

天开始有差异^[18]。研究证实,Erk 途径的激活参与 TGF- β 1 诱导的 EMT 过程^[19]。TGF- β 1 虽然对 BxPC-3、AsPC-1 及 PANC-1 3 种胰腺癌细胞系均有抑制其细胞生长作用,但 TGF- β 1 作用增加 CSC 比例,故提示非选择性应用 TGF- β 1 可能并不利于胰腺癌细胞的生长,却能提高 CD133⁺ 的比例,增加胰腺癌细胞的侵袭性及致瘤性,TGF- β 1 在不同时期对胰腺癌细胞的作用及其具体机制将成为未来的研究重点。

参考文献

- 田明,严俊,胡进静,等. 胰腺癌流行现状及危险因素综述[J]. 中国社会医学杂志, 2016, 33(2):137-140
- 杨尹默. 胰腺癌外科治疗的现状、存在问题与展望[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(9):1231-1235
- 王耀焄,张培彤. 影响肿瘤干细胞侵袭转移的相关机制[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(9):699-705
- 石小军,江华. 胰腺肿瘤干细胞研究进展[J]. 同济大学学报:医学版, 2016, 37(4):119-123
- 李小汀,贾英杰. 中医药对肺癌干细胞干预作用的研究概况[J]. 中医杂志, 2012, 53(8):708-710
- Perera RM, Bardeesy N. Ready, set, go: the EGF receptor at the pancreatic cancer starting line[J]. Cancer Cell, 2012, 22(3):281-282
- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. Cell, 2009, 139(5):871-890
- 陈文浩,杨明,张艳桥. 上皮-间质转化在恶性肿瘤中发生机制的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1):51-57
- Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF- β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins[J]. Nature, 1997, 390(6659):465-471
- 孙志亮,李洪利,尹崇高. TGF- β 1 通过 F-actin 聚合促进乳腺癌细胞 MCF-7 发生上皮-间质转化[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(5):735-736
- 钟志凤,杜金林,王建平,等. TGF- β 1 诱导胃癌细胞上皮间质转化与 CD133 表达研究[J]. 浙江医学, 2016, 38(15):1241-1245
- Muraoka-Cook RS, Kurokawa H, Koh Y, et al. Conditional overexpression of active transforming growth factor beta1 in vivo accelerates metastases of transgenic mammary tumors[J]. Cancer Res, 2004, 64(24):9002-9011
- Villanueva A, García C, Paules AB, et al. Disruption of the antiproliferative TGF- β signaling pathways in human pancreatic cancer cells[J]. Oncogene, 1998, 17(15):1969-1978
- Hermann PC, Huber SL, Herrler T, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer[J]. Cell Stem Cell, 2007, 1(3):313-323
- Lee HJ, You DD, Choi DW, et al. Significance of CD133 as a cancer stem cell markers focusing on the tumorigenicity of pancreatic cancer cell lines[J]. J Korean Surg Soc, 2011, 81(4):263-270
- Jimeno A, Feldmann G, Suarez-Gauthier A, et al. A direct pancreatic cancer xenograft model as a platform for cancer stem cell therapeutic development[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(2):310-314
- You H, Ding W, Rountree CB. Epigenetic regulation of cancer stem cell marker CD133 by transforming growth factor- β [J]. Hepatology, 2010, 51(5):1635-1644
- 封明轩. TGF- β 1 对胰腺癌细胞 EMT 及侵袭性的影响[D]. 上海:上海交通大学, 2007
- 吴腾云,张威,曹冬梅. TGF- β 诱导上皮间充质转化的信号通路研究[J]. 临床与病理杂志, 2011, 31(1):81-86

(收稿日期:2018-05-23)

(修回日期:2018-06-13)

MiR-449a 和 PLAGL2 在卵巢癌中的表达关系及临床意义

王秋宇 李晓翔 朱军义

摘要 目的 探讨 MiR-449a、PLAGL2 在卵巢癌中的表达及其与临床病理参数和预后的关系。方法 选取笔者医院卵巢癌患者 136 例,酶联免疫吸附法及免疫组化法测定卵巢癌组织及正常卵巢组织中 MiR-449a、PLAGL2 蛋白的表达水平,分析其与临床病理参数和预后的关系。结果 卵巢癌组 MiR-449a 蛋白表达水平低于癌旁组,PLAGL2 蛋白表达水平高于癌旁组($t=113.821, 88.774, P<0.01$);卵巢癌组 MiR-449a 阳性率低于癌旁组、PLAGL2 阳性率高于癌旁组($\chi^2=18.708, 151.786, P<$

