引用本文:马艳红,阮青青,梁志,等.超声造影定量参数联合血清微小RNA-139-5p、微小RNA-15a检测在卵巢浆液性囊腺癌病人中应用价值[J].安徽医药,2022,26(1):94-98.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.01.022.**
◇临床医学◇

超声造影定量参数联合血清微小RNA-139-5p、微小RNA-15a检测在卵巢浆液性囊腺癌病人中应用价值

马艳红,阮青青,梁志,舒严苹
作者单位:重庆市北碚区中医院功能科,重庆400700

摘要: **目的** 分析超声造影定量参数联合血清微小RNA-139-5p(miR-139-5p)、微小RNA-15a(miR-15a)检测在卵巢浆液性囊腺癌病人中应用价值及意义。**方法** 选取2017年6月至2019年9月重庆市北碚区中医院收治的92例卵巢浆液性囊腺癌病人为腺癌组及92例卵巢浆液性囊腺瘤病人为腺瘤组。行超声造影检查与血清miR-139-5p、miR-15a水平检测,观察超声造影定量参数(始增时间、达峰时间、增强强度)、血清miR-139-5p、miR-15a水平两组间差异,多因素logistic回归分析各指标与卵巢浆液性囊腺癌的相关性,ROC曲线评估其对卵巢浆液性囊腺癌的诊断效能,Pearson相关分析各指标与淋巴结转移的关系。**结果** 腺癌组超声造影始增时间、达峰时间、血清miR-15a水平分别为(14.16±2.51)s、(22.28±4.64)s、(0.04±0.02),均低于腺瘤组的(17.48±3.09)s、(29.30±4.97)s、(0.11±0.06)(P<0.05),超声造影增强强度与血清miR-139-5p水平分别为(89.24±12.83)dB、(8.76±2.90),均高于腺瘤组的(73.38±10.74)dB、(4.09±2.52)(P<0.05);logistic回归分析显示,超声造影始增时间、达峰时间、增强强度、血清miR-139-5p、miR-15a均与卵巢浆液性囊腺癌具有相关性(P<0.05);ROC曲线显示,超声造影定量参数与血清指标联合诊断卵巢浆液性囊腺癌的AUC为0.896,高于各单一指标,其诊断敏感度为90.22%,特异度为78.26%;有淋巴结转移卵巢浆液性囊腺癌病人超声造影始增时间、达峰时间、血清miR-15a水平分别为(12.53±2.92)s、(19.84±3.69)s、(0.02±0.01),均低于无淋巴结转移病人的(15.59±2.24)s、(24.42±4.87)s、(0.06±0.03),超声造影增强强度、血清miR-139-5p水平分别为(97.35±14.06)dB、(10.14±3.08),均高于无淋巴结转移病人(82.12±11.63)dB、(7.55±2.86)(P<0.05);Pearson相关性分析显示超声造影始增时间、达峰时间及血清miR-15a水平与卵巢浆液性囊腺癌病人淋巴结转移呈负相关,超声造影增强强度及血清miR-139-5p水平与卵巢浆液性囊腺癌病人淋巴结转移呈正相关(P<0.05)。**结论** 应用超声造影定量参数联合血清miR-139-5p、miR-15a检测可显著提升卵巢浆液性囊腺癌早期诊断效能,且其水平与淋巴结转移密切相关,可为临床诊治提供可靠依据。

关键词: 卵巢肿瘤; 超声造影; 微小RNA-139-5p; 微小RNA-15a; 诊断效能; 淋巴结转移

Value and significance of the quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound combined with the detection of serum microRNA-139-5p and microRNA-15a in patients with ovarian serous cystadenocarcinoma

MA Yanhong,RUAN Qingqing,LIANG Zhi,SHU Yanping
Author Affiliation:Department of Functional Medicine, Beibei Traditional Chinese Medical Hospital, Chongqing, 400700, China

