

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.15.002
文章编号: 1005-8982 (2021) 15-0006-06

妇科疾病专题·论著

上皮性卵巢癌组织中microRNA-375、ERBB2的表达及与临床病理特征和预后的关系*

刘阳¹, 熊苗¹, 赵立东²

(上海交通大学附属第六人民医院 1. 妇产科, 2. 急诊科, 上海 201306)

摘要: 目的 探究上皮性卵巢癌(EOC)组织中microRNA-375(miR-375)、erb-b2受体酪氨酸激酶2(ERBB2)的表达及与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取2015年10月—2017年10月上海交通大学附属第六人民医院收治的134例EOC患者的基本资料。采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测miR-375和ERBB2在EOC组织及其癌旁正常组织中的表达,并分析两者的相关性及其与临床病理特征和预后的关系。**结果** EOC组织中miR-375 mRNA相对表达量较癌旁组织低($P < 0.05$),而ERBB2 mRNA相对表达量较癌旁组织高($P < 0.05$)。EOC组织中miR-375 mRNA和ERBB2 mRNA相对表达量在淋巴结转移和FIGO分期方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。EOC组织中miR-375的表达与ERBB2的表达呈负相关($P < 0.05$)。miR-375低表达组的3年总生存率较高表达组低($P < 0.05$)。ERBB2高表达组的3年总生存率较低表达组低($P < 0.05$)。Cox回归分析显示,高级别的FIGO分期、有淋巴结转移、miR-375低表达以及ERBB2高表达是影响EOC患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** EOC组织中miR-375呈低表达而ERBB2呈高表达,两者呈负相关,且均与FIGO分期及淋巴结转移有关,对评估病情进展及其预后生存率具有重要的临床价值。

关键词: 上皮性卵巢癌; microRNA-375; erb-b2受体酪氨酸激酶2; 预后

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Expression of miR-375 and ERBB2 in epithelial ovarian cancer and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis*

Yang Liu¹, Miao Xiong¹, Li-dong Zhao²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, 2. Department of Emergency, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201306, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of miR-375 and erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 (ERBB2) in epithelial ovarian cancer (EOC) and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods** The basic data of 134 EOC patients admitted to The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong from October 2015 to October 2017 were selected. The expression of miR-375 and ERBB2 in EOC tissues and adjacent normal tissues was determined by real-time quantitative PCR (qRT-PCR), and the relationship between the two index and their clinicopathological features and prognosis was analyzed. **Results** The expression of miR-375 in EOC tissues was lower than that in adjacent tissues, while the expression of ERBB2 was higher than that in adjacent tissues (all $P < 0.05$). Both miR-375 and ERBB2 expression were related with FIGO stage and lymph node metastasis (all $P < 0.05$). The expression level of miR-375 in EOC tissues was negatively

收稿日期: 2021-04-27

* 基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题计划(No: 201640250)

[通信作者] 赵立东, E-mail: jiankangdashi@163.com

correlated with the expression level of ERBB2 ($P < 0.05$). The 3-year overall survival rate of low miR-375 expression group were lower than those of high expression group ($P < 0.05$). The 3-year overall survival rate of high ERBB2 expression group were lower than those of low expression group ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that high-level FIGO stage, lymph node metastasis, low miR-375 expression, and high ERBB2 expression were independent risk factors for the prognosis of EOC patients (all $P < 0.05$). **Conclusions** The expression of miR-375 is low and ERBB2 is high in EOC. There is a negative correlation between them, and both of them are related to FIGO stage and lymph node metastasis, which have important clinical value in evaluating disease progression and survival rate.