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201603097)

作者单位:473000 南阳市中心医院妇产科(王秋宇、朱军义);473000 南阳市疾病预防控制中心(李晓翔)

通讯作者:王秋宇,电子邮箱:wangqiuyu1970@163.com

0.01); MiR-449a、PLAGL2 蛋白表达与肿瘤最大径、病理学分级、TMN 分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发相关性明显,且肿瘤最大径 ≥ 5 cm、病理学分期越高、TMN 分期越高、浸润深度越深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移、有复发、MiR-449a 蛋白阳性表达率越低、PLAGL2 蛋白阳性表达率越高($P < 0.01$); MiR-449a 阳性组 3 年生存率及生存期均明显高于 MiR-449a 阴性组,PLAGL2 阴性组 3 年生存率及生存期均明显高于 PLAGL2 阳性组($\chi^2 = 41.666, 37.816, Z = 17.980, 18.092, P < 0.01$)。结论 MiR-449a 蛋白在卵巢癌组织中表达量降低,PLAGL2 蛋白表达量增加;MiR-449a 蛋白高表达的卵巢癌患者能获得较好的预后,PLAGL2 蛋白低表达能获得较好的预后。

关键词 卵巢癌 多形性腺瘤基因锌指蛋白 2 表达 临床意义

中图分类号 R737.31

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.025

Expression and Clinical Significance of MiR-449a and PLAGL2 in Ovarian Cancer. Wang Qiuyu, Li Xiaoxiang, Zhu Junyi. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanyang Central Hospital, Henan 473000, China

Abstract Objective To investigate the expression of MiR-449a and PLAGL2 in ovarian cancer and its relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods** Totally 136 cases of ovarian cancer in our hospital were selected. The expression of MiR-449a and PLAGL2 protein in ovarian cancer tissues and normal ovarian tissues were measured by enzyme linked immunosorbent assay and immunohistochemistry. The relationship between the expression of MiR-449a and PLAGL2 protein and the clinicopathological parameters and prognosis were analyzed. **Results** The expression level of MiR-449a protein in the ovarian cancer group was lower than that in the paracancerous group, and the expression of PLAGL2 protein was higher than that in the paracancerous group ($t = 113.821, 88.774, P < 0.01$). The positive rate of MiR-449a in the ovarian cancer group was lower than that in the paracancer group and the positive rate of PLAGL2 was higher than that in the paracancerous group ($\chi^2 = 18.708, 151.786, P < 0.01$). The expression of MiR-449a, PLAGL2 protein was correlated with the maximum diameter and pathology of the tumor, the classification, TMN stage, infiltration depth, lymphatic vessel space infiltration, lymph node metastasis and recurrence. The maximum diameter of the tumor was greater than 5cm, the higher the pathological stage, the higher the TMN stage, the deeper the infiltration depth, the lymphatic space infiltration, the lymph node metastasis, the relapse, the lower the positive expression rate of MiR-449a protein and the higher positive expression rate of PLAGL2 protein ($P < 0.01$). The 3 year survival rate and survival time of MiR-449a positive group were significantly higher than that of MiR-449a negative group, and the 3 year survival rate and survival time of PLAGL2 negative group were significantly higher than those of PLAGL2 positive group ($\chi^2 = 41.666, 37.816, Z = 17.980, 18.092, P < 0.01$). **Conclusion** The expression of MiR-449a protein in ovarian cancer tissues is low and the expression of PLAGL2 protein is high. The ovarian cancer patients with high expression of MiR-449a protein could obtain better prognosis, and patients with the low expression of PLAGL2 protein could obtain a better prognosis.

