

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

张瑞涛[△] 史惠蓉 任芳 刘哲颖 姬鹏程 张微微 王文文

(郑州大学第一附属医院妇科 郑州 450052)

【摘要】 目的 探讨 miR-338-3p(miR-338-3p)和 MET 转录调节因子 MACC1 在卵巢上皮性癌(epithelial ovarian cancer, EOC)组织中的表达及其临床意义。**方法** 采用实时荧光定量 PCR 技术检测 20 例正常卵巢组织、20 例卵巢良性上皮性肿瘤组织和 65 例 EOC 组织中 miR-338-3p 和 MACC1 基因的表达情况,分析二者表达的相关性及其与 EOC 临床病理指标的关系,Log-rank 和 Cox 回归分析影响 EOC 患者复发和死亡的危险因素, Kaplan-Meier 法分析 miR-338-3p 和 MACC1 表达对 EOC 患者生存的影响。**结果** EOC 组织中 miR-338-3p 和 MACC1 基因的表达分别为 0.331 ± 0.038 和 0.774 ± 0.025 ,与正常卵巢组织和良性卵巢肿瘤组织中的表达差异有统计学意义($F = 77.916, P < 0.001; F = 77.945, P < 0.001$),不同性质卵巢组织中 miR-338-3p 和 MACC1 的表达呈明显负相关($r = -0.968, P < 0.001$)。在 EOC 中,临床分期越晚、组织级别越高、有淋巴结转移的癌组织中 miR-338-3p 表达越低、MACC1 表达越高。Log-rank 单因素分析显示 miR-338-3p 低表达与 EOC 患者的复发($P = 0.038, HR = 4.139, 95\% CI: 1.271 \sim 8.078$)和死亡($P = 0.008, HR = 3.007, 95\% CI: 1.217 \sim 7.431$)相关。与其他患者相比,miR-338-3p 低表达且 MACC1 高表达的 EOC 患者的总体生存率和无进展生存率最低($\chi^2 = 16.960, P = 0.001; \chi^2 = 18.930, P = 0.000$)。**结论** miR-338-3p 低表达和 MACC1 高表达可能与 EOC 患者预后不良相关,二者可能共同参与 EOC 的进展和复发。

【关键词】 卵巢上皮性癌(EOC); miR-338-3p; MACC1; 复发; 死亡

【中图分类号】 R737.31 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.05.004

Expression and significance of miR-338-3p and MACC1 gene in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues

ZHANG Rui-tao[△], SHI Hui-rong, REN Fang, LIU Zhe-ying,
JI Peng-cheng, ZHANG Wei-wei, WANG Wen-wen

(Department of Gynecology, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China)

【Abstract】 Objective To explore the expressions and significance of miR-338-3p and MET transcriptional regulator MACC1 gene in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues. **Methods** The expression of miR-338-3p and MACC1 gene in 20 specimens of normal ovarian tissues, 20 specimens of benign epithelial ovarian tumor and 65 specimens of EOC was detected by real-time PCR method. Their interrelationships and their correlations to the clinicopathologic characteristics of EOC were analyzed. Risk factors of relapse and death were discussed by Log-rank and Cox regression analysis. The relations between miR-338-3p and MACC1 expression and the survival of EOC patients were measured by Kaplan-Meier analysis. **Results** The expressions of miR-338-3p and MACC1 gene in EOC tissues were 0.331 ± 0.038 and 0.774 ± 0.025 , and significant differences were noted between EOC tissues and

normal ovarian tissues and benign ovarian tumor tissues ($F = 77.916, P < 0.001; F = 77.945, P < 0.001$). In different ovarian tissues, miR-338-3p expression was negatively correlated to MACC1 expression ($r = -0.968, P < 0.001$). In EOC, lower expression of miR-338-3p and higher expression of MACC1 were associated with more advanced FIGO stage, higher histological grade and developed lymph node metastasis. Down-regulation of miR-338-3p was related with the relapse ($P = 0.038, HR = 4.139, 95\%CI: 1.271 - 8.078$) and death ($P = 0.008, HR = 3.007, 95\%CI: 1.217 - 7.431$) of EOC patients, which was showed by Log-rank univariate analysis. Compared with other patients, the overall survival rate and progression free survival rate of EOC patients with lower miR-338-3p and higher MACC1 expression were obviously poorer ($\chi^2 = 16.960, P = 0.001; \chi^2 = 18.930, P = 0.000$).

