

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research**miR-508-3p 通过调控 ZEB1 参与卵巢癌
进展的研究****Research of miR-508-3p involvement in ovarian cancer progression by regulating ZEB1**

徐玉红, 朱帅莹, 单江静,
郑伟平, 张慧雅, 王运根

(绍兴市人民医院 妇科, 浙江 绍兴 312000)

XU Yu-hong, ZHU Shuai-ying,
SHAN Jiang-jing, ZHENG Wei-ping,
ZHANG Hui-ya, WANG Yun-gen

(Department of Gynecology, Shaoxing
People's Hospital, Shaoxing 312000,
Zhejiang Province, China)

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划基金资助
项目(2023KY1250, 2023KY362)

作者简介: 徐玉红(1988-), 女, 副主任医师, 主
要从事妇科方向的临床诊疗工作

通信作者: 单江静, 主任医师
Tel: (0575) 88559482

E-mail: sjj128@163.com

摘要:目的 研究微小 RNA-508-3p(miR-508-3p)在上皮性卵巢癌(EOC)癌组织中的表达情况,对卵巢癌细胞迁移、侵袭能力的影响,及其与锌指 E 盒结合蛋白 1(ZEB1)的调控关系。方法 收集手术切除的 EOC 癌组织及配对的癌旁正常组织。将 SKOV3 细胞分为 NC mimic 组(转染 NC mimic)、miR-508-3p mimic 组(转染 miR-508-3p mimic)、si-NC 组(转染 si-NC)、si-ZEB1 组(转染 si-ZEB1)和共转染组(共转染 si-ZEB1 和 miR-508-3p mimic)。用实时荧光定量聚合酶链反应法检测 EOC 癌组织及癌旁正常组织与 5 组细胞中 miR-508-3p 和 ZEB1 mRNA 的表达水平,用 Transwell 实验法检测细胞的迁移、侵袭能力。结果 EOC 癌组织和癌旁正常组织中 miR-508-3p 相对表达水平分别为 0.77 ± 0.36 和 1.07 ± 0.40 , ZEB1 mRNA 相对表达水平分别为 2.10 ± 1.21 和 1.29 ± 0.95 ,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。NC mimic 组、miR-508-3p mimic 组、si-NC 组、si-ZEB1 组和共转染组的迁移细胞数分别为 (633.00 ± 32.49) 、 (319.20 ± 19.89) 、 (650.40 ± 25.85) 、 (375.00 ± 17.25) 和 (129.40 ± 17.10) 个,侵袭细胞数分别为 (527.20 ± 25.01) 、 (288.60 ± 16.68) 、 (520.00 ± 25.83) 、 (293.40 ± 18.37) 和 (76.60 ± 8.76) 个,miR-508-3p 相对表达水平分别为 1.05 ± 0.37 、 3.94 ± 1.21 、 1.01 ± 0.21 、 1.26 ± 0.34 和 3.40 ± 0.41 , ZEB1 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.04 、 0.58 ± 0.05 、 1.00 ± 0.08 、 0.54 ± 0.07 和 0.29 ± 0.03 。miR-508-3p mimic 组的上述指标与 NC mimic 组比较,si-ZEB1 组的上述指标与共转染组比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论 miR-508-3p 在 EOC 癌组织中低表达,其可能通过靶控 ZEB1 表达,从而抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭。

关键词:微小 RNA-508-3p; 锌指 E 盒结合蛋白 1; 上皮性卵巢癌; 迁移; 侵袭

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.009

中图分类号: R97 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0193-05

Abstract: Objective To investigate the expression of microRNA-508-3p (miR-508-3p) in epithelial ovarian cancer (EOC) tissue, its impact on the migration and invasion of ovarian cancer cells, and its regulatory relationship with zinc-finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1). **Methods** The surgical resection of EOC cancer tissues and paired adjacent normal tissues were collected. SKOV3 cells were divided into the NC mimic group (transfected with NC mimic), miR-508-3p mimic group (transfected with miR-508-3p mimic), si-NC group (transfected with si-NC), si-ZEB1 group (transfected with si-ZEB1) and co-transfection group (co-transfected with si-ZEB1 and miR-508-3p mimic). The mRNA expression levels of miR-508-3p

and *ZEB1* in EOC cancer tissues, adjacent normal tissues and five groups of cells were measured by real-time quantitative polymerase chain reaction. The Transwell assay was used to detect the cell migration and invasion abilities.