Abstract: **Objective** To analyze the application value and significance of the quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound combined with serum microRNA-139-5p (miR-139-5p) and microRNA-15a (miR-15a) detection in patients with ovarian serous cystadenocarcinoma.**Methods** Ninety-two patients with ovarian serous cystadenocarcinoma who were admitted to Chongqing Beibei District Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2017 to September 2019 were selected as the adenocarcinoma group and 92 patients with ovarian serous cystadenomas were selected as the adenoma group. Contrast-enhanced ultrasound examination and serum miR-139-5p and miR-15a levels were tested to observe the differences of the quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound (initial increase time, peak time, enhancement intensity), serum miR-139-5p, miR-15a levels between the two groups; multivariate logistic regression was used to analyze the correlation between each indicator and ovarian serous cystadenocarcinoma; ROC curve was used to evaluate its diagnostic efficacy for ovarian serous cystadenocarcinoma; Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between each indicator and lymph node metastasis.**Results** The initial increase time, peak time, and serum miR-15a levels of the adenocarcinoma group were (14.16±2.51) s, (22.28±4.64) s, and (0.04±0.02), respectively, which were lower than those of the adenoma group (17.48± 3.09) s, (29.30±4.97) s, (0.11±0.06) (P<0.05); the enhanced intensity of ultrasound contrast and serum miR-139-5p level were (89.24±12.83) dB and (8.76±2.90), respectively, which were higher than those of the adenoma group [(73.38±10.74) dB, (4.09±2.52)](P<0.05); logistic regression analysis showed that ultrasound contrast initial increase time, peak time, enhanced inten-

sity, serum miR-139-5p, miR-15a were all correlated with ovarian serous cystadenocarcinoma (P<0.05); ROC curve showed that the AUC of the combined diagnosis of ovarian serous cystadenocarcinoma with quantitative ultrasound contrast parameters and serum indexes was 0.896, which was higher than each single index. The diagnostic sensitivity was 90.22%, and the specificity was 78.26%; the time of initial increase, peak time, and serum miR-15a levels of patients with ovarian serous cystadenocarcinoma with lymph node metastasis were (12.53±2.92) s and (19.84±3.69) s, (0.02±0.01), which were lower than (15.59±2.24) s, (24.42±4.87) s, (0.06±0.03) of patients without lymph node metastasis; enhanced intensity of ultrasound contrast and serum miR-139-5p level were (97.35±14.06) dB and (10.14±3.08), respectively, which were higher than those of patients without lymph node metastasis (82.12±11.63) dB and (7.55±2.86) (P<0.05); Pearson correlation analysis showed that ultrasound contrast initial increase time, Peak time and serum miR-15a level were negatively correlated with lymph node metastasis in patients with ovarian serous cystadenocarcinoma, while contrast-enhanced ultrasound and serum miR-139-5p level were positively correlated with lymph node metastasis in patients with ovarian serous cystadenocarcinoma (P<0.05).**Conclusion** The use of quantitative contrast-enhanced ultrasound parameters combined with serum miR-139-5p and miR-15a detection can significantly improve the early diagnosis of ovarian serous cystadenocarcinoma, and its level is closely related to lymph node metastasis, which can provide a reliable basis for clinical diagnosis and treatment.

Key words: Ovarian neoplasms; Contrast-enhanced ultrasound; miR-139-5p; miR-15a; Diagnostic power; Lymph node metastasis