Conclusions Down-regulation of miR-338-3p and up-regulation of MACC1 gene were closely related with the poor prognosis of EOC patients. miR-338-3p and MACC1 might be implicated in the progression and recurrence of EOC together.

【Key words】 epithelial ovarian cancer (EOC); miR-338-3p; MACC1; recurrence; death

* This work was supported by the Overseas Training Project for Science and Technology Talents of Health and Family Planning Commission of Henan Province (2018028) and the Key Scientific Research Projects of Advanced Education of Department of Education, Henan Province (19A320006).

微 RNA(microRNAs, miRNAs)的突变和异常表达与各种人体肿瘤的发生发展相关,miRNAs 能调控多种肿瘤相关基因的表达,可作为癌基因或抑癌基因而发挥作用^[1]。在胃癌、结肠癌、甲状腺癌等肿瘤组织中 miR-338-3p 的表达水平明显低于正常组织,miR-338-3p 可能作为抑癌基因参与肿瘤侵袭和转移^[2-7]。MET 转录调节因子 MACC1 在结肠癌、胃癌、肺癌和肝细胞癌等多种恶性肿瘤组织中表达异常,与肿瘤的侵袭和转移关系密切,在晚期患者的肿瘤组织中表达明显升高,可作为评价患者预后和转归的肿瘤标志物^[8-11]。

研究表明,在胃癌、肝癌、宫颈癌等恶性肿瘤组织中 miR-338-3p 可靶向调控 MACC1 基因,进而参与肿瘤的侵袭和转移^[12-14]。目前 miR-338-3p 在卵巢上皮性癌(epithelial ovarian cancer, EOC)组织中的表达情况及其与 MACC1 基因的相互关系尚不清楚。本研究采用实时荧光定量 PCR 技术检测 miR-338-3p 和 MACC1 基因在正常卵巢组织、良性卵巢肿瘤及 EOC 中的表达情况,初步分析二者表达的相关性及其与卵巢癌临床病理参数之间的关系,探讨其临床意义及其在卵巢癌发生发展中的作用。

资料和方法

组织标本和临床资料 收集郑州大学第一附属

医院妇科 2012 年 10 月至 2015 年 10 月间入组且随访资料完善的 EOC 患者 105 例,所有入组患者均因妇科疾病首次就诊和接受治疗,术前均无其他药物和放射治疗史,未合并其他器官或系统严重疾病或恶性肿瘤。不符合上述标准和妊娠的患者均予以排除。105 例入组患者均留取手术新鲜卵巢组织标本,其中正常卵巢组织 20 例(标本来自因多发子宫肌瘤,或单侧卵巢肿瘤且对侧卵巢无受累,而接受子宫+双附件切除术或单纯双附件切除术的患者),良性卵巢上皮性肿瘤组织 20 例(标本来自因良性卵巢肿瘤行卵巢囊肿剥除术或卵巢切除术的患者,其中浆液性囊腺瘤 16 例,黏液性囊腺瘤 4 例),初诊 EOC 患者原发病灶组织 65 例。

65 例 EOC 患者年龄 28~76 岁,中位年龄 50 岁。早期患者(I~II期)行全面分期手术,晚期患者(III~IV期)行肿瘤细胞减灭术(残余病灶 <1 cm)。临床分期(FIGO2014):I 期 8 例,II 期 4 例,III 期 48 例,IV 期 5 例(其中腹壁肌层转移灶 2 例,腹膜后非淋巴结转移灶 3 例)。组织学分级:高级别 38 例,低级别 27 例。组织学类型:浆液性癌 52 例,黏液性癌 13 例。腹膜后淋巴结清扫均达到肠系膜下动脉水平,有淋巴结转移者 32 例(其中仅盆腔淋巴结转移者 26 例,仅腹主动脉旁淋巴结转移者 1 例,两处淋巴结均转移者 5 例),无淋巴结转移者 33 例。