Key words Ovarian cancer; Polymorphic adenoma gene zinc finger protein 2; Expression; Clinical significance

卵巢癌好发于 50~60 岁的绝经后女性,在妇科恶性肿瘤排名第三位,是临床上较为常见的女性生殖器官恶性肿瘤疾病^[1,2]。国际癌症研究中心报道指出,全世界每年有 70 万新增卵巢癌患者,其病死率为 18.78/10 万,占恶性肿瘤死亡病例的 18.09%,2013 年全球卵巢癌标化发生率为 37.68/10 万,标化病死率为 10.18/10 万^[3,4]。因此深入探讨卵巢癌的发病机制对卵巢癌患者的早期诊断、治疗以及提高患者的生存质量具有重要的意义。miRNA 与肿瘤的发生、发展、凋亡也有着密切的联系。MiR-449a 可通过抑制蛋白激酶 B 信号通路进而抑制肿瘤内皮细胞增殖和集落形成。MiR-449a 对免疫系统调控、血管生成和肿瘤转移等方面发挥着重要作用^[5,6]。研究证实 MiR-449a 基因突变时,表达降低时,肿瘤细胞无限制增殖、血管生成速度加快,且相关细胞因子如 VEGF、P53 等均表达增高。多形性腺瘤基因锌指蛋

白 2 (pleomorphic adenoma gene 2, PLAG2) 是促癌蛋白,其突变率为 3%~11%,当其突变时,肿瘤细胞无限制增殖、血管生成速度加快,PLAG2 基因突变在癌症的早期就会出现,且 PLAG2 基因状态不受药物治疗的阻断^[7,8]。目前关于 MiR-449a 和 PLAGL2 表达与卵巢癌关系的研究较少,本研究拟检测 MiR-449a 和 PLAGL2 在卵巢癌组织中的表达水平,探讨其与临床病理参数和预后的关系。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2011 年 1 月~2015 年 2 月在笔者医院妇科行手术治疗并经病理证实的卵巢癌患者 136 例,患者年龄为 40~74 岁,平均年龄 57.5 ± 17.8 岁,病程为 9 个月~4 年,其中绝经妇女 64 例、未绝经妇女 72 例、未分化癌 4 例、子宫内膜样癌 6 例、透明细胞癌 6 例、混合型腺癌 20 例、浆液性腺癌 82 例、黏液性腺癌 18 例。所有患者符合美国国家综

合癌症网(NCCN)公布的2013版《Ovarian cancer, version 2.2013》中关于卵巢癌的诊断标准^[9]。手术切除标本后行病理检查以判定肿瘤最大径、病理学分级、TMN分期、浸润深度、有无淋巴血管间隙浸润、有无淋巴结转移。同时取距卵巢癌组织5cm以上的正常卵巢组织为癌旁组。患者自愿提供正常卵巢组织及卵巢癌组织标本,用作分析MiR-449a、PLAGL2蛋白的表达。纳入标准:既往无精神障碍史,无心理疾患或精神疾病史;本研究经笔者医院医学伦理学委员会审批,所有患者(或患者直系亲属)均签署知情同意书。排除标准:肝脏、肾脏、心功能异常者,感染性疾病、甲状腺疾病、入院前接受放射治疗化学治疗的其他恶性肿瘤、胆汁淤积、自身免疫性疾病。

2. 主要仪器和试剂:超净工作台(上海恒跃医疗器械有限公司)、MiR-449a、PLAGL2 Elisa试剂盒购自武汉华美生物科技有限公司、热电MK3酶标仪、MiR-449a、PLAGL2一抗购自上海邦奕生物科技有限公司、免疫组化二抗试剂盒、抗体稀释液、DAB显色试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。

3. ELISA测定MiR-449a、PLAGL2蛋白水平:所有实验操作均为无菌操作,实验所有器具高压灭菌,37℃烘干。将保存在-70℃冰箱中的正常卵巢组织、卵巢癌组织取出解冻。称取0.5g正常卵巢组织、卵巢癌组织,加入少量液氮,在微波碾磨仪(5000r/s)中迅速将其碾碎至粉末状;将组织粉末转入1ml Eppendorf管中,加入0.8ml PBS(pH值为7.4),充分振荡混匀,2000×g,4℃,离心20min。仔细收集上清液。获取正常卵巢组织、卵巢癌组织匀浆后,采用Elisa法检测正常卵巢组织、卵巢癌组织的MiR-449a、PLAGL2蛋白表达量。

4. MiR-449a、PLAGL2在正常卵巢组织、卵巢癌组织的表达水平的测定:免疫组化法测定MiR-449a、PLAGL2在正常卵巢组织、卵巢癌组织中的表达,制作常规5μm的正常卵巢组织、卵巢癌组织石蜡切片,3%的H₂O₂液常温阻断内源性过氧化氢酶活性,微波修复抗原,PBS常规冲洗,1%的MiR-449a、