卵巢癌为妇科常见恶性肿瘤,有关研究指出,因卵巢组织解剖、胚胎发育、内分泌功能较复杂,卵巢癌发病早期并无明显症状,70%左右病人在疾病确诊时已进展至晚期,肿瘤发生远处转移,放化疗与根治手术效果均不佳,病人5年生存率仅30%[1-3]。探寻一种卵巢癌早期鉴别诊断方法一直为临床研究重点课题。超声造影为恶性肿瘤定性诊断的重要影像学手段,经由静脉团注造影剂,能加强靶区域血流信号,更为清晰地显示微小血管灌注状态,有利于病灶检出,同时具有无创、操作便捷等特点,但临床实践发现,其在疾病早期的诊断效果较差[4-5]。mi RNAs为一类内源性小分子RNA,可阻止目标蛋白翻译或靶向降解目标m RNA分子起到多种生物学作用,与肿瘤发病、进展、预后等具有密切关系[6-7]。微小RNA-139-5p(miR-139-5p)、微小RNA-15a(miR-15a)均为调节人体细胞生长、增殖的重要mi RNAs,在恶性肿瘤病人中其表达异常改变,可为疾病早期诊断提供一定参考[8-9]。本研究拟首次联合超声造影定量参数与血清miR-139-5p、miR-15a检测,旨在分析两者联合检测在卵巢浆液性囊腺癌病人中应用价值及意义。详情如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2019年9月重庆市北碚区中医院收治的92例卵巢浆液性囊腺癌病人为腺癌组(年龄范围为23~75岁,体质量范围为41~82 kg)及92例卵巢浆液性囊腺瘤病人为腺瘤组(年龄范围为25~74岁,体质量范围为40~81 kg)。两组年龄、体质量、绝经状态、合并症等基线资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

腺癌组病理分期为Ⅰ~Ⅱ期34例(36.96%)、Ⅲ~Ⅳ期58例(63.04%),淋巴结转移43例(46.74%)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,获得病人或其近亲属知情同意。

表1 卵巢癌及卵巢良性肿瘤病人各92例一般资料比较

资料	卵巢癌组(n=92)	腺瘤组(n=92)	$\chi^2(t)$值	P值
年龄/(岁,$\bar{x}\pm s$)	46.85±6.74	47.40±6.13	(0.58)	0.563
体质量/(kg,$\bar{x}\pm s$)	60.72±5.69	59.93±6.07	(0.91)	0.364
绝经状态/例(%)			0.21	0.644
绝经	34(36.96)	31(33.70)		
未绝经	58(63.04)	61(66.30)		
合并症/例(%)				
高血压	39(42.39)	35(38.04)	0.36	0.548
高脂血症	17(18.48)	15(16.30)	0.15	0.697
糖尿病	21(22.83)	19(20.65)	0.13	0.721

1.2 选例标准 (1)纳入标准:腺癌组均符合《妇产科学》[10]中卵巢浆液性囊腺癌临床诊断标准,且通过病理检查证实;腺瘤组卵巢浆液性囊腺瘤(腺瘤组)均经临床与病理检查证实;研究对象自愿纳入研究。(2)排除标准:合并严重感染与其他类型恶性肿瘤者;合并免疫系统、精神系统、血液系统疾病者;合并心、肝、肾、肺等脏器功能严重异常者;存在超声造影检查禁忌症或对造影剂过敏者。

1.3 方法

1.3.1 *超声造影检查方法* 应用彩色多普勒超声诊断仪(Philips,iU Elite)施行检查,探头频率为3.5 MHz,造影剂应用由意大利Bracco公司生产的声诺维超声造影剂,低机械指数(MI<0.1)实时灰阶谐波超声造影。检查前嘱咐受检者憋尿,适度充盈膀胱;检查时受检者仰卧,先采取常规灰阶超声检查子宫及卵巢大小、位置与肿瘤数目、大小、边界、形态等情况;后选取最佳切面,切换到造影模式,使用

C5-1经腹探头；经肘正中静脉团注2 mL造影剂，从造影剂注射开始持续观察整个造影过程，以硬盘存录约3 min；造影结束后，观察、记录病灶的增强水平、增强时间、造影剂分布情况；应用Philips QLab定量分析软件实施定量分析，选取病灶部位感兴趣区域，由软件自动绘制出超声造影时间-强度曲线，获得始增时间、达峰时间、增强强度等超声造影参数值。