本研究所有组织标本的收集和用途均获得患者

或家属知情同意,并经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准。3组患者(正常、良性、癌)的年龄、BMI等一般资料差异无统计学意义。EOC患者术后依据临床分期均接受规范化疗(多西他赛联合顺铂或卡铂)3~6个疗程,耐药或复发患者采用二线化疗药物单药或联合化疗(包含多西他赛、吉西他滨、依托泊苷、脂质体阿霉素、奥沙利铂等)。

主要试剂 Trizol(美国 Invitrogen 公司), TaqMan MicroRNA 逆转录试剂盒(美国 Applied Biosystems 公司),RevertAid first strand cDNA 合成试剂盒(加拿大 Fermentas 公司),SYBR Green 荧光定量 PCR 试剂盒(日本 Takara 公司)。

Real-time PCR 检测 Trizol 提取组织总 RNA,纯化后以分光光度计定量,取 2 μ g 总 RNA 参照 TaqMan microRNA 逆转录试剂盒说明书逆转录合成 cDNA 模板,用于 miR-338-3p 表达的检测,以 U6 作为内参。另取 2 μ g 总 RNA 参照 RevertAid first strand cDNA 合成试剂盒说明书逆转录合成 cDNA 模板,用于 MACC1 基因表达的检测,以 β -actin 作为内参。逆转录产物参照 SYBR Green 荧光定量 PCR 试剂盒说明书,采用 Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)进行 PCR 反应,PCR 所用引物由上海生物工程有限公司合成,引物序列见表 1,PCR 反应条件为:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min,95 $^{\circ}$ C 变性 15 s,60 $^{\circ}$ C 退火 60 s,共 40 循环。每次 PCR 实验重复 3 次,相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。

表 1 RT-PCR 引物序列

Tab 1 Primer sequences for RT-PCR

Item	Sequences (5'-3')	Length (bp)
miR-338-3p	F: AACCGGTCCAGCATCAGTGATT	74
	R: CAGTGCAGGTCCGAGGT	
U6	F: CTCGCTTCGGCAGCACA	70
	R: AACGCTTCACGAATTTGCGT	
MACC1	F: CATTTTCGGTCAGGAAGAATTGC	163
	R: TGGAAGCATTATTACCACGAAGG	
β -actin	F: CATGTACGTTGCTATCCAGGC	250
	R: CTCCTTAATGTCACGCACGAT	

F: Forward; R: Reverse.

统计学方法 使用 SPSS 21.0 和 GraphPad Prism 7 软件进行数据分析和绘图,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,MACC1 和 miR-338-3p 在不同卵巢组织中表达的差异性采用单因素 ANOVA 和非参数检验,两

组计量资料数据之间的差异性采用独立样本 t 检验或 Bonferroni 分析,MACC1 和 miR-338-3p 表达之间的相关性采用 Spearman 相关性检验,MACC1 和 miR-338-3p 表达与 EOC 临床病理参数的关系采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验和 Cox 回归模型分析影响 EOC 患者预后的危险因素,以双侧 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