PLAGL2抗体工作液(稀释浓度1:200)购自英国Abcam公司,4℃过夜,加入二抗(IgG),室温30min,加链霉素抗生物素蛋白-过氧化物,PBS冲洗,DAB显色,苏木素复染,(50%、60%、80%、90%、95%、100%)梯度乙醇脱水,二甲苯透明,封片。随机选取5个高倍视野(×400)计数,无色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分,同时计数;>50%为(+++),26%~50%为(++),6%~25%为(+),阳性细胞≤5%为(-),(-)及(+)归为不表达组或低表达组即为阴性,(++)及(+++)归为高表达组即为阳性。

5. 统计学方法:采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行统计分析。MiR-449a、PLAGL2蛋白的表达情况以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,MiR-449a、PLAGL2的表达情况与卵巢癌患者临床病理特征的关系采用 χ^2 检验,MiR-449a、PLAGL2蛋白水平与卵巢癌患者预后采用Kaplan-Meier生存曲线分析,生存期比较采用秩和检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 癌旁组、卵巢癌组中MiR-449a、PLAGL2蛋白水平表达:由表1可见,卵巢癌组MiR-449a蛋白表达水平低于癌旁组,PLAGL2蛋白表达水平高于癌旁组($t=113.821、88.774,P<0.01$)。

表 1 癌旁组、卵巢癌组中 MiR-449a、PLAGL2 蛋白水平的表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MiR-449a (ng/g)	PLAGL2 (ng/g)
癌旁组	136	105.36 ± 5.36	13.49 ± 4.03
卵巢癌组	136	23.65 ± 6.43 *	78.95 ± 7.82 *

与癌旁组比较,*P<0.01

2. 癌旁组、卵巢癌组中MiR-449a、PLAGL2表达的相关性:由表2、图1可见,卵巢癌组MiR-449a阳性率低于癌旁组、PLAGL2阳性率高于癌旁组($\chi^2=18.708、151.786,P<0.01$)。

表 2 不同临床病理特征组中 MiR-449a、PLAGL2 表达的相关性分析 [n(%)]

组别	n	MiR-449a		PLAGL2	
		阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁组	136	129(94.9)	7(5.1)	6(4.4)	130(95.6)
卵巢癌组	136	102(75.0)	34(25.0)	106(77.9)	30(22.1)
χ^2		18.708		151.786	
P		0.000		0.000	

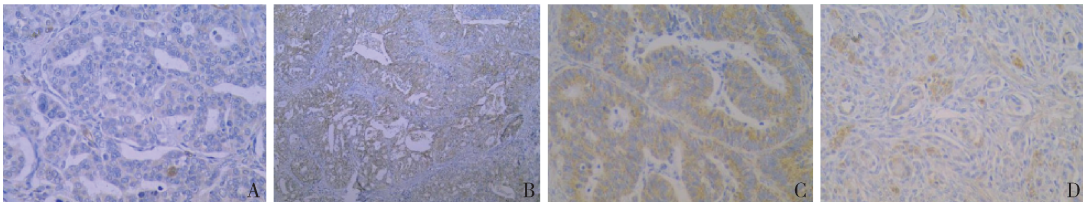


图1 MiR-449a、PLAGL2在癌旁组、卵巢癌组的表达(免疫组化法,×400)

A. MiR-449a在癌旁组中表达;B. MiR-449a在卵巢癌组中表达;C. PLAGL2在癌旁组中表达;D. PLAGL2在卵巢癌组中表达

3. MiR-449a、PLAGL2蛋白表达与临床病理特征的关系:由表3可见,MiR-449a、PLAGL2蛋白表达与年龄相关性不明显($\chi^2=0.348、2.429,P>0.05$);与肿瘤最大径、病理学分级、TMN分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发相关性明显,且肿瘤最大径 $\geq 5\text{cm}$ 、病理学分期越高、TMN分期

越高、浸润深度越深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移、有复发,MiR-449a蛋白阳性表达率越低、PLAGL2蛋白阳性表达率越高($\chi^2=21.889、17.231、32.026、24.764、49.788、13.782、23.791、15.460、19.436、20.424、17.352、15.631、36.560、23.042,P<0.01$)。

表3 MiR-449a、PLAGL2蛋白表达与临床病理特征的关系[n(%)]