1.3.2 血清miR-139-5p、miR-15a水平检测 采集受检者4 mL清晨空腹静脉血样，应用离心机以3 000 r/min转速、8 cm离心半径离心5 min，取血清，-80 ℃冰箱中储存待检；依据Qiagen公司提供的总RNA提取试剂盒miRNeasy Serum/Plasma Kit说明书进行总RNA的提取，应用NANODROP 2000检测血清RNA水平，-80 ℃下保存获得的RNA。而后按Qiagen公司提供的miScript Ⅱ RT Kit试剂盒说明书进行反转录，配制20 μL反应体系；有关引物序列：miR-139-5p正向引物5'-UCUACAGUGCACGUGUCUC-CAGU-3'，miR-15a正向引物5'-TAGCAGCACATAATGGTTTGTG-3'，反向引物均为试剂盒所提供引物；内参U6的正向引物5'-GTGCTC-CCTGCTTCGGCAGCACATATAC-3'，反向引物5'-AAAAATATGGAACGCTTCACGAATTTG-3'，反应条件：95 ℃下10 min，95 ℃下10 s，60 ℃下60 s，72 ℃下延伸3 min，40个循环；以$2^{-\Delta\Delta Ct}$计算血清miR-139-5p、miR-15a相对表达量。

1.4 观察指标 （1）两组超声造影定量参数（始增时间、达峰时间、增强强度）、血清miR-139-5p、miR-15a水平。（2）应用logistic回归分析探讨超声造影定量参数（始增时间、达峰时间、增强强度）、血清miR-139-5p、miR-15a与卵巢浆液性囊腺癌的相关性。（3）受试者工作特征（ROC）曲线分析超声造影定量参数（始增时间、达峰时间、增强强度）、血清miR-139-5p、miR-15a对卵巢浆液性囊腺癌的诊断效能。（4）淋巴结有无转移、卵巢浆液性囊腺癌病人超声造影定量参数（始增时间、达峰时间、增强强度）、血清miR-139-5p、miR-15a水平。（5）Pearson相关性分析探讨超声造影定量参数（始增时间、达峰时间、增强强度）、血清miR-139-5p、miR-15a水平与卵巢浆液性囊腺癌病人淋巴结转移关系。

1.5 统计学方法 以SPSS 22.0软件包实施数据处理；计量资料以$\bar{x} \pm s$表示、两组定量数据的比较采用独立样本t检验；logistic回归分析观察超声造影定量参数、血清各指标与卵巢浆液性囊腺癌发病的相关性；绘制ROC曲线分析超声造影定量参数、血清各指标对卵巢浆液性囊腺癌的诊断效能；Pearson相关性探讨超声造影定量参数、血清各指标与卵巢浆液性囊腺癌病人淋巴结转移关系。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组超声造影定量参数、血清miR-139-5p、miR-15a水平 腺癌组超声造影定量参数的始增时间、达峰时间、血清miR-15a水平低于腺瘤组，超声造影定量参数的增强强度、血清miR-139-5p水平高于腺瘤组（P<0.05）。见表2。

2.2 超声造影定量参数、血清各指标与卵巢浆液性囊腺癌的相关性 以是否发生卵巢浆液性囊腺癌为因变量，将受试者超声造影定量参数的始增时间、达峰时间、增强强度、血清miR-139-5p、miR-15a为自变量实施logistic回归分析，结果显示，超声造影定量参数的始增时间、达峰时间、增强强度、血清miR-139-5p、miR-15a均与卵巢浆液性囊腺癌具有明显相关性（P<0.05）。见表3。

2.3 各指标诊断卵巢浆液性囊腺癌的ROC曲线 联合诊断卵巢浆液性囊腺癌的AUC为0.896，均高于单一指标，两者联合诊断卵巢浆液性囊腺癌的敏感度为90.22%，特异度为78.26%。见表4。

2.4 淋巴结有无转移卵巢浆液性囊腺癌病人各指标水平 有淋巴结转移卵巢浆液性囊腺癌病人超声造影定量参数的始增时间、达峰时间与血清miR-15a水平低于无淋巴结转移病人，超声造影定量参数的增强强度与血清miR-139-5p水平高于无淋巴结转移病人（P<0.05）。见表5。