Results The relative expression levels of *miR-508-3p* in EOC tissues and adjacent normal tissues were 0.77 ± 0.36 and 1.07 ± 0.40 , the relative expression levels of *ZEB1* mRNA in EOC tissues and adjacent normal tissues were 2.10 ± 1.21 and 1.29 ± 0.95 , and the differences were statistically significant (all $P < 0.01$). The migration cell number of the NC mimic, *miR-508-3p* mimic, si-NC, si-*ZEB1* and co-transfection groups was 633.00 ± 32.49 , 319.20 ± 19.89 , 650.40 ± 25.85 , 375.00 ± 17.25 and 129.40 ± 17.10 ; the invasion cell number was 527.20 ± 25.01 , 288.60 ± 16.68 , 520.00 ± 25.83 , 293.40 ± 18.37 and 76.60 ± 8.76 ; the relative expression levels of *miR-508-3p* were 1.05 ± 0.37 , 3.94 ± 1.21 , 1.01 ± 0.21 , 1.26 ± 0.34 and 3.40 ± 0.41 ; the relative expression levels of *ZEB1* mRNA were 1.00 ± 0.04 , 0.58 ± 0.05 , 1.00 ± 0.08 , 0.54 ± 0.07 and 0.29 ± 0.03 , respectively. The above indicators showed statistically significant differences between the *miR-508-3p* mimic group and the NC mimic group, between the si-NC group and the co-transfection group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion** *MiR-508-3p* is lowly expressed in EOC cancer tissue, and it may inhibit the migration and invasion of ovarian cancer cells by targeting *ZEB1* expression.

Key words: microRNA-508-3p; zinc-finger E-box-binding homeobox 1; epithelial ovarian cancer; migration; invasion

卵巢癌起病隐匿,进展快,死亡率占妇科恶性肿瘤首位。手术联合化疗、靶向维持治疗是目前卵巢癌的经典治疗方案,但晚期患者5年生存率仅为29%~35%^[1]。肿瘤侵袭、转移是导致卵巢癌预后不良的重要因素。微小RNA-508-3p(microRNA-508-3p, *miR-508-3p*)在多种癌症中表达异常^[2-3],可以通过调控锌指E盒同源结合蛋白1(zinc-finger E-box-binding homeobox 1, *ZEB1*)参与癌症进展^[4-5]。本研究旨在分析*miR-508-3p*在上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)癌组织和癌旁正常组织中的表达差异,*miR-508-3p*对卵巢癌SKOV3细胞迁移、侵袭能力的影响,及其与*ZEB1*的调控关系。

材料、对象与方法

1 材料

组织 收集2019年7月至2023年6月绍兴市人民医院手术切除的EOC癌组织及配对的癌旁正常组织(距病灶<3 cm的组织)30例。本研究经绍兴市人民医院伦理委员会批准(伦理批号:2019-K-Y-141-01)。所有患者均签署知情同意书。

细胞株 人卵巢癌SKOV3细胞株,购自中国科学院上海细胞库。

试剂 McCoy's 5A培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、胰酶、双抗,均购自南京Bio-Channel公司;RNA提取试剂盒,购自上海奕杉生物科技公

司;PrimeScript® RT逆转录试剂盒、TB Green® Premix Ex Taq®试剂盒,均购自日本TaKaRa公司;Matrigel基质胶、Transwell小室,均购自美国Corning公司;*ZEB1*一抗、 β -actin一抗、羊抗兔HRP酶标二抗,均购自无锡OriGene生物科技有限公司;双荧光素酶检测试剂盒,购自美国Promega公司;引物序列、*ZEB1*野生型和突变型双荧光素酶报告载体、*miR-508-3p*模拟物(*miR-508-3p mimic*)及阴性对照(*NC mimic*),均由上海吉玛制药公司设计并合成。

仪器 S1000聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增仪,美国Bio-Rad公司产品;Light Cycler 480荧光定量PCR仪,美国罗氏公司产品;TS100F倒置显微镜,日本Nikon公司产品;Infinite M200 Pro多功能酶标仪,澳大利亚TECAN公司产品;Tanon 5200自动曝光仪,天能公司产品。

2 实验方法

2.1 细胞培养^[6]

将SKOV3细胞培养于含10% FBS, 1%青链霉素双抗的McCoy's 5A培养液中,置于37℃、5% CO₂的培养箱中孵育,隔天换液1次,取对数生长期细胞进行后续实验。

2.2 细胞分组与处置方法^[6]

