

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.01.005
文章编号: 1005-8982 (2021) 01-0027-06

妇科肿瘤专题·综述

MicroRNA-152在妇科生殖道恶性肿瘤中的研究进展

陈世超¹, 解丹², 苏媛媛², 曹双双¹, 梁义娟²

(1. 河北大学临床医学院, 河北 保定 071000; 2. 河北大学附属医院 妇产科, 河北 保定 071000)

摘要: MicroRNA (miRNA) 是一类长度约为19~25个核苷酸参与转录后基因调控的内源性染色体上非编码的单链小RNA分子, 它们广泛存在于植物、动物及病毒中。miRNA数量庞大, 并且其生物学功能非常复杂, 许多miRNA在恶性肿瘤的进展中发挥促癌或者抑癌的作用。MicroRNA-152 (miR-152) 是近年来较受关注的miRNA之一, 在许多恶性肿瘤中充当抑癌因子, 在妇科三大生殖道恶性肿瘤: 子宫内膜癌、卵巢癌和宫颈癌中表达水平显著降低, 现就miR-152与三者之间的研究现状进行综述。

关键词: 妇科生殖道肿瘤; microRNA-152; 癌基因; 抑癌基因

中图分类号: R711

文献标识码: A

Research progress of microRNA-152 in gynecological genital malignant tumors

Shi-chao Chen¹, Dan Xie², Yuan-yuan Su², Shuang-shuang Cao¹, Yi-juan Liang²

(1. Medical College of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: MicroRNAs are a class of non-coding single-stranded small RNA molecules that are about 19-25 nucleotides in length and are involved in the regulation of post-transcriptional levels of genes. They are widely found in plants, animals and viruses. The number of miRNAs is large, and their biological functions are very complex. Many miRNAs play a role in promoting or suppressing cancer in the progression of malignant tumors. MicroRNA-152 is one of the more closely concerned miRNAs in recent years. It acts as a tumor suppressor in many malignant tumors. It is significantly reduced in the three major genital malignant tumors of gynecology: endometrial cancer, ovarian cancer and cervical cancer. Now we review the current research status between miR-152 and the three major genital malignant tumors of gynecology.

Keywords: genital neoplasms, female; mirn152 microrna; oncogenes; genes, tumor suppressor

MicroRNA (miRNA) 是一类长度约为19~25个核苷酸参与转录后基因调控的内源性染色体上非编码的单链小RNA分子, 广泛存在于植物、动物及病毒中, 在秀丽线虫突变体的遗传分析中首次被LEE等^[1]发现。miRNA的种子序列通过与靶mRNA

的3'-非翻译区(3'-UTR)完全或不完全互补配对, 使靶mRNA降解或者干扰其翻译过程的顺利进行, 影响相关基因的表达进而调控生命体的一系列生命活动。miRNA的表达与细胞生长、增殖、分化及凋亡息息相关。miRNA表达失调涉及广泛的人类疾

收稿日期: 2020-09-11

[通信作者] 梁义娟, E-mail: juandocor@yeah.net; Tel: 13333029911

病,如心脑血管疾病、病毒感染、风湿免疫疾病、内分泌系统疾病和恶性肿瘤等。目前恶性肿瘤与 miRNA 之间的关系已经引起了研究者的广泛关注。50% 的 miRNA 在基因组上定位于与肿瘤相关的基因区域或基因脆性区域^[2],在许多恶性肿瘤中通过调控相关靶基因影响其编码蛋白的表达,促进或抑制恶性肿瘤的发生和进展,且与肿瘤临床分期、病理分型和分级,以及是否合并其他高危因素等具有一定的关系,同时对临床诊疗手段的选择和对患者预后的评估也有着不可替代的指导意义。microRNA-152 (miR-152) 是 miRNA 中的一员,其首先在小鼠结肠组织中被发现,位于小鼠 11 号染色体上,位于人类 17 号染色体上。miR-152 由其单链 RNA 前体 (pre-miRNA) 酶切加工而来,从前体 3'-端加工而来,成熟的 miR-152-3P 序列为 5'-UCAGUGCAUGACAGAACUUGG-3'。miR-152 与多种恶性肿瘤密切相关,如膀胱癌^[3]、非霍奇金淋巴瘤^[4]、前列腺癌^[5]、肝癌^[6]、胶质母细胞瘤^[7]等,对恶性肿瘤发生、发展和转移等有重要影响。通过探索 miR-152 在妇科生殖道肿瘤的进展过程中扮演什么角色对肿瘤的筛查和早期诊断、有效治疗、改善预后及提高患者整体生存率具有重大意义。