2.5 各指标水平与卵巢浆液性囊腺癌病人淋巴结转移关系 Pearson相关性分析可知，超声造影定量参数的始增时间（r=-4.872、P<0.001）、达峰时间（r=-4.694、P<0.001）及血清miR-15a（r=-5.129、P<0.001）水平与卵巢浆液性囊腺癌病人淋巴结转移呈

表2 卵巢浆液性囊腺癌及卵巢浆液性囊腺瘤病人超声造影定量参数、血清miR-139-5p、miR-15a水平比较/$\bar{x} \pm s$

组别	例数	始增时间/s	达峰时间/s	增强强度/dB	miR-139-5p	miR-15a
腺癌组	92	14.16±2.51	22.28±4.64	89.24±12.83	8.76±2.90	0.04±0.02
腺瘤组	92	17.48±3.09	29.30±4.97	73.38±10.74	4.09±2.52	0.11±0.06
t值		8.00	9.90	9.09	11.66	10.62
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：miR-139-5p为微小RNA-139-5p，miR-15a为微小RNA-15a。

表3 超声造影定量参数、血清各指标与卵巢浆液性囊腺癌的相关性

因素	回归系数	*Wald* χ^2值	*P*值	*OR*(95%*CI*)
始增时间	−0.344	4.63	0.005	0.709(0.531～0.946)
达峰时间	−0.635	6.41	<0.001	0.530(0.392～0.716)
增强强度	0.995	5.49	0.003	2.706(1.349～5.427)
血清miR-139-5p	0.937	7.13	<0.001	2.552(1.083～6.015)
血清miR-15a	−0.456	6.79	<0.001	0.634(0.484～0.830)

注:miR-139-5p为微小RNA-139-5p,miR-15a为微小RNA-15a。

表4 各指标诊断卵巢浆液性囊腺癌的ROC曲线

指标	AUC(95%*CI*)	截断值	截断值灵敏度/%	截断值特异度/%
始增时间	0.800(0.735～0.855)	≤14.82 s	67.39	82.61
达峰时间	0.798(0.732～0.853)	≤27.39 s	89.13	60.87
增强强度	0.724(0.653～0.787)	>81.86 dB	58.70	85.87
血清miR-139-5p	0.767(0.699～0.826)	>7.55	64.13	82.61
血清miR-15a	0.737(0.667～0.799)	≤0.11	88.04	53.26
联合诊断	0.896(0.842～0.936)		90.22	78.26

显著负相关,超声造影定量参数的增强强度(r=4.796、P<0.001)及血清miR-139-5p(r=4.235、P<0.001)水平与卵巢浆液性囊腺癌病人淋巴结转移呈显著正相关。

3 讨论

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤,其中以卵巢浆液性囊腺癌最为常见,卵巢浆液性囊腺癌发病早期缺少典型症状,易造成漏诊及误诊,延误最佳治疗时机,影响病人预后,探寻灵敏的早期诊断方法一直为临床关注重点[11-12]。相关研究报道,卵巢肿瘤发病、进展均和肿瘤病灶中新生血管生成具有密切关系,且良恶性卵巢肿瘤血管解剖学与血流动力学存在明显差异,有效鉴别此特征可为肿瘤定性诊断提供有力参考[13]。