取对数生长期的SKOV3细胞,分为NC mimic组、*miR-508-3p mimic*组、si-NC组、si-*ZEB1*组和共转染组,按照Lipofectamine 3000说明书进行操作,分别转染阴性对照模拟物、*miR-508-3p mimic*、si-NC、si-*ZEB1*和si-*ZEB1* + *miR-508-3p mimic*,

转染 48 h 后,进行后续实验。

2.3 实时荧光定量 PCR 法检测组织样本和细胞中 *miR-508-3p* 和 *ZEB1* mRNA 的表达水平^[6]

用 TRIzol 试剂提取组织样本和 SKOV3 细胞中的 RNA,用 PrimeScript™ RT 逆转录试剂盒将 1 μg 的总 RNA 反转录为 cDNA (37 °C 15 min; 85 °C 5 s)。用 TB Green® Premix Ex Taq® 试剂盒进行实时荧光定量 PCR。反应步骤如下: 95 °C 30 s, 1 个循环; 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 40 个循环; 95 °C 5 s, 60 °C 1 min, 95 °C, 1 个循环。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *GAPDH*) 为内参,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 *miR-508-3p* 和 *ZEB1* mRNA 相对表达水平。

2.4 Transwell 实验法检测细胞的迁移、侵袭情况^[6]

取“2.2”中的 5 组细胞,用无血清 McCoy's 5A 培养液重悬,调整密度为 $2.5 \times 10^4 \text{ cell} \cdot \text{mL}^{-1}$,在 Transwell 培养板上室加入细胞悬液 200 μL,下室加入完全培养液 500 μL,继续在培养箱中孵育 24 h,甲醇固定 30 min,0.1% 结晶紫染色,用磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffered solution, PBS) 清洗 3 次,用棉签擦除上层中未穿过基底膜的 SKOV3 细胞。在倒置显微镜下 ($\times 100$) 随机选取 5 个视野进行拍照并计数,取平均值。侵袭试验需提前将 Matrigel 基质胶与 McCoy's 5A 培养液以 1:8 比例稀释,均匀平铺于 Transwell 小室的上层,培养箱中孵育 6 h 凝固基质胶,后续操作同迁移实验。

2.5 蛋白质印迹法检测 *ZEB1* 蛋白的表达水平^[6]

取“2.2”中的 5 组细胞,裂解并提取蛋白,用 BCA 法检测细胞蛋白浓度。用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,转 0.45 μm 的 PVDF 膜 (β -actin 1 h, *ZEB1* 2 h),5% 脱脂奶粉的 TBST 中封闭 1 h,加入稀释的兔抗人单克隆一抗 *ZEB1* (1:1 000)、 β -actin (1:5 000),4 °C 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次,加入稀释的羊抗兔 HRP 酶标二抗 (1:5 000) 常温孵育 2 h, TBST 洗膜 3 次,加入 ECL 发光液进行显影。以 β -actin 为内参,计算 *ZEB1* 蛋白相对表达水平。

2.6 Target Scan7.2 软件预测 *miR-508-3p* 与 *ZEB1* 的关系

用 Target Scan7.2 软件预测 *miR-508-3p* 与 *ZEB1* 的调控关系及互补的碱基结合位点。

2.7 双荧光素酶报告试验^[7]

设计构建 *ZEB1* 的野生型 (WT-*ZEB1*) 和突变型 (MUT-*ZEB1*) 双荧光素酶报告载体,设计合成

miR-508-3p 模拟物 (*miR-508-3p mimic*) 及阴性对照 (*NC mimic*)。按照 Lipofectamine 3000 说明书进行细胞转染,将 WT-*ZEB1*、MUT-*ZEB1* 分别与 *miR-508-3p mimic*、*NC mimic* 共转染至 SKOV3 细胞,48 h 后去除培养基,用 PBS 清洗后,加入 PLB 裂解并收集细胞,根据双荧光素酶报告检测试剂盒说明书的步骤进行操作,检测 4 组的萤火虫荧光素酶活性和海肾荧光素酶活性,并计算 4 组的相对荧光素酶活性。

3 统计学处理

用 SPSS 23.0 和 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用独立样本 *t* 检验,多组间比较用单因素方差分析,用 Pearson 法进行相关性分析。