Keywords: carcinoma, ovarian epithelial; microRNA-375; receptor, ERBB-2; prognosis

卵巢癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,其发病率在生殖系统恶性肿瘤中位居第3位,仅次于子宫颈癌和子宫体癌,但其病死率却位居第1位,对女性的生命构成巨大威胁^[1]。卵巢癌的病理类型多样,其中以上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)最常见,约占90%^[2]。EOC的早期临床表现并不显著,明确诊断较困难,确诊时多已转移至子宫、对侧附件或其他腹腔器官,对患者预后造成不利影响。因此,深化对EOC发病机制的掌握是评估其预后和找寻治疗靶点的关键。microRNA是由RNA聚合酶II和核糖核酸酶III加工处理合成的非编码RNA,长约22个碱基,对转录激活、染色质沉默及基因组印记等过程具有重要的调控作用^[3]。microRNA-375(miR-375)定位于2q35上,存在于编码基因*Ccd108*和*Cryba2*之间,参与调控肿瘤细胞的增殖和凋亡,在乳腺癌、食管癌及肝癌中均呈现异常表达^[3-5]。研究表明^[6],在肝癌组织中,miR-375能够结合原癌基因*Yes*相关蛋白1(YAP1),并抑制其表达,从而阻遏癌细胞增殖、侵袭。Erb-b2受体酪氨酸激酶2(ERBB2)属于人表皮生长因子受体家族,位于人类染色体17q12,具有酪氨酸激酶活性^[7]。ERBB2作为一种原癌基因,能够编码跨膜酪氨酸激酶受体蛋白,对肿瘤新生血管、肿瘤细胞分化和转移具有重要的调控作用^[7]。目前,miR-375和ERBB2在EOC中鲜有研究,且两者均能作用于磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/丝氨酸激酶(Akt)信号通路^[8-9]。因此,本研究旨在探索EOC组织中miR-375、ERBB2的表达及与临床病理特征和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年10月—2017年10月上海交通大学

附属第六人民医院收治的134例EOC患者基本资料及组织标本。纳入标准:①符合《FIGO 2015妇癌报告解读》^[10]中EOC的诊断标准,且术后病理证实为EOC;②EOC患者的一般资料均完整,能够配合本次研究,且保证定时接受随访;③既往无卵巢、子宫手术史或放化疗史。排除标准:①合并子宫内异症、巨大子宫肌瘤或多囊卵巢综合征等严重子宫附件疾病者;②合并其他原发恶性肿瘤者(如胃癌、乳腺癌);③身体情况较差而不能耐受手术治疗者;④肝、肾功能失代偿者;⑤严重免疫功能缺陷者。采用电话及门诊复查的形式对患者进行3年随访,截止时间为死亡或随访结束。

1.2 方法

采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测miR-375和ERBB2的表达。手术切除后,立即采集EOC组织及相应的癌旁组织(距肿瘤边缘5 cm处)置于液氮中暂存,术后移至-80℃冰箱冷冻保存。标本组织各取100 mg,于冰上充分研磨,滴入1 ml Trizol试剂(Invitrogen公司)提取总RNA。将10 μg总RNA通过One Step PrimeScript cDNA Synthesis Kit(大连宝生物有限公司)逆转录为cDNA。使用SYBR PrimeScript™ RT-PCR Kit试剂盒(大连宝生物有限公司)定量检测miR-375和ERBB2的表达。PCR反应体系:SYBR PrimeScript™ RT-PCR 5 μl,正向引物0.4 μl,反向引物0.4 μl,cDNA Template 1.0 μl及dH₂O 3.2 μl,共计10 μl。引物序列:miR-375正向5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3',反向5'-AGCCGTTTGTTCGTTCCGGCT-3';内参基因*U6*正向5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3',反向5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';ERBB2正向5'-CCAGCCTTCGACAACCTCTATT-3',反向5'-TGCCGTA GGTGTCCCTTTG-3';内参基因*GAPDH*正向5'-ACAA

