究发现, 上皮性卵巢癌组织中 miR-338-3p 表达水平低于癌旁正常组织, 同样证实 miR-338-3p 具备抑癌基因功能; 此外, miR-338-3p 低表达与组织学分级低、存在淋巴结转移以及较高 FIGO 分期相关, 提示 miR-338-3p 表达缺失在上皮性卵巢癌细胞癌变、浸润侵袭等病理过程中发挥促进作用, 导致患者病情恶化。研究表明, miR-338-3p 在细胞增殖信号通路 Wnt/catenin β 和 MEK/ERK 中发挥调节功能, 抑制卵巢癌细胞增殖侵袭进程^[17-19], 且 miR-338-3p 可通过靶向降低 WNT2B 基因表达, 增强卵巢癌细胞对顺铂的化疗敏感性, 改善患者预后^[20-22]。目前, 关于 miR-338-3p 在上皮性卵巢癌病情进展中的调控机制, 研究甚少, 后续我们将深入探究 miR-338-3p 在上皮性卵巢癌细胞低分化、高侵袭等恶性特性中的分子调控机制。

研究证实, miR-1294 在多种恶性肿瘤中发挥抑癌基因作用, 如 miR-1294 在口腔癌^[23-25]、肾透明细胞癌^[26-28]等肿瘤中均呈低表达状态。本研究发现, 上皮性卵巢癌组织中 miR-1294 表达降低, 且肿瘤直径大、淋巴结转移、较高 FIGO 分期的癌组织中 miR-1294 表达较低, 初步证实上皮性卵巢癌细胞癌变过程中, miR-1294 发挥抑癌基因作用, 且 miR-1294 低表达促进了上皮性卵巢癌细胞增殖、侵袭进程, 与患者病情恶化相关。有研究证实, 胶质瘤细胞中 miR-1294 可靶向降低 TPX2 基因表达, 抑制细胞增殖^[29], 且 miR-1294 可降低 FOXK1 基因表达, 进而减弱胃癌细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程^[30], 而关于 miR-1294 在上皮性卵巢细胞中的分子调节机制, 国内尚无研究, 后续我们将探究 miR-1294 在上皮性卵巢癌细胞中的参与细胞增殖、侵袭的分子调控机制。本研究 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, miR-338-3p 低表达、miR-1294 低表达患者术后 5 年总生存率低, 预后较差; Cox 回归模型分析结果表明, miR-338-3p 低表达、miR-1294 低表达是上皮性卵巢癌预后的危险因素, 以上结果均表明 miR-338-3p、miR-1294 表达水平均可一定程度预测患者预后, 推测 miR-338-3p 及 miR-1294 低表达促进了肿瘤增殖侵袭、诱导肿瘤细胞产生放化疗耐药性, 导致患者病情恶化、放化疗疗效差, 进而导致患者生存率低、预后差。然而, 本研究中入选患者的病理诊断均为浆液性上皮性卵巢癌, 且为单中心研究, 样本数量有限, 研究结论存在局限性, 后续仍需增加样本量进行深入研究, 并探究其内在分子调控机制。

综上所述, miR-338-3p、miR-1294 在上皮性卵巢癌组织中呈低表达状态, 且两者低表达均与患者较差病情进展、较低生存率相关, miR-338-3p、miR-1294 有望成为上皮性卵巢癌预后预测的靶标。

参考文献 (References)

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- [2] Yang F, Gao B, Chen W, et al. Expression of resistance gene and prognosis of chemotherapy in primary epithelial ovarian cancer [J].