1 miR-152 与子宫内膜癌

子宫内膜癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,发病率逐年升高^[8],绝经后和围绝经期女性是该病的高发人群^[9]。在我国,子宫内膜癌已超过宫颈癌跃居女性生殖道恶性肿瘤之首^[10]。早发现、早治疗可极大提高患者的生活质量和生存率,但其发病的具体分子机制未明,目前临床尚无针对一般人群或高危人群的筛查方法,其诊断也是有创检查^[11],即分段诊刮和宫腔镜下组织活检,患者痛苦较大,且存在癌细胞扩散的风险。因此寻找该肿瘤较理想的肿瘤标志物和探索新的诊疗手段以改善患者预后,提高患者整体生存率成为目前医学研究的热点。

1.1 miR-152 在子宫内膜癌筛查和诊断中的应用研究

许多 miRNA 被证实存在子宫内膜癌中存在表达失常^[12-15],有成为该肿瘤筛查和诊断分子生物学标志物的潜力,但是目前尚未确定最佳的 miRNA。miR-152 是最近较受关注的 miRNA,对子宫内膜癌的影响

已经成为研究的焦点之一。有学者发现 miR-152 在子宫内膜癌中表达下调^[16]。子宫内膜癌因病理类型不同而恶性程度不同,因此对分型的诊断也同样重要。传统分类手段仅为组织学分类。而有学者提出可以将 miRNA 作为分类依据之一的新病原学分类^[17],这一分类方法也可提供更好的靶向性治疗。研究表明 miR-152 在不同病理类型的子宫内膜癌中表达有所差异,如薛纪森等^[18]的基因芯片结果显示,30 个 miRNA 在 I 和 II 两种不同病理类型子宫内膜癌的表达谱中存在明显不同,其中表达下调差异最多的是 miR-152,提示 miR-152 或许将成为诊断不同病理类型子宫内膜癌最具有参考价值的 miRNA 之一。以上研究均表明 miR-152 非常有潜力成为子宫内膜癌筛查、诊断的分子生物学标志物,但是这一结论还缺乏大量的临床组织学验证。随着研究的不断进展,miRNA 在肿瘤患者血清、血浆、一些分泌液及尿液中的表达异常已经成为研究重点。有研究发现游离在细胞外的 miRNA 表达失调与许多恶性肿瘤关系密切^[19],而 miR-152 若要成为用于子宫内膜癌筛查和诊断的无创分子生物学标志物,还需要进一步研究。

1.2 miR-152 在子宫内膜癌致病机制和治疗中的研究

miR-152 可通过不同的调控通路影响子宫内膜癌细胞的各种生命过程而广泛参与子宫内膜癌的发生、发展,有望成为子宫内膜癌的分子靶向治疗药物。组蛋白乙酰化及 DNA 异常甲基化可诱导 miR-152 在子宫内膜癌中过表达,影响肿瘤细胞的增殖、生长及分化^[20]。TSURUTA 等^[21]研究发现,miR-152 是最有可能被 DNA 高度甲基化引起表观遗传沉默的肿瘤抑制微小 RNA (tumor suppressor microRNA),并且通过激活其潜在的靶标转录因子 (E2F3)、肝细胞生长因子受体 (MET)、雷帕霉素不敏感伴侣 (Rictor) 促使子宫内膜癌的发生、发展。因此,笔者大胆推测 miR-152 或许可用做子宫内膜癌分子靶向治疗的最佳药物,为子宫内膜癌患者提供一种新的治疗策略,免除手术痛苦。长链非编码 RNA (long-chain non-coding RNA, lncRNA) 充当竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 结合 miRNA 并干扰转录后的基因调控,这种机制也正在成为表观遗传学研究的新热点^[22]。有学者发现 lncRNA