结 果

1 EOC 癌组织和癌旁正常组织中 *miR-508-3p* 和 *ZEB1* mRNA 表达水平的差异

miR-508-3p 在 EOC 癌组织中相对表达水平为 0.77 ± 0.36 ,显著低于癌旁正常组织的 1.07 ± 0.40 ,*ZEB1* mRNA 在 EOC 癌组织中相对表达水平为 2.10 ± 1.21 ,显著高于癌旁正常组织的 1.29 ± 0.95 ,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。EOC 癌组织中 *miR-508-3p* 与 *ZEB1* mRNA 相对表达水平呈负相关 ($r = -0.62, P < 0.01$)。

2 各组细胞迁移、侵袭能力的比较

共转染组共转染 *si-ZEB1 + miR-508-3p mimic*, *si-ZEB1* 组转染 *si-ZEB1*, *NC mimic* 组转染阴性对照模拟物, *miR-508-3p mimic* 组转染 *miR-508-3p mimic*, *si-NC* 组转染 *si-NC*。

NC mimic 组、*miR-508-3p mimic* 组、*si-NC* 组、*si-ZEB1* 组和共转染组的迁移细胞数分别为 (633.00 ± 32.49)、(319.20 ± 19.89)、(650.40 ± 25.85)、(375.00 ± 17.25) 和 (129.40 ± 17.10) 个,侵袭细胞数分别为 (527.20 ± 25.01)、(288.60 ± 16.68)、(520.00 ± 25.83)、(293.40 ± 18.37) 和 (76.60 ± 8.76) 个。*miR-508-3p mimic* 组的上述指标与 *NC mimic* 组比较,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$); *si-ZEB1* 组的上述指标与 *si-NC* 组、共转染组比较,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。结果见图 1。

3 各组细胞 *miR-508-3p* 的表达情况

NC mimic 组、*miR-508-3p mimic* 组、*si-NC* 组、*si-ZEB1* 组和共转染组的 *miR-508-3p* 相对表

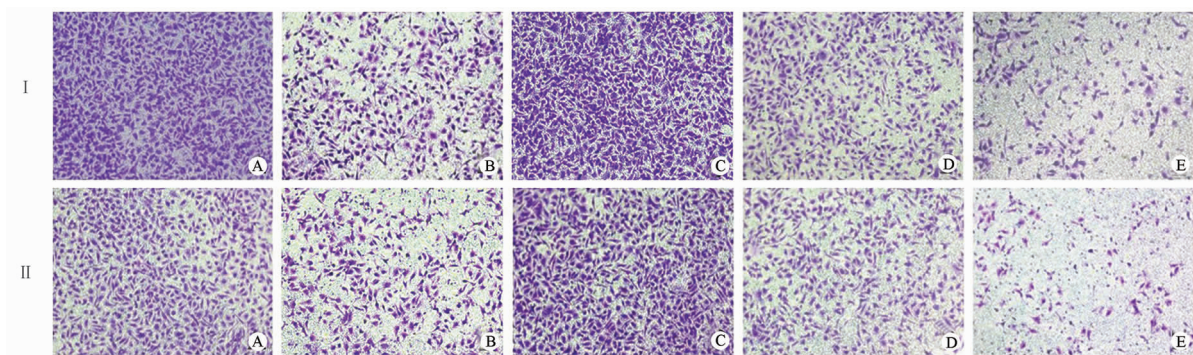


图1 5组卵巢癌细胞的迁移(I)和侵袭(II)情况($\times 100$)

Figure 1 Migration (I) and invasion (II) of 5 groups of ovarian cancer cells

A: NC mimic group, NC mimic transfected SKOV3 cells; B: miR-508-3p mimic group, miR-508-3p mimic transfected SKOV3 cells; C: si-NC group, si-NC transfected SKOV3 cells; D: si-ZEB1 group, si-ZEB1 transfected SKOV3 cells; E: co-transfection group, SKOV3 cells transfected with si-ZEB1 and miR-508-3p mimic.

达水平分别为 1.05 ± 0.37 、 3.94 ± 1.21 、 1.01 ± 0.21 、 1.26 ± 0.34 和 3.40 ± 0.41 , ZEB1 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.04 、 0.58 ± 0.05 、 1.00 ± 0.08 、 0.54 ± 0.07 和 0.29 ± 0.03 。miR-508-3p mimic 组的上述指标与 NC mimic 组比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。si-ZEB1 组的 miR-508-3p 相对表达水平与 si-NC 组比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$); si-ZEB1 组的 miR-508-3p 相对表达水平与共转染组比较,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.01$); si-ZEB1 组的 ZEB1 mRNA 相对表达水平与 si-NC 组和共转染组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