CTTTGGTATCGTGGAAGG-3',反向 5'-GCCATCACGC CACAGTTTC-3'。miR-375 和 ERBB2 的 PCR 反应条件:95℃ 预变性 30 s,95℃ 变性 5 s,55℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 30 s,共 40 个循环,每个样本设置 3 个复孔。引物由北京诺博莱德科技有限公司合成。通过相对 Ct 值计算 miR-375 和 ERBB2 mRNA 相对表达量,结果以 ΔCt 值表示,相对于 U6 或 GAPDH 的比值为 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$,其中 $\Delta\text{Ct}=\text{Ct}_{\text{目的基因}}-\text{Ct}_{\text{内参基因}}$ 。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用方差分析或 t 检验;相关性分析用 Pearson 法。预后影响因素的分析用多因素 Cox 逐步回归模型;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较用 Log-rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 miR-375 mRNA 和 ERBB2 mRNA 相对表达量的比较

EOC 组织中 miR-375 mRNA 相对表达量为 (0.73 ± 0.21) ,较癌旁正常组织 (1.49 ± 0.45) 低 ($t = 6.818, P = 0.000$);而 ERBB2 mRNA 相对表达量 (1.97 ± 0.56) 较癌旁正常组织 (1.03 ± 0.32) 高 ($t = 17.128, P = 0.000$)。

2.2 EOC 组织中 miR-375 mRNA 和 ERBB2 mRNA 相对表达量与临床病理特征的关系

不同淋巴结转移和 FIGO 分期患者 EOC 组织中 miR-375 mRNA 和 ERBB2 mRNA 相对表达量比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而不同年龄、肿瘤大小、分化程度及病理类型患者 EOC 组织中 miR-375 mRNA 和 ERBB2 mRNA 相对表达量比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同临床病理特征 miR-375 mRNA 和 ERBB2 mRNA 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	miR-375 mRNA	t/F 值	P 值	ERBB2 mRNA	t/F 值	P 值
年龄							
≥ 60 岁	73	0.71 ± 0.15	1.246	0.216	1.99 ± 0.62	0.341	0.734
< 60 岁	61	0.75 ± 0.21			1.95 ± 0.74		
肿瘤大小							
> 3 cm	100	0.71 ± 0.22	1.251	0.218	1.98 ± 0.57	0.360	0.720
≤ 3 cm	34	0.79 ± 0.35			1.94 ± 0.53		
分化程度							
高分化	50	0.77 ± 0.21	1.071	0.346	1.93 ± 0.47	0.249	0.780
中分化	71	0.71 ± 0.27			1.99 ± 0.52		
低分化	13	0.69 ± 0.23			2.01 ± 0.59		
淋巴结转移							
有	10	0.25 ± 0.11	11.525	0.000	2.59 ± 0.81	2.770	0.006
无	124	0.77 ± 0.32			1.92 ± 0.73		
病理类型							
浆液性癌	53	0.69 ± 0.21	1.778	0.173	1.95 ± 0.52	0.138	0.871
黏液性癌	69	0.76 ± 0.20			1.99 ± 0.42		
其他类型癌	12	0.73 ± 0.19			1.94 ± 0.45		
FIGO 分期							
I、II	122	0.78 ± 0.31	14.904	0.000	1.90 ± 0.59	4.394	0.000
III、IV	12	0.21 ± 0.09			2.68 ± 0.55		

2.3 EOC 组织中 miR-375 与 ERBB2 的相关性

经 Pearson 相关性分析, 结果表明, EOC 组织中 miR-375 的表达与 ERBB2 的表达呈负相关 ($r=-0.598$, $P<0.05$)。见图 1。