SNHG8 可竞争性结合 miR-152, 使其降解, 促进子宫内膜癌的疾病进展, 且双荧光素酶活性实验证明原癌基因 c-MET 是 miR-152 的直接靶基因^[23]。此外, NIE 等^[24]发现 miR-152 可通过阻断子宫内膜上皮细胞周期中的 G₁/S 转换降低子宫内膜癌细胞增殖活性, 并证明原癌基因 WNT-1 是其靶标。XIE 等^[25]研究证明 miR-152 靶向细胞分裂周期因子 25 (cell division cycle 25, CDC25) 家族中的 CDC25B 诱导子宫内膜癌细胞的 G₂/M 期阻滞, 一定程度干扰肿瘤细胞增殖, 为子宫内膜癌分子靶向治疗提供潜在靶点。以上研究证明, miR-152 通过影响子宫内膜癌细胞生长、增殖及分化等生命过程抑制癌症的发生和进展, 然而其对子宫内膜癌细胞凋亡的调控及其机制仍需要深入探索。且目前其与子宫内膜癌发生、发展机制的研究主要集中在细胞学水平, 因此下一步的工作重点之一是开展动物实验, 进一步明确对子宫内膜癌细胞各种生命过程的调控作用及其体内应用价值。

1.3 miR-152 在子宫内膜癌预后判断中的应用研究

一些 miRNA 被发现与子宫内膜癌的预后因素相关。HIROKI 等^[26]通过对 21 例浆液性子宫内膜癌组织标本的研究表明, 与正常子宫内膜相比, 在子宫内膜浆液性腺癌中总共有 120 个 miRNA 差异表达, 包括 miR-152 在内的 54 个 miRNA 被下调; 进一步研究证明 miR-152 的低表达状态与无病生存期和较差的总生存率相关。提示 miR-152 的表达失调与子宫内膜浆液性腺癌的预后不良有关。目前, 关于 miR-152 与子宫内膜癌的各项研究主要针对疾病发生的演变机制, 其与子宫内膜癌预后的相关研究寥寥无几, 与临床病理参数之间的关系目前也鲜有相关报道, 需要继续深入探索。

2 miR-152 与卵巢癌

卵巢癌是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤^[27], 病死率及恶性程度均排名第一^[28]。其高病死率与早期发现困难、缺乏用于诊断的特异性标志物、病情进展迅速和对化疗的抵抗力有关。因此, 探索能够早期诊断和治疗卵巢癌的全新手段已成为该肿瘤管理中的主要挑战。

2.1 miR-152 作为卵巢癌肿瘤标志物的研究

miR-152 作为卵巢癌的抑癌因子, 在卵巢癌中表达异常。研究证明^[29]卵巢癌患者肿瘤组织中

miR-152 的表达水平较正常卵巢组织显著下降。不仅如此, miR-152 与卵巢癌的研究在循环系统中也有所进展。如 LANGHE 等^[30]通过对 5 例卵巢恶性肿瘤和 5 例卵巢良性肿瘤患者血液标本中的 miRNA 表达对比发现, 前者 miR-152-5p 的表达比后者明显降低。上述研究证明 miR-152 在卵巢癌中表达失常, 有机会成为诊断该肿瘤的无创分子生物学标志物。但卵巢癌病理类型众多, 恶性程度不一, miR-152 在不同病理类型中的表达差异及临床意义有待进一步研究。