临床特征	n	MiR-449a 表达		PLAGL2 表达	
		阳性	阴性	阳性	阴性
年龄(岁)					
<50	31	22(70.9)	9(29.1)	21(67.7)	10(32.3)
≥ 50	105	80(76.2)	25(23.8)	85(80.9)	20(19.1)
肿瘤最大径(cm)					
<5	75	68(90.1)	7(9.9)	49(65.3)	26(34.7)
≥ 5	61	34(55.7)	27(37.7)	57(93.4)	4(6.6)
病理学分级					
低分化	41	39(95.1)	2(4.9)	23(56.1)	18(43.1)
中分化	43	33(76.7)	10(23.3)	34(79.1)	9(20.9)
高分化	52	30(52.3)	22(34.7)	49(84.2)	3(15.8)
TMN分期					
I~II	73	69(94.5)	4(4.5)	46(63.1)	27(36.9)
III~IV	63	33(52.3)	30(41.3)	60(95.2)	3(4.8)
浸润深度(cm)					
无浸润	37	35(94.6)	2(5.4)	20(54.1)	17(45.9)
浸润<6	50	42(84.0)	8(16.0)	42(84.0)	8(16.0)
浸润 ≥ 6	49	25(51.0)	24(49.0)	44(89.8)	5(10.2)
淋巴血管间隙浸润					
无	85	81(95.3)	4(4.7)	57(67.1)	28(32.9)
有	51	21(41.2)	30(50.8)	49(96.1)	2(3.9)
淋巴结转移					
无	57	52(91.2)	5(8.8)	30(52.6)	27(47.4)
有	79	50(63.3)	29(36.7)	76(96.2)	3(3.8)
复发					
无	61	58(95.1)	3(4.9)	36(59.0)	25(41.0)
有	75	44(58.6)	31(41.4)	70(93.3)	5(6.7)

4. MiR-449a、PLAGL2蛋白表达水平与卵巢癌患者预后分析:由表4及图2可见,MiR-449a阳性组3年生存率及生存期均明显高于MiR-449a阴性

组,PLAGL2阴性组3年生存率及生存期均明显高于PLAGL2阳性组($\chi^2=41.666、37.816、Z=17.980、18.092,P<0.01$)。

表 4 MiR-449a、PLAGL2 蛋白表达水平与卵巢癌患者预后分析

组别	n	3 年生存率	χ^2	生存期	Z
				中位数(最小值~最大值)	
MiR-449a 阳	102	90(88.2)	41.666	41.7(36.7~49.9)	17.980
MiR-449a 阴	34	11(32.4)		20.3(14.8~29.7)	
PLAGL2 阳	106	32(30.1)	37.816	21.7(17.4~28.0)	18.092
PLAGL2 阴	30	28(93.3)		37.7(31.6~48.9)	