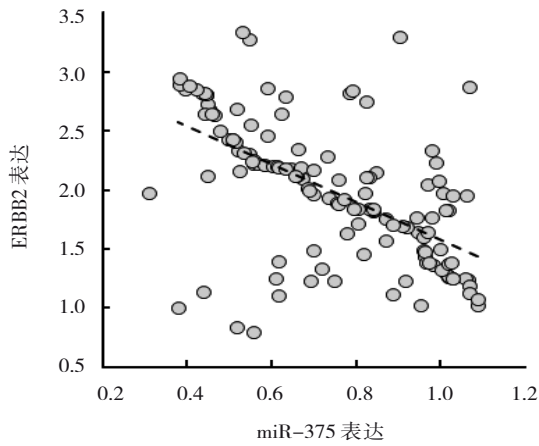
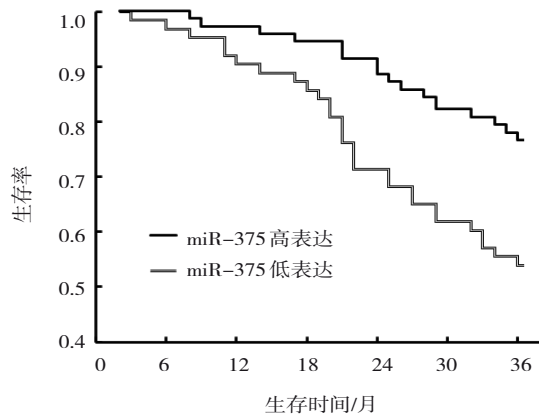


图 1 miR-375 与 ERBB2 的相关性散点图



2.4 EOC 组织中 miR-375 和 ERBB2 与患者预后的关系

以 EOC 组织中 miR-375 mRNA 相对表达量的中位数 0.73 为临界值, 分为高表达组 71 例, 低表达组 63 例。高表达组的 3 年总生存率为 77.46% (55/71), 低表达组的 3 年总生存率为 53.97% (34/63), 两组总生存率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.001$, $P=0.045$), miR-375 低表达组的 3 年总生存率较高表达组低。以 EOC 组织中 ERBB2 mRNA 相对表达量的中位数 1.97 为临界值, 分为高表达组 69 例, 低表达组 65 例。高表达组的 3 年总生存率为 53.62% (37/69), 低表达组的 3 年总生存率为 80.00% (52/65), 两组总生存率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.289$, $P=0.038$), ERBB2 高表达组的 3 年总生存率较低表达组低。见图 2。

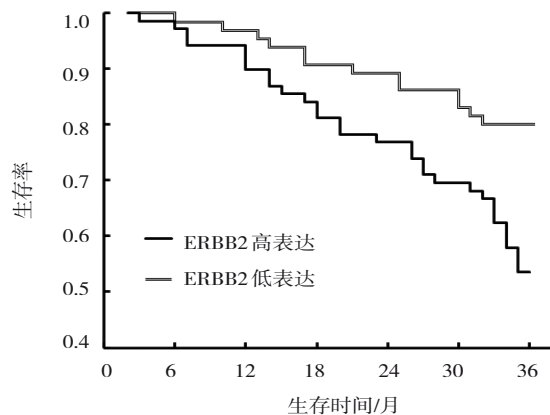


图 2 不同 miR-375 和 ERBB2 表达的 EOC 患者的生存曲线图

2.5 EOC 患者预后的影响因素

建立 Cox 比例风险回归模型, 以 EOC 患者预后情况为因变量, 赋值 1=死亡, 0=生存, t =生存期。以 FIGO 分期、淋巴结转移、miR-375、ERBB2 为自变量。回归过程采用逐步后退法, 以进行自变量的选择和剔除, 设定 $\alpha_{\text{剔除}}=0.10$, $\alpha_{\text{入选}}=0.05$ 。回归结果显示,

高级别的 FIGO 分期 [$\hat{H}R=1.844$ (95% CI: 1.136, 2.993)]、有淋巴结转移 [$\hat{H}R=2.065$ (95% CI: 1.133, 3.761)]、miR-375 低表达 [$\hat{H}R=2.162$ (95% CI: 1.051, 4.447)] 以及 ERBB2 高表达 [$\hat{H}R=2.246$ (95% CI: 1.428, 3.532)] 是影响 EOC 患者预后的危险因素 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 EOC 患者预后影响因素的 Cox 逐步回归模型参数