2.2 miR-152 通过不同的调控机制参与卵巢癌进展的研究

研究发现, miR-152 在 SKOV3 和 OVCAR3 卵巢癌细胞系中通过负向调控 ERBB3 抑制卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并促进细胞凋亡^[31]。还有研究者基于 TargetScan 预测, 发现在卵巢癌中 miR-152 可能通过靶向纤维蛋白溶解抑制剂 SERPINE1 参与肿瘤细胞侵袭和转移, 发挥潜在的肿瘤抑制作用^[32]。QIN 等^[33]发现 miR-152 在卵巢癌组织和细胞系中表达降低, 生物信息学分析和荧光素酶试验显示, miR-152 靶向叉头蛋白 1 (FOX P1) 的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 抑制卵巢癌。miR-152 与卵巢癌机制的研究不仅局限在细胞和组织学水平, 还有动物实验。新近一项动物实验发现 miR-152 和 miR-124 可抑制裸鼠移植人上皮卵巢恶性肿瘤的生长, 并且预期其将成为基于基因的卵巢癌治疗的新靶标^[34]。miR-152 调控卵巢癌发生和进展的机制非常复杂, 当前并没有被完全阐释。不仅如此, 有学者在生物学分析的基础上, 应用现代软件初步构建了卵巢癌相关的 miRNA 和匹配的 lncRNA 的调控网络^[35], 这有助于阐明 miRNA 在卵巢癌发生和进展过程中的分子作用机制, 因此 miR-152 与相关 lncRNA 在卵巢癌中的作用关系也是未来研究的方向之一。

2.3 miR-152 与卵巢癌的化疗耐药机制的研究

miRNA 是许多与细胞耐药性有关疾病的关键调节因子。这与多种复杂的调节途径有关, 包括细胞自噬的自我保护机制, 药物蓄积能力的丧失, 癌细胞对药物诱导环境的适应性机制及减少 DNA 损伤和抑制下游事件的转化等。miR-152 可以增加卵巢癌患者对化疗药物的敏感性, 近年来引起研究者的广泛关注。HE 等^[36]研究发现过表达 miR-152 可以减

少顺铂诱导的自噬, 增强顺铂抑制细胞增殖及诱导细胞凋亡的能力。不仅如此, 也有研究表明 miR-152 可通过靶向调节 Mirk/Dyrk1B 增强人卵巢癌干细胞球对紫杉醇的敏感性^[37]。此外, WANG 等^[29]研究发现 miR-98-5p 可以通过靶向核糖核酸内切酶 1 (Dicer1) 降低 miRNA 的表达, 而通过 miRNA 阵列和 qRT-PCR 确定 miR-152 是上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 细胞中 miR-98-5p/Dicer1 轴的重要下游靶标, 并且证明 miR-152 的异位表达在体内外逆转顺铂耐药性, 最终提出 miR-98-5p/Dicer1/miR-152 通路在调节 EOC 细胞的顺铂耐药性中起着至关重要的作用。据此推测 miR-152 与其他一种或几种 miRNA 之间也可能存在着复杂的调控网络, 共同影响卵巢癌的发生和进展。虽有一定的研究基础, 但 miR-152 参与卵巢癌化疗耐药的机制目前并未被完全阐释清楚, 故与临床接轨还有很长的一段路要走。

3 miR-152 与宫颈癌

宫颈癌也是常见的女性生殖系统恶性肿瘤^[38], 与子宫内膜癌和卵巢癌不同的是, 其病因明确, 即高危型人类乳头瘤病毒 (high-risk human papilloma virus, hr HPV) 感染的持续存在。但有证据显示 HPV 的感染不足以引起宫颈癌, 其宿主的基因变异也在该肿瘤的发生、发展起重要作用^[39]。有学者提出在涉及宫颈癌发病机制的各种分子和网络中, miRNA 已成为控制如细胞生长、分化, 血管的生成和发育等各种重要过程的主要表观遗传调控因子之一^[40]。

3.1 miR-152 与宫颈癌及其癌前病变诊断的研究

miRNA 的表达失调已显示其作为宫颈癌生物学分子标志物的潜力, 但是在具有不同临床病理学特征的患者群中, 不能获得用于归一化 qRT-PCR 检测的合适参考 RNA。近来一项通过 geNorm 和 Norm Finder 分析 29 例患者的 qRT-PCR 数据评估选择最稳定 miRNA 的研究发现, miR-151-5p、miR-152-3p 和 miR-423-3p 是宫颈癌有参考价值的 miRNA^[41]。不仅如此, 宫颈癌的演变是一个不断累积的漫长过程, 如果能在其癌前病变阶段发现和治理, 可以有效阻止其恶变。曾康康等^[42]的研究表明, miR-152 在宫颈高度鳞状上皮内病变组织中的表达相较于正