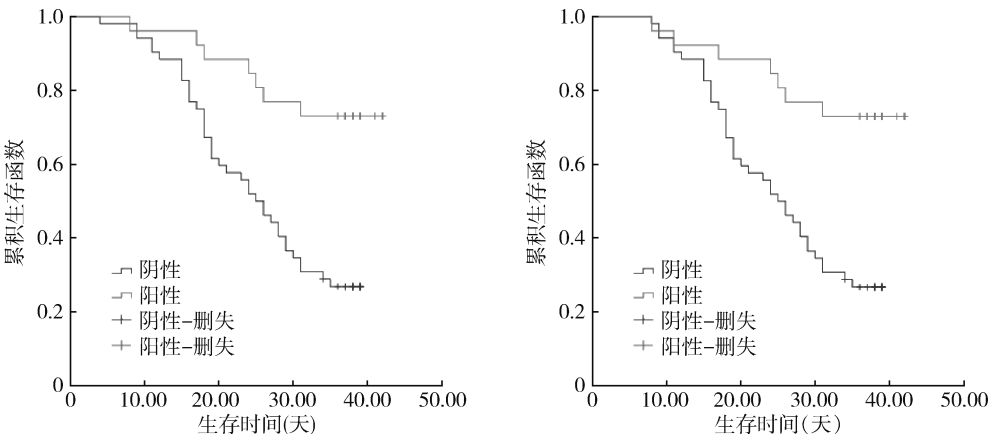


图 2 MiR-449a、PLAGL2 阳、阴组生存曲线

讨 论

MiR-449a 在肿瘤的发生、发展中扮演者重要的角色,MiR-449a 在 Hedgehog 信号通路扮演着核心调节作用,配体(Shh)未与跨膜蛋白受体(Ptch)结合时,Ptch 抑制跨膜蛋白受体(Smo)的活化,Smo 被释放,其下游细胞因子 MiR-449a 被活化,促进 MiR-449a 移位到细胞核内,进而抑制下游原癌基因^[12]。此外低表达 MiR-449a 蛋白的肿瘤细胞黏附内皮细胞的能力强,而肿瘤细胞与内皮细胞紧密结,才能穿过细胞外基质层,建立转移灶^[10,11]。体外试验已证实,MiR-449a 能抑制癌细胞增殖,并能强烈促进细胞凋亡,高度表达 MiR-449a 的乳腺癌细胞株增殖能力明显低于野生株^[12]。本研究中卵巢癌组 MiR-449a 水平低于癌旁组,卵巢癌组 MiR-449a 阳性率低于癌旁组,且肿瘤最大径≥5cm、病理学分期越高、TMN 分期越高、浸润深度越深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移、有复发,MiR-449a 表达越低,也与上述讨论符合,同时也说明 MiR-449a 具有抑制癌细胞分化与侵袭迁移能力的作用。本研究同时也发现,MiR-449a 阳性组 3 年生存率及生存期均明显高于 MiR-449a 阴性组,MiR-449a 高表达能明显提高卵巢癌患者预后。

PLAGL2 是原癌基因,其结构、功能的异常与遗

传性及散发性肿瘤均相关。近年来国外人群流行病学研究显示,在乳腺癌的发病过程中,MiR-449a 的过度表达会明显下调 PLAGL2 的表达,进而对乳腺癌细胞的分化及迁移起到抑制作用^[13]。此外,PLAGL2 在调节人体细胞的复制、遗传物质 DNA 损伤修复、细胞的正常生长方面有重要作用。遗传基因学发现 PLAGL2 过表达是引发大部分遗传性肿瘤的主要原因。PLAGL2 是 Wnt 信号通路的重要组成部分,其通过与膜结合钙黏素结合形成复合体,定位与细胞骨架,维持组织细胞结构的稳定性^[14-16]。研究表明,若 Wnt 信号通路异常,则 PLAGL2 过表达,胞质内游离的 β-catenin 进入胞核,激活下游癌基因(P53、Ras 等),促进癌细胞增殖。本研究中,卵巢癌组 PLAGL2 水平高于癌旁组,卵巢癌组 PLAGL2 阳性率高于癌旁组,这与上述结论一致。研究还发现,IL-8、血管内皮生长因子(VEGF)由可能由 PLAGL2 调控,高表达 PLAGL2 蛋白的肿瘤细胞可分泌更多的 IL-8、血管及 VEGF,而 VEGF、IL-8 在供应肿瘤生长的血管系统的形成及实体肿瘤的发展过程中发挥重要作用^[17]。

本研究中,肿瘤最大径≥5cm、病理学分期越高、TMN 分期越高、浸润深度越深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移、有复发,PLAGL2 表达越高,也证

实了这一点。此外, *PLAGL2* 基因突变一般发生于肿瘤的早期。*PLAGL2* 基因突变后, 处于高度活化状态, 且不受 *EGFR* 信号通路的调控, 即使用 *EGFR* 拮抗剂阻断了上游信号转导, 突变的 *PLAGL2* 的仍可发挥其促肿瘤增殖作用, *EGFR* 拮抗剂对 *PLAGL2* 基因突变的恶性肿瘤患者不能发挥抗肿瘤作用^[18]。本研究中 *PLAGL* 阴性组 3 年生存率及生存期均明显高于 *PLAGL* 阳性组, 推测 *PLAGL* 具有促进癌细胞分化与侵袭迁移能力的作用, *PLAGL* 高表达能明显降低卵巢癌患者预后, 与上述讨论一致。近期研究表明, *PLAGL2* 蛋白对于肿瘤的发生、发展具有重要的调控作用, 其具有时间、空间表达特异性, 若药物抑制 *PLAGL2* 蛋白表达, 肿瘤细胞的生长得到有效抑制, *PLAGL2* 可能成为肿瘤治疗的分子靶点, 这有待于进一步研究证实^[19]。

综上所述, *MiR-449a* 在卵巢癌的发生、发展过程中起抑制作用, *PLAGL2* 起促进作用; *MiR-449a* 蛋白在卵巢癌组织中表达量降低, *PLAGL2* 蛋白表达量增加; *MiR-449a* 蛋白高表达的卵巢癌患者能获得较好的预后, *PLAGL2* 蛋白低表达能获得较好的预后。