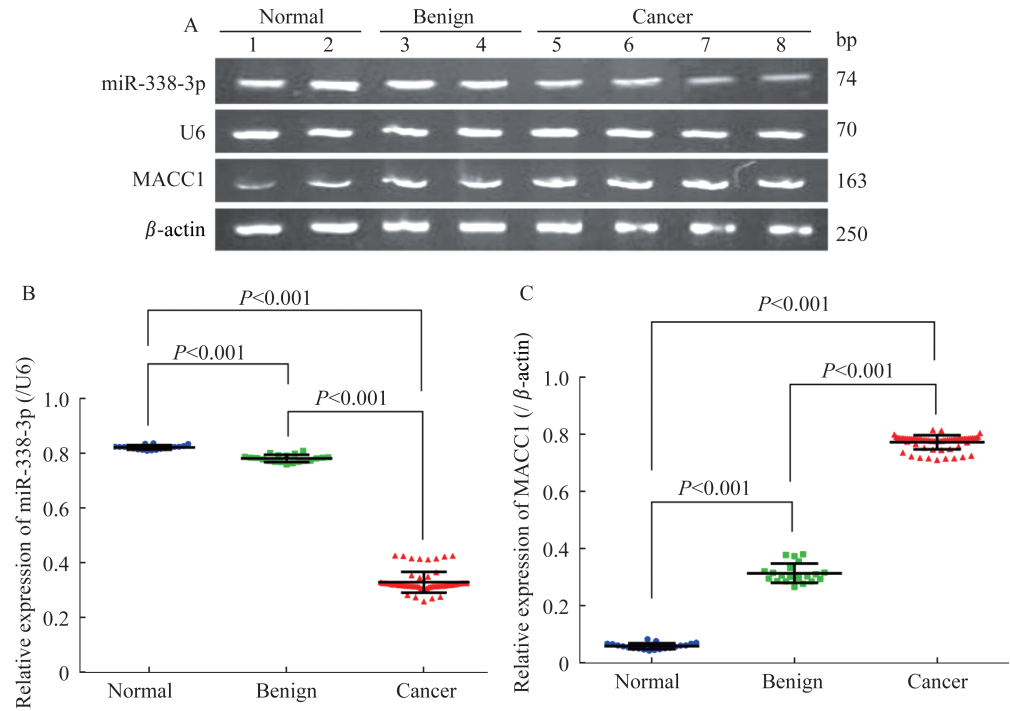
结 果

不同卵巢组织中 miR-338-3p 和 MACC1 基因的表达 在正常卵巢组织、良性卵巢肿瘤组织和 EOC 组织中 miR-338-3p 的相对表达量分别为 0.821 ± 0.008 、 0.781 ± 0.013 和 0.331 ± 0.038 , MACC1 基因的相对表达量分别为 0.059 ± 0.011 、 0.315 ± 0.034 和 0.774 ± 0.025 。与正常卵巢组织和良性卵巢肿瘤组织相比(图 1),EOC 组织中 miR-338-3p 表达水平明显下调($F = 77.916, P < 0.001$),MACC1 基因表达水平明显上调($F = 77.945, P < 0.001$)。

不同性质卵巢组织中 miR-338-3p 和 MACC1 基因表达的相关性 首先以 TargetScan Human 7.1 在线数据库为基础,查询 miRNA-靶基因调节关系,进而利用 starBase V2.0 数据库交互查询 5 个权威 miRNA 靶标预测数据库(TargetScan、picTar、RNA22、PITA 和 miRanda)中 miRNA-靶基因调节关系的交集,显示 MACC1 基因是 miR-338-3p 下游的靶向调节基因之一。本研究的 105 例不同性质卵巢组织经 Spearman 相关性分析显示,miR-338-3p 和 MACC1 的表达水平呈明显负相关($r = -0.968, P < 0.001$,图 2)。

EOC 组织中 miR-338-3p 和 MACC1 基因表达与临床病理参数的关系 65 例 EOC 组织中 miR-338-3p 和 MACC1 的中位相对表达水平分别为 0.320 ± 0.014 和 0.782 ± 0.033 ,据此划分为相对高表达(\geq 中位表达量)和相对低表达($<$ 中位表达量)。分组统计显示,临床分期越晚、组织级别越高、有淋巴结转移的 EOC 组织中 miR-338-3p 表达越低而 MACC1 表达越高(表 2)。

Log-rank 和 Cox 回归分析 Log-rank 单因素分析 miR-338-3p 表达、MACC1 表达、年龄、临床分期、组织分化、组织类型、腹水、淋巴结转移等参数与



A:Real-time PCR;B and C:Relative expression. Normal:Normal ovarian;Benign:Benign epithelial ovarian tumor;Cancer:EOC.

图 1 不同卵巢组织中 miR-338-3p 和 MACC1 基因的表达

Fig 1 Expression of miR-338-3p and MACC1 gene in different ovarian tissues

表 2 EOC 组织中 miR-338-3p 和 MACC1 基因表达与临床病理参数之间的关系

Tab 2 The relationships between miR-338-3p and MACC1 gene expressions in EOC tissues and clinicopathological parameters of EOC

[n (%)]