常宫颈组织明显下调。以上研究表明 miR-152 对于诊断宫颈癌及癌前病变具有指导意义, 然而 miR-152 是否是宫颈癌最适合参考的 miRNA, 还需要深入的基础研究和广泛的临床验证。

3.2 miR-152 与宫颈癌治疗的研究

miR-152 与宫颈癌治疗的研究也有一定进展。ZHANG 等^[43]的 qRT-PCR 检测结果表明, miR-152 的表达在宫颈癌细胞系和宫颈癌组织中急剧减少, 体外功能测定显示 miR-152 可通过调节其靶标 Krüppel 样因子 5 (KLF5) 的表达抑制细胞增殖和细胞周期进程, 从而提出 miR-152/KLF5 轴可以为宫颈癌治疗提供新靶点。肿瘤微环境与肿瘤的发生进展及治疗息息相关。TANG 等^[44]通过研究 22 个 miRNA 在缺氧状态下的宫颈癌细胞中的表达, 发现其中 4 个 miRNA 的表达被缺氧诱导, miR-152 被最大程度地诱导, 在宫颈癌组织中也得到验证, 同时还发现 miR-152 通过靶向 WNT1 和 ERBB3 抑制宫颈癌进展。miR-152 的表达水平还可能影响宫颈癌细胞对化疗和放疗的敏感度, 影响宫颈癌患者的治疗效果。HAN 等^[45]通过对基于铂类同时放化疗敏感和不敏感各 10 例的宫颈癌患者治疗前的血清标本进行 miRNA 表达谱的研究发现, 以敏感组为标准, 抗性组 miR-152-3p 表达显著上调, 但遗憾的是在后续的实时定量 PCR 实验中由于 miR-152-3p 未出现预扩增反应而未能对上述结果进行验证, 需要继续研究。以上研究均表明, miR-152 对宫颈癌的治疗有指导意义, 有望为其治疗带来全新的模式和思路。但是目前 miR-152 与宫颈癌治疗的各项研究均处于起步阶段, 还有很大的探索空间。

4 结语

妇科三大生殖道恶性肿瘤对广大女性的生活质量造成的影响和对生命健康造成的威胁不容忽视。近年来 miR-152 与三者相关研究显示其作为疾病筛查和诊断的分子生物标志物和用于分子靶向治疗有巨大的临床意义和广泛的应用前景, 但是其生物学作用复杂, 是否存在其他的调控通路以及现已发现的通路之间是否相互影响仍不清楚, 其与一些临床病理参数之间的关系也需要进一步探索, 且 miRNA 和 lncRNA 数量庞大, miR-152 与两者

之间可能存在复杂的调控网络关系, 所以仍然迫切需要标准化和规范化的定量方式和系统的临床论证, 距离其真正用于妇科生殖道恶性肿瘤的早期筛查和诊断、指导手术和放化疗等治疗、判断患者预后及指导治疗后的随访还有漫长的一段路要走。但是笔者相信, 随着基础和临床研究及转化医学的不断发展, miR-152 有望为临床妇科生殖道恶性肿瘤的诊断和治疗提供全新的模式, 为其临床管理带去质的飞跃。

参 考 文 献 :