参考文献

- 狄文, 胡媛. 卵巢癌的大数据研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1):18-22
- 张京顺, 徐影, 郑连文. 卵巢癌耐药机制的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2018, 5(2):45-47
- Friedlander ML. Prognostic factors in ovarian cancer. [J]. Semin Oncol, 2017, 25(3):305-314
- Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 41(3):3-7
- Liu Y, Wang Y, Sun X, *et al.* *MiR-449a* promotes liver cancer cell apoptosis by downregulation of Calpain 6 and POU2F1 [J]. Oncotarget, 2016, 7(12):13491-13501
- Shi W, Bruce J, Lee M, *et al.* *MiR-449a* promotes breast cancer progression by targeting CRIP2 [J]. Oncotarget, 2016, 7(14):18906-18918
- Ammons MCB, Siemsen DW, Nelsonoverton LK, *et al.* Binding of pleomorphic adenoma gene-like 2 to the tumor necrosis factor (TNF)- α -responsive region of the NCF2 promoter regulates p67phox expression and NADPH oxidase activity[J]. Journal of Biological Chemistry, 2007, 282(24):17941-17952
- Hu Z, Yuan S, Yang Y, *et al.* Pleomorphic adenoma gene 1 mediates the role of karyopherin α 2 and has prognostic significance in hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014, 33(1):61-63
- Jr RJM, Alvarez RD, Armstrong DK, *et al.* Ovarian cancer, version 2.2013: Featured updates to the NCCN guidelines[J]. J Nat Comprhen Cancer Network JNCCN, 2013, 11(10):1199-1209
- Han R, Ji X, Rong R, *et al.* *MiR-449a* regulates autophagy to inhibit silica-induced pulmonary fibrosis through targeting Bcl2[J]. J Mol Med, 2016, 94(11):1267-1279
- Man N, Dan G, Wen Q, *et al.* *MiR-29c* regulates the expression of *miR-34c* and *miR-449a* by targeting DNA methyltransferase 3a and 3b in nasopharyngeal carcinoma[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):218-220
- Zhang X, Liu H, Xie Z, *et al.* Epigenetically regulated *miR-449a* enhances hepatitis B virus replication by targeting cAMP-responsive element binding protein 5 and modulating hepatocytes phenotype[J]. Sci Rep, 2016, 6(9):25389-25392
- Xu B, Zhang X, Wang S, *et al.* *MiR-449a* suppresses cell migration and invasion by targeting *PLAGL2* in breast cancer[J]. Pathol Res Practice, 2018, 214(5):790-795
- Liu B, Lu C, Song YX, *et al.* The role of pleomorphic adenoma gene-like 2 in gastrointestinal cancer development, progression, and prognosis. [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(6):3089-3092
- Wang YP, Guo PT, Zhu Z, *et al.* Pleomorphic adenoma gene like-2 induces epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling pathway in human colorectal adenocarcinoma[J]. Oncol Reports, 2017, 37(4):1961-1963
- Yu CT, Li JX, Sun FN, *et al.* Expression and clinical significance of *miR-26a* and pleomorphic adenoma gene 1 (*PLAG1*) in invasive pituitary adenoma[J]. Medical Science Monitor International Medical J Exp Clin Res, 2016, 22(4):5101-5108
- Jakobiec FA, Stagner AM, Jr ER, *et al.* Unusual pleomorphic adenoma of the lacrimal gland: immunohistochemical demonstration of *PLAG1* and *HMG2* oncoproteins[J]. Survey Ophthalmol, 2016, 62(2):219-226
- Warren M, Turpin BK, Mark M, *et al.* Undifferentiated myxoid lipoblastoma with *PLAG1-HAS2* fusion in an infant; morphologically mimicking primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy (PMMT1)-diagnostic importance of cytogenetic and molecular testing and literature review[J]. Cancer Genet, 2016, 209(1-2):21-29
- Jin L, Chun J, Pan C, *et al.* The *PLAG1-GDH1* axis promotes anoikis resistance and tumor metastasis through camKK2-AMPK signaling in *LKB1*-deficient lung cancer[J]. Mol Cell, 2017, 5(3):87-99

(收稿日期:2018-05-24)

(修回日期:2018-06-13)