4 各组细胞中 ZEB1 蛋白表达水平的比较

NC mimic 组、miR-508-3p mimic 组、si-NC 组、si-ZEB1 组和共转染组的 ZEB1 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.11 、 0.69 ± 0.04 、 0.96 ± 0.08 、 0.61 ± 0.10 和 0.22 ± 0.11 。miR-508-3p mimic 组与 NC mimic 组比较, si-ZEB1 组与 si-NC 组、共转染组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。结果见图2。

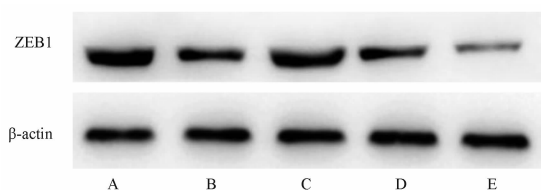


图2 用蛋白质印迹法检测5组卵巢癌细胞中锌指E盒结合蛋白1(ZEB1)的表达水平

Figure 2 Protein expression levels of zinc finger E-box binding protein 1 (ZEB1) in 5 groups of ovarian cancer cells were measured by Western blot

A-E refer to figure 1.

5 miR-508-3p 与 ZEB1 的调控关系

Target Scan7.2 软件预测发现, miR-508-3p 与 ZEB1 存在互补的碱基结合位点, 见图3。miR-508-3p mimic 组野生型 WT-ZEB1 的荧光素酶相对活性为 0.69 ± 0.08 , 显著低于 NC mimic 组的 1.00 ± 0.09 , 在统计学上差异有统计学意义($P < 0.01$)。miR-508-3p mimic 组和 NC mimic 组的突变型 MUT-ZEB1 荧光素酶相对活性分别为 1.01 ± 0.07 和 0.97 ± 0.04 , 在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。这提示 miR-508-3p 靶向调控 ZEB1。

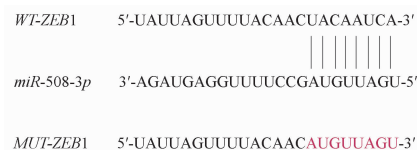


图3 miR-508-3p 与 ZEB1 的调控关系

Figure 3 The regulatory relationship between miR-508-3p and ZEB1

讨 论

研究发现,数百种 miRNA 的表达改变与肿瘤的进展、化疗耐药等存在密切的相关性^[8]。目前,研究认为, miR-508-3p 与多种肿瘤性疾病密切相关,包括卵巢癌^[9-12]。ZHAO 等^[10]通过综合网络生物学法研究发现, miR-508-3p 是卵巢癌中调节间充质亚型等一系列失调基因的最强大决定簇,包括参与上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程的核心基因。GUO 等^[11]研究发现, miR-508-3p 在卵巢癌组织中表达水平高于癌旁正常组织,是卵巢癌

预后的独立预测因子,其通过调控基质金属蛋白酶 7 抑制卵巢癌细胞的迁移及侵袭。HUANG 等^[12]研究发现,*miR-508-3p*在铂敏感卵巢癌组织中表达水平高于铂耐药卵巢癌组织;环状 RNA SETDB1 通过吸附 *miR-508-3p* 调控腺苷三磷酸结合盒亚家族 C1 (adenosine triphosphate-binding cassette subfamily C1, *ABCC1*) 基因表达来促进卵巢癌紫杉醇化疗耐药。本研究结果表明,*miR-508-3p* 在 EOC 癌组织中表达水平较癌旁正常组织明显下降,过表达 *miR-508-3p* 后卵巢癌 SKOV3 细胞的迁移及侵袭能力下降,这与 GUO 等^[11]的研究结果是一致的,提示 *miR-508-3p* 在卵巢癌中具有抑癌作用,其可以削弱卵巢癌细胞的恶性生物学功能。

EMT 与卵巢癌进展、化疗耐药密切相关^[13]。ZEB1 是肿瘤细胞 EMT 过程中最核心的转录因子^[14-15]。CAI 等^[16]研究提示,ZEB1 在 EOC 组织中表达水平较癌旁正常组织升高,抑制 ZEB1 表达可以削弱卵巢癌细胞的迁移及侵袭能力。本研究结果与 CAI 等^[16]的研究结果是一致的,提示 ZEB1 可以促进卵巢癌进展。研究发现,*miR-508-3p* 在多种癌症中对 ZEB1 存在调控作用^[4-5]。本研究通过 Target Scan 软件预测分析 *miR-508-3p* 靶控 ZEB1,并通过双荧光素酶报告试验证实卵巢癌 SKOV3 细胞中 *miR-508-3p* 与 ZEB1 存在调控关系。EOC 组织中 *miR-508-3p* 与 ZEB1 RNA 表达呈现负相关;过表达 *miR-508-3p* 后,SKOV3 细胞中 ZEB1 蛋白表达水平下降,提示 *miR-508-3p* 负性调控 ZEB1。由于共转染组 SKOV3 细胞的迁移、侵袭能力均显著低于 si-ZEB1 组,本课题组认为 *miR-508-3p* 通过负向调控 ZEB1 表达来抑制卵巢癌细胞的迁移、侵袭。