Item	Case	MACC1		χ^2	<i>P</i>	miR-338-3p		χ^2	<i>P</i>
		High	Low			High	Low		
Age (y)									
<50	31	14 (45.16)	17 (54.84)	0.746	0.388	17 (54.84)	14 (45.16)	0.015	0.746
≥50	34	19 (55.88)	15 (44.12)			20 (58.82)	14 (41.18)		
FIGO stage									
I – II	12	0 (0.00)	12 (100.00)	–	<0.001 ⁽¹⁾	12 (100.00)	0 (0.00)	–	0.001 ⁽¹⁾
III – IV	53	33 (62.26)	20 (37.74)			25 (47.17)	28 (52.83)		
Histological grade									
Low	27	5 (18.52)	22 (81.48)	19.219	<0.001	20 (74.07)	7 (25.93)	5.540	0.019
High	38	28 (73.68)	10 (26.32)			17 (44.74)	21 (55.26)		
Histological classification									
Serous	52	29 (56.60)	23 (43.40)	1.697	0.193	28 (53.85)	24 (46.15)	0.474	0.491
Mucinous	13	4 (30.77)	9 (69.23)			9 (69.23)	4 (30.77)		
Ascites									
No	16	5 (31.25)	11 (68.75)	3.235	0.072	12 (75.00)	4 (25.00)	1.935	0.164
Yes	49	28 (57.14)	21 (42.86)			25 (51.02)	24 (48.98)		
Lymph node metastasis									
No	33	11 (33.33)	22 (66.67)	8.153	0.004	23 (69.70)	10 (30.30)	4.461	0.035
Yes	32	22 (68.75)	10 (31.25)			14 (43.75)	18 (56.25)		

MACC1: High $\geq 0.782 \pm 0.033$; miR-338-3p: High $\geq 0.320 \pm 0.014$. ⁽¹⁾ Fisher exact probability method.

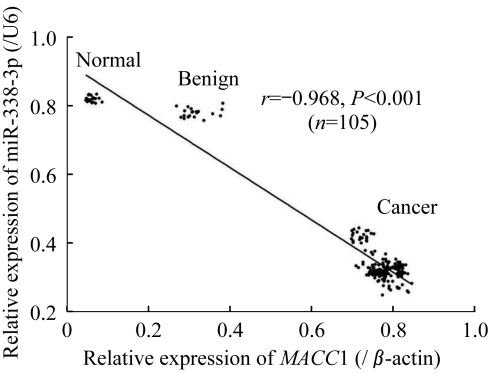


图2 不同卵巢组织中 miR-338-3p 和 MACC1 基因表达的相关性

Fig 2 The correlation between miR-338-3p and MACC1 gene expression in different ovarian tissues

65 例 EOC 患者复发和死亡的关系,结果显示 miR-338-3p 低表达 ($P = 0.038$, $HR = 4.139$, $95\%CI: 1.271 \sim 8.078$)、临床分期较晚 ($P = 0.022$, $HR = 2.346$, $95\%CI: 1.014 \sim 10.329$)和淋巴结转移 ($P = 0.007$, $HR = 5.032$, $95\%CI: 2.003 \sim 11.371$)与 EOC 患者复发相关;miR-338-3p 低表达 ($P = 0.008$, $HR = 3.007$, $95\%CI: 1.217 \sim 7.431$)、临床分期较晚 ($P = 0.012$, $HR = 3.678$, $95\%CI: 1.204 \sim$

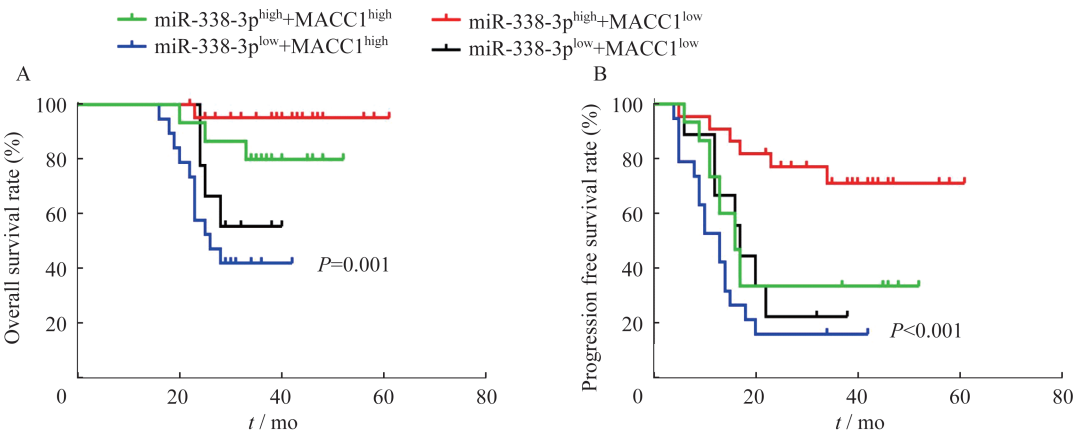
11.240)、组织分化高级别 ($P = 0.029$, $HR = 4.304$, $95\%CI: 1.742 \sim 10.630$)和淋巴结有转移 ($P = 0.003$, $HR = 4.432$, $95\%CI: 1.797 \sim 10.930$)与 EOC 患者死亡相关。Cox 多因素回归分析显示,上述因素均非 EOC 患者复发和死亡的独立影响因素。