自变量	赋值说明	b	S_b	Wald χ^2	P 值	$\hat{H}R$	95% CI	
							下限	上限
FIGO 分期	1=Ⅲ、Ⅳ期; 0=Ⅰ、Ⅱ期	0.612	0.247	6.139	0.013	1.844	1.136	2.993
淋巴结转移	1=有; 0=无	0.725	0.306	5.613	0.018	2.065	1.133	3.761
miR-375	1= <0.73 ; 0= ≥ 0.73	0.771	0.368	4.389	0.036	2.162	1.051	4.447
ERBB2	1= ≥ 1.97 ; 0= < 1.97	0.809	0.231	12.265	0.000	2.246	1.428	3.532

3 讨论

EOC是最常见的卵巢癌类型,起源于卵巢组织的原始体腔上皮,在一定条件下能够分化为各种苗勒上皮,进而形成多种组织类型,因此具有较强的异质性^[11]。循证医学调查发现^[1],全世界每年新增卵巢癌病例约 24 万,因卵巢癌死亡的病例数量约为 15 万。我国由于老龄人口比例逐步增加,从而导致卵巢癌的发病率呈逐年上升趋势。EOC发生的机制复杂多样,主要是多基因和多步骤协同作用的结果,细胞间的信号转导、细胞存活与凋亡的失衡及细胞异常增殖等在 EOC 的演化过程中均发挥作用^[11]。目前,血清 CA125 是检测 EOC 常用的血清指标,然而一些卵巢良性病变、胰腺疾病及其他妇科疾病,血清 CA125 也会升高,其特异性并不明显,容易造成过度诊断^[2]。手术切除是目前能够治愈 EOC 的唯一方法,但由于 EOC 产生的腹水含有大量癌细胞,因此,EOC 的复发率较高,患者的死亡风险增加。表观遗传学、基因组学及生物分子学是目前癌症领域的热点话题,在评估病情进展程度、辅助诊断或预测复发等临床实践中具有重要意义。既往研究表明^[4,12],DNA 拷贝数改变、LncRNA 及 DNA 甲基化等能够参与调控肿瘤细胞分裂分化,且具有改变肿瘤微环境的作用,增加正常细胞癌变的风险。

miRNA 尽管不能直接编码蛋白质,但能够使沉默复合物与信使 RNA 的 3'-UTR 靶向结合,使信使 RNA 不能完成转录后翻译。miR-375 首次在胰岛 B 细胞中被发现,参与胰岛的形成,对胰岛素的分泌具有重要的调控作用,但随着研究的不断深入,miR-375 被发现能够调控细胞异常增殖及分化,对肿瘤的形成具有重要影响^[3]。KONG 等^[12]发现,在体外细胞克隆实验中,miR-375 通过结合胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)受体抑制食管癌细胞的增殖,发挥抑癌基因的作用。DING 等^[13]研究发现,miR-375 能够靶向结合 Janus 激酶 2 (JAK2),使其表达受阻,从而减缓胃癌细胞的增殖速度。本研究结果表明,EOC 组织中 miR-375 mRNA 相对表达量较癌旁组织降低,提示 miR-375 在 EOC 中发挥一定作用。其机制可能为癌组织中 miR-375 发生甲基化,抑制启动子表达,导致 miR-375 转录受阻,因此,EOC 组织中的 miR-375 表达下调^[13]。本研究结果表明,不同 FIGO 分期和淋巴结转移患者的 miR-375 mRNA 相对表达量比较差异

有统计学意义,提示 miR-375 可能参与了 EOC 的癌变过程。其原因可能为 miR-375 表达下调后使其下游靶点的 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1)活化,从而激活 PI3K/Akt 信号通路,使细胞糖酵解能力增强,促进癌细胞迅速增殖分化^[8,14]。此外,miR-375 表达受阻能够激活致癌基因 *YWHAZ*,导致各种凋亡蛋白失活,使癌细胞能够进行无限有丝分裂,同时,活化的 *YWHAZ* 能够诱导上皮间质转化,从而促进癌细胞转移和侵袭^[15]。