本研究提示,*miR-508-3p* 在 EOC 癌组织中表达水平下降,过表达 *miR-508-3p* 可以通过负性调控 ZEB1 使卵巢癌细胞的迁移、侵袭能力减弱。因此,*miR-508-3p*/ZEB1 轴可能是评估 EOC 预后的预测因子及潜在的治疗靶点。

参考文献:

- [1] RAE S, SPILLANE C, BLACKSHIELDS G, et al. The EMT-activator ZEB1 is unrelated to platinum drug resistance in ovarian cancer but is predictive of survival [J]. *Hum Cell*, 2022, 35(5): 1547—1559.
- [2] LIU Y, LIU Y, LUO J Y, et al. Hsa_circ_0002082 up-regulates centromere protein F via abolishing *miR-508-3p* to promote breast cancer progression [J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(11): e24697. 2022-09-26 [2024-05-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36161346/>.
- [3] LIU S M, DENG X J, ZHANG J. Identification of dysregulated serum *miR-508-3p* and *miR-885-5p* as potential diagnostic biomarkers of clear cell renal carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5075—5083.
- [4] GUO S J, ZENG H X, HUANG H P, et al. *MiR-508-3p* inhibits cell invasion and epithelial-mesenchymal transition by targeting ZEB1 in triple-negative breast cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19): 6379—6385.
- [5] CHANG L, JIA D L, CAO C S, et al. LncRNA PCAT-1 promotes the progression of osteosarcoma via *miR-508-3p*/ZEB1 axis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(6): 2517—2527.
- [6] ZHENG Z J, LIU Y, WANG H J, et al. LncRNA SNHG17 promotes proliferation and invasion of ovarian cancer cells through up-regulating FOXA1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9282—9289.
- [7] XU M, ZHOU K, WU Y Z, et al. Linc00161 regulated the drug resistance of ovarian cancer by sponging microRNA-128 and modulating MAPK1 [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(4): 577—587.
- [8] HAYES J, PERUZZI P P, LAWLER S. MicroRNAs in cancer: Biomarkers, functions and therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(8): 460—469.
- [9] LIN C Y, LIU A B, ZHU J R, et al. *miR-508* sustains phosphoinositide signalling and promotes aggressive phenotype of oesophageal squamous cell carcinoma [J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4620. 2014-08-06 [2024-03-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25099196/>.
- [10] ZHAO L J, WANG W, XU L, et al. Integrative network biology analysis identifies *miR-508-3p* as the determinant for the mesenchymal identity and a strong prognostic biomarker of ovarian cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38(13): 2305—2319.
- [11] GUO F, ZHANG K, LI M Y, et al. *miR-508-3p* suppresses the development of ovarian carcinoma by targeting CCNA2 and MMP7 [J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(1): 264—276.
- [12] HUANG C Y, QIN L, CHEN S L, et al. CircSETDB1 contributes to paclitaxel resistance of ovarian cancer cells by sponging *miR-508-3p* and regulating *ABCC1* expression [J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34(3): 395—404.
- [13] LORET N, DENYS H, TUMMERS P, et al. The role of epithelial-to-mesenchymal plasticity in ovarian cancer progression and therapy resistance [J]. *Cancers*, 2019, 11(6): 838.
- [14] ELSAYED A M, AMERO P, SALAMA S A, et al. Back to the future: Rethinking the great potential of lncRNA(s) for optimizing chemotherapeutic response in ovarian cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2406—2441.
- [15] ZHANG P J, SUN Y T, MA L. ZEB1: At the crossroads of epithelial-mesenchymal transition, metastasis and therapy resistance [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(4): 481—487.
- [16] CAI W, ZHANG Q. The transcription factor ZEB1 mediates the progression of epithelial ovarian cancer by promoting the transcription of CircANKRD17 [J/OL]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(8): e23086. 2022-05-06 [2024-05-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35521974/>.

(收稿日期 2024-06-23; 本文编辑 戴荣源)