Kaplan-Meier 生存分析 截至 2018 年 2 月底随访结束时,入组患者随访时间为 16~61 个月,中位随访时间 38 个月,46 人存活,19 人死亡(表 3)。在 65 例 EOC 患者中,miR-338-3p 低表达同时 MACC1 高表达患者的总体生存率和无进展生存率均显著低于其他类型患者 ($\chi^2 = 16.960$, $P = 0.001$; $\chi^2 = 18.930$, $P = 0.000$)(图 3)。

表3 随访结束时 65 例 EOC 患者情况

Tab 3 The status of 65 EOC patients at the end of follow-up (n)

FIGO stage	Case	Stable	Recurrence		Death
			<2 times	≥2 times	
I	8	7	1	0	0
II	4	3	1	0	0
III	48	16	9	9	14
IV	5	0	0	0	5
Total	65	26	11	9	19



A:Overall survival rate;B:Progression free survival rate.

图3 EOC 组织中 miR-338-3p 和 MACC1 表达与患者生存率的关系

Fig 3 Relationships between miR-338-3p and MACC1 expression in EOC tissues and survival rate of EOC patients

讨 论

卵巢癌是威胁女性生殖健康的主要疾病之一,大部分患者发现时临床分期较晚,盆腹腔存在癌灶广泛侵犯和转移是患者预后较差的重要原因之一。

研究卵巢癌侵袭和转移的分子机制,是卵巢癌基础和临床研究中的严峻课题。miRNAs 是一种高度保守的内源性非编码小 RNA。人类基因组中有千余种 miRNA,这些 miRNA 调控约 1/3 蛋白质编码基因的表达,是最大的一类基因表达调控因子,在多种生理和病理过程中发挥重要作用^[15]。miRNAs 还

与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成、肿瘤细胞微环境等恶性肿瘤侵袭和转移相关过程关系密切,参与包括卵巢癌在内的多种恶性肿瘤的侵袭和转移,可作为恶性肿瘤治疗的潜在靶点^[16-18]。

研究显示,miR-338-3p 在胃癌、结肠癌、甲状腺癌等恶性肿瘤组织中的表达水平明显低于正常组织,可能作为抑癌基因参与上述恶性肿瘤的侵袭和转移^[2-7]。MACC1 与多种恶性肿瘤的侵袭和转移密切相关,本课题组前期采用免疫组织化学法、RT-PCR 法和 Western blot 法研究显示,EOC 组织中存在 MACC1 mRNA 和蛋白质异常高表达,临床分期越晚、组织分化越差、伴随淋巴结转移的癌组织中 MACC1 mRNA 和蛋白质表达越高,MACC1 表达增加可能提示 EOC 患者预后不良,MACC1 可作为晚期 EOC 预后监测的标志物^[19-21]。本研究采用 RT-PCR 技术检测正常卵巢组织、良性上皮性卵巢肿瘤和 EOC 组织中 miR-338-3p 和 MACC1 基因的表达情况,结果显示与正常卵巢组织和良性上皮性卵巢肿瘤相比,EOC 组织中 miR-338-3p 表达明显降低且 MACC1 基因表达明显增高,提示二者异常表达可能参与卵巢癌的发生和发展。