*ERBB2*是一种转化基因,属于表皮生长因子受体家族,由 1 255 个氨基酸残基组成,能够编码 185 kD 的跨膜酪氨酸激酶受体蛋白,在胚胎发育时广泛表达,而在分化成熟的组织中表达明显下调^[7]。*ERBB2*在多种上皮性肿瘤中均呈异常表达,对肿瘤细胞的分化、侵袭及瘤周血管的形成具有重要调控作用。在脑胶质瘤中,*ERBB2*基因呈高表达,诱导 Akt 活化,使癌细胞发生去凋亡化,促进胶质瘤细胞异常增殖^[16]。研究表明^[17],在食管癌组织中,miR-193a-5p 通过靶向结合 *ERBB2*的 3'-UTR,形成沉默复合物,阻碍 *ERBB2*表达,从而使癌细胞的周期延长,分裂速度降低。本研究结果表明,EOC 组织中 *ERBB2* mRNA 相对表达量较癌旁组织升高,提示 *ERBB2*对 EOC 的发生具有一定影响。其具体机制目前尚不清楚,可能是由于 EOC 组织的启动子发生基因突变,其活性较正常组织明显增强,从而使其转录效率明显提高,导致癌组织中 *ERBB2*表达上调^[16]。本研究结果表明,不同 FIGO 分期和淋巴结转移患者的 *ERBB2* mRNA 相对表达量比较差异有统计学意义,提示 *ERBB2*参与调控 EOC 的进展。其原因可能是 *ERBB2*上调能够诱导 PI3K/Akt 信号通路活化,促进癌细胞进行无限有丝分裂,并缩短细胞分裂周期,使癌细胞迅速增殖、分化^[18]。此外,高表达的 *ERBB2*能够激活单体小分子三磷酸鸟苷酶 (Ras)/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路,从而促进下游靶基因分泌基质金属蛋白酶 (MMP)-2、9,使细胞外基质降解,利于癌细胞侵袭周围正常细胞或向周围组织器官转移^[9,19]。

Pearson 分析显示,EOC 组织中 miR-375 的表达与 *ERBB2*的表达呈负相关,提示 *ERBB2*可能是 miR-375 的靶点,miR-375 通过调控 *ERBB2*的表达从而发挥相关生物学功能。癌组织中下调的 miR-375 使

具有酪氨酸残基的生长因子受体磷酸化,改变其二聚体构象,激活 PI3k/Akt 信号通路,从而促进肿瘤细胞生长^[8]。ERBB2 与 PI3K/Akt 信号通路存在正反馈调节机制,PI3K/Akt 信号通路活化能够提高 ERBB2 的分子活性^[20]。因此,推断 miR-375 可能通过 PI3k/Akt 信号通路调控 ERBB2 的表达,但其具体分子机制由于本研究设备限制,目前尚不清楚,需要后续实验进一步研究。Kaplan-Meier 生存曲线结果表明,当 miR-375 表达下调和 ERBB2 表达上调时,患者的预后生存时间更短,提示 miR-375 和 ERBB2 的表达与 EOC 患者预后生存时间密切相关。同时,Cox 回归分析进一步证实 miR-375 和 ERBB2 与 EOC 患者预后有关,提示 miR-375 和 ERBB2 可能作为预测患者预后生存时间的潜在生物标志物。

综上所述,EOC 组织中 miR-375 呈低表达而 ERBB2 呈高表达,两者呈负相关,且均与 FIGO 分期及淋巴结转移有关,对评估病情进展及其预后生存率具有重要的临床价值。

参 考 文 献 :