- [1] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843.
- [2] CALIN G A, SEVIGNANI C, DUMITRU C D, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101(9): 2999-3004.
- [3] 张红森, 郭国营, 杨翠, 等. MiR-152 在膀胱癌中的表达以及对 ERBB3/AKT2 信号通路的调节作用[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 58-65.
- [4] WANG Q M, LIAN G Y, SONG Y, et al. Downregulation of miR-152 contributes to DNMT1-mediated silencing of SOCS3/SHP-1 in non-Hodgkin lymphoma[J]. *Cancer Gene Ther*, 2019, 26: 195-207.
- [5] LIU Y, GAO S Y, DU Q Y, et al. MiR-146a and miR-152 in prostate cancer and clinicopathological parameters[J]. *J BUON*, 2019, 24(4): 1692-1699.
- [6] CHEN K, ZHANG L. LINC00339 regulates ROCK1 by miR-152 to promote cell proliferation and migration in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14431-14443.
- [7] WANG M H, WU Q, FANG M M, et al. miR-152-3p sensitizes glioblastoma cells towards cisplatin via regulation of SOS1[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 9513-9525.
- [8] BROOKS R A, FLEMING G F, LASTRA R R, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4): 258-279.
- [9] XUE J, LI L, LI N, et al. Metformin suppresses cancer cell growth in endometrial carcinoma by inhibiting PD-L1[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859: 172541.
- [10] LAI Y, SUN C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer[J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(2): 2173-2178.
- [11] HUTT S, TAILOR A, ELLIS P, et al. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review[J]. *Acta Oncol*, 2019, 58(3): 342-352.
- [12] DENG J F, WANG W H, YU G Y, et al. MicroRNA-195 inhibits epithelial-mesenchymal transition by targeting G protein-coupled estrogen receptor 1 in endometrial carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4023-4032.
- [13] WANG Q, ZHU W P. MicroRNA-873 inhibits the proliferation and invasion of endometrial cancer cells by directly targeting hepatoma-derived growth factor[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(2): 1291-1298.
- [14] ZHANG H C, HAN Y Y, ZHANG X M, et al. miR-522 facilitates the prosperities of endometrial carcinoma cells by directly binding to monoamine oxidase B[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(10): 598-606.
- [15] 章丽, 张志秀, 于爱军, 等. 子宫内腺癌组织 microRNA-944 的表达及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(1): 50-54.
- [16] WIDODO, DJATI M S, RIFA'I M. Role of microRNAs in carcinogenesis that potential for biomarker of endometrial cancer[J]. *Annals of Medicine & Surgery*, 2016, 7: 9-13.
- [17] DEIANGLE R, de FOUCHER T, LARSEN A K, et al. The use of microRNAs in the management of endometrial cancer: a meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 832-849.
- [18] 薛纪森, 张乾, 李晓琳, 等. 子宫内腺癌 I 型和 II 型 miRNA 表达谱差异的分析[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(22): 4051-4054.
- [19] BELLAVIA D, SALAMANNA F, RAIMONDI L, et al. Deregulated miRNAs in osteoporosis: effects in bone metastasis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(19): 3723-3744.
- [20] 刘麒麟, 杨敏, 童晓文, 等. 微小 miRNA 与子宫内腺癌相关性的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41(4): 401-404.
- [21] TSURUTA T, KOAAKI K I, UESUGI A, et al. miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer[J]. *Cancer Research*, 2011, 71(20): 6450-6462.
- [22] OUYANG D, LI R Y, LI Y X, et al. Construction of a competitive endogenous RNA network in uterine corpus endometrial carcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7998-8010.
- [23] YANG C H, ZHANG X Y, ZHOU L N, et al. LncRNA SNHG8 participates in the development of endometrial carcinoma through regulating c-MET expression by miR-152[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6): 1629-1637.
- [24] NIE L, ZHAO Y B, PAN J L, et al. Progesterone-induced miR-152 inhibits the proliferation of endometrial epithelial cells by downregulating WNT-1[J]. *Reproductive Sciences*, 2017, 24(10): 1444-1453.
- [25] XIE D, LIANG Y J, SU Y Y, et al. miR-152 inhibits proliferation of human endometrial cancer cells via inducing G₂/M phase arrest by suppressing CDC25B expression[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 99: 299-305.
- [26] HIROKI E, AKAHIRA J I, SUZUKI F, et al. Changes in microRNA expression levels correlate with clinicopathological features and prognoses in endometrial serous adenocarcinomas[J]. *Cancer Science*, 2010, 101(1): 241-249.
- [27] LI Y, LIU C, LIAO Y, et al. Characterizing the landscape of peritoneal exosomal microRNAs in patients with ovarian cancer