miRNAs 主要通过靶向调控下游相关基因的表达或信号通路的活性,进而参与各种生理和病理过程。在恶性肿瘤的发生发展过程中,多数 miRNAs 参与调控癌基因或抑癌基因,甚至同一个 miRNA 在不同的癌组织中表现出相反的调控作用^[22]。研究表明,胃癌、肝癌、宫颈癌等恶性肿瘤组织中存在 miR-338-3p 低表达和 MACC1 基因高表达,miR-338-3p 可靶向调控 MACC1 基因,进而参与恶性肿瘤的侵袭和转移^[12-14]。本研究中,经 miRNA 调节靶基因在线开放数据库检索显示,MACC1 基因是 miR-338-3p 的下游调节靶基因之一。目前尚无卵巢癌组织中 miR-338-3p 靶向调控 MACC1 基因的相关报道。本研究进一步分析表明,不同性质卵巢组织中 miR-338-3p 和 MACC1 的表达呈明显负相关,临床分期越晚、组织级别越高、伴淋巴结转移的 EOC 组织中 miR-338-3p 表达越低且 MACC1 表达越高,miR-338-3p 低表达与 EOC 患者的复发和死亡相关,miR-338-3p 低表达同时 MACC1 高表达患者的总体生存率和无进展生存率显著降低。上述结果提示 miR-338-3p 低表达和 MACC1 高表达可能与 EOC 患者预后不良相关,结合既往相关报道推测

可能是 miR-338-3p 靶向调控 MACC1 的表达,进而共同参与卵巢癌的进展和复发,二者有作为卵巢癌预后不良标志物的潜在价值。

综上所述,本研究结果显示 EOC 组织中存在 miR-338-3p 和 MACC1 异常表达,且与患者的预后不良相关,二者可能共同参与 EOC 进展和复发。在此基础上进一步研究卵巢癌细胞中 miR-338-3p 靶向调控 MACC1 基因的分子机制,进一步阐明卵巢癌侵袭和转移的分子机制,可为临床探寻新的卵巢癌治疗的分子靶点,从而为卵巢癌的精准治疗提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] IORIO MV, CROCE CM. microRNA involvement in human cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (6): 1126 - 1133.
- [2] LIU S, SUO J, WANG C, et al. Downregulation of tissue miR-338-3p predicts unfavorable prognosis of gastric cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 21(1): 117 - 122.
- [3] GAEDCKE J, GRADE M, CAMPS J, et al. The rectal cancer microRNAome-microRNA expression in rectal cancer and matched normal mucosa [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(18): 4919 - 4930.
- [4] SUI GQ, FEI D, GUO F, et al. MicroRNA-338-3p inhibits thyroid cancer progression through targeting AKT3 [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(5): 1177 - 1187.
- [5] LI Y, CHEN P, ZU L, et al. MicroRNA-338-3p suppresses metastasis of lung cancer cells by targeting the EMT regulator Sox4 [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6 (2): 127 - 140.
- [6] HUANG XH, CHEN JS, WANG Q, et al. MiR-338-3p suppresses invasion of liver cancer cell by targeting smoothened [J]. *J Pathol*, 2011, 225(2): 463 - 472.
- [7] CHEN X, PAN M, HAN L, et al. MiR-338-3p suppresses neuroblastoma proliferation, invasion and migration through targeting PREX2a [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587 (22): 3729 - 3737.
- [8] SHIRAHATA A, SHINMURA K, KITAMURA Y, et al. MACC1 as a marker for advanced colorectal carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(7): 2689 - 2692.
- [9] SHIRAHATA A, SAKATA M, KITAMURA Y, et al. MACC1 as a marker for peritoneal-disseminated gastric carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(9): 3441 - 3444.
- [10] SHIMOKAWA H, URAMOTO H, ONITSUKA T, et al. Overexpression of MACC1 mRNA in lung adenocarcinoma is associated with postoperative recurrence [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(4): 895 - 898.
- [11] SHIRAHATA A, FAN W, SAKURABA K, et al. MACC1 as a marker for vascular invasive hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(3): 777 - 780.