- Medicine (Baltimore), 2018, 97(41): e12364
- [3] 辛艳, 赵晓晶, 李季杨, 等. miRNA-200 家族在卵巢癌中作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(7): 1387-1389
- [4] He Y, Deng F, Yang S, et al. Exosomal microRNA: a novel biomarker for breast cancer[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(2): 177-188
- [5] Zhang Y, Shi B, Chen J, et al. MiR-338-3p targets pyruvate kinase M2 and affects cell proliferation and metabolism of ovarian cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 3266-3273
- [6] Shi YX, Ye BL, Hu BR, et al. Expression of miR-1294 is downregulated and predicts a poor prognosis in gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(17): 5525-5530
- [7] Wang J, Li J, Wang H, et al. Overexpression of circ_0005198 sponges miR-1294 to regulate cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion in glioma[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 15538-15545
- [8] 王婷婷, 翟建军. PET/CT 对卵巢恶性肿瘤淋巴转移的诊断价值[J]. 中国临床研究, 2015, 28(11): 1436-1438
- [9] 孟立群, 朱海萍, 章宇. 卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 的表达及意义研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(2): 219-222
- [10] Zhu T, Gao W, Chen X, et al. A Pilot Study of Circulating MicroRNA-125b as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(1): 3-10
- [11] Biamonte F, Santamaria G, Sacco A, et al. MicroRNA let-7g acts as tumor suppressor and predictive biomarker for chemoresistance in human epithelial ovarian cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5668
- [12] Liu T, Song Z, Gai Y. Circular RNA circ_0001649 acts as a prognostic biomarker and inhibits NSCLC progression via sponging miR-331-3p and miR-338-5p [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1503-1509
- [13] Liang Y, Xu X, Wang T, et al. The EGFR/miR-338-3p/EYA2 axis controls breast tumor growth and lung metastasis [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2928
- [14] Bilegsaikhan E, Liu HN, Shen XZ, et al. Circulating miR-338-5p is a potential diagnostic biomarker in colorectal cancer [J]. *J Dig Dis*, 2018, 19(7): 404-410
- [15] Cai C, Zhi Y, Wang K, et al. CircHIPK3 overexpression accelerates the proliferation and invasion of prostate cancer cells through regulating miRNA-338-3p[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12(2): 3363-3372
- [16] Jia F, Zhang Z, Zhang X. MicroRNA-338-3p inhibits tumor growth and metastasis in osteosarcoma cells by targeting RUNX2/CDK4 and inhibition of MAPK pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6420-6430
- [17] Zhang R, Shi H, Ren F, et al. MicroRNA-338-3p suppresses ovarian cancer cells growth and metastasis: implication of Wnt/catenin beta and MEK/ERK signaling pathways [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 494
- [18] 马涛, 李丹, 杨翠宏. 卵巢癌组织中 miR-338-3p、MACC1 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2020, 60(16): 18-21
- [19] 张瑞涛, 史惠蓉, 刘哲颖, 等. 卵巢上皮性癌组织中 miR-338-3p 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(5): 780-783
- [20] Niu Q, Liu Z, Gao J, et al. MiR-338-3p Enhances Ovarian Cancer Cell Sensitivity to Cisplatin by Downregulating WNT2B [J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(12): 1146-1156
- [21] 张瑞涛, 史惠蓉, 任芳, 等. miR-338-3p 和 MACC1 基因在卵巢上皮性癌(EOC)组织中的表达及其意义[J]. 复旦学报(医学版), 2019, 46(5): 592-597, 604
- [22] 王文静, 王晓霏, 刘利英, 等. miR-338-3p 在恶性肿瘤中的表达异常及其表观遗传组蛋白的修饰位点[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(5): 706-710, 721
- [23] Wang Z, Yan J, Zou T, et al. MicroRNA-1294 inhibited oral squamous cell carcinoma growth by targeting c-Myc[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2243-2250
- [24] Cai X, Yu L, Chen Z, et al. Arsenic trioxide-induced upregulation of miR-1294 suppresses tumor growth in hepatocellular carcinoma by targeting TEAD1 and PIM1 [J]. *Cancer Biomark*, 2020, 28(2): 221-230
- [25] Yang T, Li S, Liu J, et al. Long non-coding RNA KRT16P2/miR-1294/EGFR axis regulates laryngeal squamous cell carcinoma cell aggressiveness[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(6): 2939-2955
- [26] Pan W, Pang LJ, Cai HL, et al. MiR-1294 acts as a tumor suppressor in clear cell renal cell carcinoma through targeting HOXA6 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(9): 3719-3725
- [27] Pan W, Pang LJ, Cai HL, et al. MiR-1294 acts as a tumor suppressor in clear cell renal cell carcinoma through targeting HOXA6 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(9): 3719-3725
- [28] 仙淑丽, 罗清琼. LncRNA SNHG1 通过吸附 miR-199a-3p 促进肾透明细胞癌细胞迁移和侵袭[J]. 解剖学研究, 2019, 41(3): 222-225
- [29] Chen H, Liu L, Li X, et al. MicroRNA-1294 inhibits the proliferation and enhances the chemosensitivity of glioma to temozolomide via the direct targeting of TPX2[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(2): 291-301
- [30] Wang Y, Liu G, Sun S, et al. miR-1294 alleviates epithelial-mesenchymal transition by repressing FOXK1 in gastric cancer[J]. *Genes Genomics*, 2019, 42(2): 217-224