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] 安民,郭建宾,段华,等. CA125 阴性上皮性卵巢癌患者的临床病理特征及预后[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(8): 576-579.
- [3] YAN J W, LIN J S, HE X X. The emerging role of miR-375 in cancer[J]. *Inter J Cancer*, 2014, 135(5): 1011-1018.
- [4] LIU J X, WANG P, ZHANG P, et al. An integrative bioinformatics analysis identified miR-375 as a candidate key regulator of malignant breast cancer[J]. *J Appl Genet*, 2019, 60(3): 335-346.
- [5] SUN G Y, YE H, WANG X, et al. Autoantibodies against tumor-associated antigens combined with microRNAs in detecting esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(3): 1173-1182.
- [6] LIU A M, POON R T P, LUK J M. MicroRNA-375 targets Hippo-signaling effector YAP in liver cancer and inhibits tumor properties[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(3): 623-627.
- [7] 蒋莹,罗佳,张晓月,等. EGFR 和 ErbB2 表达对肺腺癌纵隔淋巴结转移的预测作用[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(9): 816-822.
- [8] SLATTERY M L, MULLANY L E, SAKODA L C, et al. The PI3K/AKT signaling pathway: associations of miRNAs with dysregulated gene expression in colorectal cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(2): 243-261.
- [9] MIZUKOSHI K, KOYAMA N, HAYASHI T, et al. Shh/Ptch and EGF/ErbB cooperatively regulate branching morphogenesis of fetal mouse submandibular glands[J]. *Dev Biol*, 2016, 412(2): 278-287.
- [10] 林仲秋,吴妙芳,李晶,等. «FIGO 2015 妇癌报告»解读连载三——卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌诊治指南解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(12): 1074-1081.
- [11] 郭玉琪,李保平,郭君红,等. 肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1、基质金属蛋白酶-2 在卵巢上皮性癌组织中的表达及其相关性[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(10): 742-746.
- [12] KONG K L, KONG D L, CHAN T H, et al. MicroRNA-375 inhibits tumor growth and metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma through repressing insulin-like growth factor 1 receptor[J]. *Gut*, 2012, 61(1): 33-42.
- [13] DING L, XU Y J, ZHANG W, et al. MiR-375 frequently down-regulated in gastric cancer inhibits cell proliferation by targeting JAK2[J]. *Cell Res*, 2010, 20(7): 784-793.
- [14] YAN M Y, LIU Q L, JIANG Y M, et al. Long noncoding RNA LNC_000898 alleviates cardiomyocyte apoptosis and promotes cardiac repair after myocardial infarction through modulating the miR-375/PDK1 axis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(1): 77-85.
- [15] GUO F, GAO Y J, SUI G Q, et al. miR-375-3p/YWHAZ/β-catenin axis regulates migration, invasion, EMT in gastric cancer cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(2): 144-152.
- [16] SPÄTH F, ANDERSSON U, DAHLIN A M, et al. Pre-diagnostic serum levels of EGFR and ErbB2 and genetic glioma risk variants: a nested case-control study[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 11065-11072.
- [17] GE X Q, YANG Y Z, LI S S, et al. No significant association between PIK3CA mutation and survival of esophageal squamous cell carcinoma: a meta analysis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(3): 462-468.
- [18] ZHU W J, CHEN X, WANG Y W, et al. MiR-1268b confers chemosensitivity in breast cancer by targeting ERBB2-mediated PI3K-AKT pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 89631-89642.
- [19] PATEL N, BARRIENTOS A, LANDGRAF R. The growth factor receptor ERBB2 regulates mitochondrial activity on a signaling time scale[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(49): 35253-35265.
- [20] DANG W, BIAN R, FANG Q Q, et al. KIF11 promotes cell proliferation via ERBB2/PI3K/AKT signaling pathway in gallbladder cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2): 514-526.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘阳,熊苗,赵立东. 上皮性卵巢癌组织中 microRNA-375、ERBB2 的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(15): 6-11.

Cite this article as: LIU Y, XIONG M, ZHAO L D. Expression of miR-375 and ERBB2 in epithelial ovarian cancer and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(15): 6-11.