常规彩超为卵巢肿瘤常用诊断方法,虽可为肿瘤定性诊断提供一定参考信息,但对肿瘤内微小血管、低速血流及位置较深肿瘤内血流显示效果欠佳,诊断准确性较差。超声造影在揭示肿瘤血流灌注情况方面具有更高敏感性,可显示出直径200 μm以下微小血管,完整地显示病灶附近及内部血液供应,特别是低速微小血管,且能显示病灶内不同区域灌注强度及灌注、消退顺序;同时,超声造影剂于血流中有着较强散射作用,能强化二维超声影像与血流多普勒信号,清晰显示病灶内血流信号,更准确评估肿瘤中包含血管状况,克服肿瘤深度、血管直径等对血流显示率的影响,提升肿瘤定性诊断敏感性[14]。杨阿芳[15]研究指出,卵巢浆液性囊腺癌病人的超声造影增强强度高于良性卵巢肿瘤病人,达峰时间低于良性卵巢肿瘤病人。本研究中对卵巢浆液性囊腺癌及浆液性囊腺瘤进行观察发现,卵巢浆液性囊腺癌的增强超声参数与浆液性囊腺瘤存在明显的差别,增强强度较高,而超声造影的始增时间、达峰时间短,超声造影定量参数中始增时间能反映造影剂在瘤体内出现时间,达峰时间能反映病灶血管床内造影剂至最大剂量所需时间,增强强度能反映血管生成密度。相较于良性肿瘤,恶性肿瘤血管密度更高,管径更粗,易形成血管袢或血管网,且血管通透性高,血管壁较薄,注入造影剂之后,肿瘤病灶血管中微泡流速更快,导致其始增时间、达峰时间短,增强强度高[16]。结果说明卵巢浆液性囊腺癌的血流特性在超声造影上能够表现出特征性的表现,在进一步的多因素回归分析也显示,超声造影的各个参数均与卵巢浆液性囊腺癌具有明显相关性。证实超声造影可为卵巢浆液性囊腺癌诊断提供有力参考。

miRNAs可广泛参与体内细胞生长、分化、衰亡等生命活动调节过程,近期研究发现,循环内miRNAs可为多种肿瘤早期诊断与预后评价提供有力依据[17-18]。相关研究报道,miR-15、miR-139等均与恶性肿瘤发生、进展具有密切关系[19-20]。本研究中,卵巢浆液性囊腺癌病人血清miR-15a水平降低,血清miR-139-5p水平增高,且其与卵巢浆液性囊腺癌发病具有明显相关性。miR-15家族于肿瘤发病、进展中可起到抑癌基因作用,经由靶向调节Bcl-2凋亡抑制基因表达,促使细胞衰亡;且可经调节E2F1表达,阻止细胞增殖;同时,有研究指出,miR-15a还可调节BMI1表达影响恶性肿瘤侵袭与转移[21]。miR-139-5p的表达与肿瘤的侵袭性有关,刘换新等[22]研

表5 卵巢浆液性囊腺癌病人92例有无淋巴结转移的指标水平比较/$\bar{x} \pm s$

类别	例数	始增时间/s	达峰时间/s	增强强度/dB	miR-139-5p	miR-15a
有淋巴结转移病人	43	12.53±2.92	19.84±3.69	97.35±14.06	10.14±3.08	0.02±0.01
无淋巴结转移病人	49	15.59±2.24	24.42±4.87	82.12±11.63	7.55±2.86	0.06±0.03
*t*值		5.68	5.03	5.69	4.18	8.34
*P*值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:miR-139-5p为微小RNA-139-5p,miR-15a为微小RNA-15a。

究指出,在胃癌病人中miR-139-5p表达可降低,起到抑癌作用。王秀新等[23]研究报道,在前列腺癌病人中miR-139-5p表达可增高,起到促癌作用。近期研究发现,在卵巢浆液性囊腺癌病人中miR-139-5p表达可增高,且与淋巴结转移及病人预后具有密切关系[24-25]。而在本研究资料中发现,卵巢浆液性囊腺癌伴有淋巴结转移的病人,miR-15的表达下调,而miR-139的表达水平明显升高,提示其表达的变化参与了肿瘤的侵袭转移过程,而在超声造影的参数也表现出明显的差异,提示miR-15、miR-139也可能在卵巢浆液性囊腺瘤血管生成中具有调节作用。

在进一步的研究中的ROC曲线显示,超声造影定量参数与血清指标联合诊断卵巢浆液性囊腺癌的AUC为0.896,具均高于单一指标,具有较好的诊断效能。提示采用超声造影定量参数联合血清miR-139-5p、miR-15a检测可显著提升卵巢浆液性囊腺癌早期诊断效能。可能与超声造影定量参数、血清miR-139-5p、miR-15a诊断卵巢浆液性囊腺癌的途径不同,结合使用可为疾病诊断提供更多参考信息有关。