- by high-throughput sequencing[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 539-547.
- [28] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34
- [29] 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 & Disease*, 2018, 9(5): 447-463.
- [30] LANGHE R, NORRIS L, SAADEH F A, et al. A novel serum microRNA panel to discriminate benign from malignant ovarian disease[J]. *Cancer Letters*, 2015, 356(2): 628-636.
- [31] LI L W, XIAO H Q, MA R, et al. miR-152 is involved in the proliferation and metastasis of ovarian cancer through repression of ERBB3[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 41(3): 1529-1535.
- [32] CHEN Y, SONG Y, WANG Z, et al. Altered expression of miR-148a and MiR-152 in gastrointestinal cancers and its Clinical Significance[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010, 14(7): 1170-1179.
- [33] QIN W, XIE W, HE Q, et al. MicroRNA-152 inhibits ovarian cancer cell proliferation and migration and may infer improved outcomes in ovarian cancer through targeting FOXP1[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2018, 15(2): 1672-1679.
- [34] LIU W W, ZHANG L X, WANG J, et al. Analysis of the inhibitory effects of miR124 and miR152 on human epithelial ovarian cancer xenografts in a nude mouse model[J]. *Oncology Letters*, 2019, 17: 348-354.
- [35] 李丹丹, 丁世家, 陈维贤. 基于生物信息学分析的卵巢癌微小RNA调控网络的初步构建[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(2): 10-13.
- [36] HE J, YU J J, XU Q, et al. Downregulation of ATG14 by EGR1-MIR152 sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin-induced apoptosis by inhibiting cyto-protective autophagy[J]. *Autophagy*, 2015, 11(2): 373-384.
- [37] 倪莎, 郭绮璇, 汪玲, 等. miR-152 靶向 Mirk/Dyrk1B 调控人卵巢癌干细胞紫杉醇敏感性的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(6):481-485.
- [38] BRAY F, FERILAY J, SOEJOMATARAM 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: 394-424.
- [39] CHEUNG T H, MAN K N, YU M Y, et al. Dysregulated microRNAs in the pathogenesis and progression of cervical neoplasm[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(15): 2876-2884.
- [40] NAHAND J S, TAGHIZADEH-BOROJENI S, KARIMZADEH M, et al. MicroRNAs: new prognostic, diagnostic and therapeutic biomarkers in cervical cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17064-17099.
- [41] NILSEN A, JONSSON M, AARNES E, et al. Reference microRNAs for qRT-PCR assays in cervical cancer patients and their application to studies of HPV16 and hypoxia biomarkers[J]. *Translational Oncology*, 2019, 12(3): 576-584.
- [42] 曾康康, 莫祥兰, 刘斐, 等. 宫颈癌及癌前病变组织中 microRNAs 的差异表达[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(7): 789-793.
- [43] ZHANG H Y, LU Y X, WANG S R, et al. MicroRNA-152 acts as a tumor suppressor microRNA by inhibiting krüppel-like factor 5 in human cervical cancer[J]. *Oncology Research*, 2019, 27(3): 335-340.
- [44] TANG X L, LIN L, SONG L N, et al. Hypoxia-inducible miR-152 suppresses the expression of WNT1 and ERBB3, and inhibits the proliferation of cervical cancer cells[J]. *Experimental Biology & Medicine*, 2016, 241(13): 1429-1437.
- [45] HAN Y, LIU M, WANG Z, et al. Serum microRNAs related with chemoradiotherapy resistance in advanced-stage cervical squamous cell carcinoma[J]. *Translational Oncology*, 2017, 10(3): 378-384.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 陈世超, 解丹, 苏媛媛, 等. MicroRNA-152 在妇科生殖道恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(1): 27-32.

Cite this article as: CHEN S C, XIE D, SU Y Y, et al. Research progress of MicroRNA-152 in gynecological genital malignant tumors[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(1): 27-32.