(下转第 604 页)

- [5] 谭芳女. 宜昌市 20988 例人工流产患者人群特征、流产原因分析及预防对策[J]. 现代预防医学, 2013, 40(10): 1862 - 1864, 1868.
- [6] 刘莹, 李惠军, 冯庆才, 等. 流动人口与常住人口人工流产情况对比调查[J]. 中国计划生育学杂志, 2000(06): 264 - 266, 287 - 288.
- [7] 王秀丽, 孙爱军. 流动人口人工流产情况调查[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(13): 1836 - 1837.
- [8] 郭超, 刘鸿雁, 裴晓东, 等. 中国五城市流动育龄妇女人工流产风险因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(12): 1238 - 1242.
- [9] 宋晓琴, 马毅敏, 左连东, 等. 广州市不同户籍育龄妇女人工流产状况及影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(11): 739 - 743.
- [10] 张建端, 炼武, 时俊新, 等. 广州市未婚流动人口人工流产状况及影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2006, 14(11): 671 - 672.
- [11] 冯彩琴. 356 例人工流产妇女终止妊娠原因的调查分析[J]. 山西职工医学院学报, 2013, 23(1): 25 - 27.
- [12] 韩蓓, 葛华. 胚胎停育相关危险因素的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(16): 2570 - 2572.
- [13] 倪蓉, 梁健, 邱峰龙, 等. 胚胎停育 160 对夫妇的染色体核型分析[J]. 中国临床研究, 2017, 30(2): 242 - 244.
- [14] 郭洪花, 张彩虹, 池琳琳. 人工流产社会影响因素的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2015, 16(2): 190 - 192.
- [15] 楼超华, 尹逊丽, 左霞云, 等. 中国三城市未婚人工流产女性避孕状况及影响因素调查[J]. 中国计划生育学杂志, 2012, 20(6): 383 - 386.
- [16] 赵庆国, 李兵, 田丰莲, 等. 广东省惠州市未婚流动人口生殖健康现状及相关因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(12): 1038 - 1042.
- [17] ZHANG W, LI J, CHE Y, *et al.* Effects of post-abortion family planning services on preventing unintended pregnancy and repeat abortion (INPAC): a cluster randomised controlled trial in 30 Chinese provinces[J]. *Lancet*, 2017, 390(Sup4): S29.
- [18] 顾向应, 车焱. 人工流产和避孕大数据对生育政策放宽后我国计划生育工作的启示[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 46 - 51.

(收稿日期: 2018-11-14; 编辑: 段佳)

(上接第 597 页)

- [12] HUANG N, WU Z, LIN L, *et al.* MiR-338-3p inhibits epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells by targeting ZEB2 and MACC1/Met/Akt signaling [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 15222 - 15234.
- [13] ZHANG T, LIU W, ZENG XC, *et al.* Down-regulation of microRNA-338-3p promoted angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 583 - 591.
- [14] HUA FF, LIU SS, ZHU LH, *et al.* MiRNA-338-3p regulates cervical cancer cells proliferation by targeting MACC1 through MAPK signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(23): 5342 - 5352.
- [15] LEWIS BP, BURGE CB, BARTEL DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. *Cell*, 2005, 120(1): 15 - 20.
- [16] TODEN S, OKUGAWA Y, JASCUR T, *et al.* Curcumin mediates chemosensitization to 5-fluorouracil through miRNA-induced suppression of epithelial-to-mesenchymal transition in chemoresistant colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(3): 355 - 367.
- [17] SHEN G, LI X, JIA YF, *et al.* Hypoxia-regulated microRNAs in human cancer [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(3): 336 - 341.
- [18] SLABY O, LAGA R, SEDLACEK O. Therapeutic targeting of non-coding RNAs in cancer [J]. *Biochem J*, 2017, 474(24): 4219 - 4251.
- [19] 张瑞涛, 史惠蓉, 黄好亮, 等. MACC1、HGF 和 C-met 蛋白在卵巢上皮性癌中的表达及其意义[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(9): 1551 - 1555.
- [20] 张瑞涛, 任芳, 史惠蓉. 不同期别卵巢上皮性癌组织中结肠癌转移相关基因 1 表达[J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(1): 47 - 51.
- [21] ZHANG RT, SHI HR, CHEN ZM, *et al.* Effects of metastasis-associated in colon cancer 1 inhibition by small hairpin RNA on ovarian carcinoma OVCAR-3 cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 83.
- [22] ZAMORE PD, HALEY B. Ribo-gnome: the big world of small RNAs [J]. *Science*, 2005, 309(5740): 1519 - 1524.

(收稿日期: 2018-11-13; 编辑: 段佳)