综上所述,卵巢浆液性囊腺癌超声增强扫描参数具有特征性的改变,同时血清miR-139-5p表达上调、miR-15a表达下降,并且与肿瘤的淋巴结转移有关,联合应用超声造影定量参数与血清miR-139-5p、miR-15a检测能增强卵巢浆液性囊腺癌早期诊断效能,可为临床诊治提供一定参考。

参考文献

[1] ZHU T, GAO W, CHEN X, et al. A pilot study of circulating microRNA-125b as a diagnostic and prognostic biomarker for epithelial ovarian cancer[J].Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(1): 3-10.

[2] 李载红,景香香,游佳,等.超声造影定量分析评价卵巢癌淋巴结转移及与E-cadherin表达的相关性[J].中山大学学报(医学科学版),2016,37(4):591-596.

[3] RETAMALES-ORTEGA R, ORÓSTICA L, VERA C, et al. Role of Nerve growth factor (NGF) and miRNAs in epithelial ovarian cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 18030507.DOI: 10.3390/ijms18030507.

[4] 杨帆,杨太珠,田甜,等.超声造影在卵巢肿物灌注成像中的诊断价值[J].四川大学学报(医学版),2018,49(4):587-593.

[5] 秦伟芳,刘慧,向红,等.靶向与非靶向超声造影对卵巢癌血管生成拟态的对比研究[J].中国超声医学杂志,2017,33(12):1123-1126.

[6] 刘学娟,甘海宁,张丽妹,等.循环外泌体miRNAs在结直肠癌中的标志作用和临床转化中的挑战[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(3):157-163.

[7] GOV E, KORI M, ARGA KY.RNA-based ovarian cancer research from'a gene to systems biomedicine'perspective[J].Syst Biol Reprod Med, 2017, 63(4): 219-238.

[8] 王攀,谢敖文,范钦桥,等.miR-139-5p靶向转化生长因子-β1抑制肝癌细胞侵袭转移的机制[J].中华肝胆外科杂志,2016,22(1):17-23.

[9] 邵田.miR-15a在子宫内膜癌组织中的表达变化及临床意义[J].河北医药,2017,39(8):1133-1136.

[10] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:321-328.

[11] SHABANINEJAD Z, VAFADAR A, MOVAHEDPOUR A, et al. Circular RNAs in cancer: new insights into functions and implications in ovarian cancer[J].J Ovarian Res, 2019, 12(1): 84.

[12] 唐海峰,李贤,刘蓓.人附睾上皮分泌蛋白4在卵巢癌检测中的作用评估[J].中华生物医学工程杂志,2018,24(2):135-139.

[13] 周倩,刘慧,向红,等.靶向造影剂对卵巢癌血管生成拟态的超声评价[J].中国超声医学杂志,2017,33(4):349-352.

[14] 高全霞,杨贵岚,张立欣,等.CA19-9、HE4、CEA联合超声造影诊断卵巢癌的价值[J].中国妇幼保健,2018,33(10):2369-2372.

[15] 杨阿芳.卵巢癌超声造影参数与血管新生、癌细胞生长的相关性研究[J].海南医学院学报,2018,24(2):273-276,279.

[16] 张军,杨晨,严洁.超声造影联合血清CA125、CA199、CEA、AFP水平检测对卵巢恶性肿瘤阳性检出率的影响[J].生物医学工程与临床,2018,22(2):154-158.

[17] WANG Y, XU C, YUN W, et al. MicroRNA-365 inhibits ovarian cancer progression by targeting Wnt5a [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(5): 1096-1106.

[18] ZHANG Z, CHENG J, WU Y, et al.LncRNA HOTAIR controls the expression of Rab22a by sponging miR-373 in ovarian cancer[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(3): 2465-2472.

[19] 蔡尚党,蔡满地,娄宁,等.miR-15家族促进CD133+胰腺癌干样细胞的迁移和侵袭[J].中国组织工程研究,2018,22(21):3316-3321.

[20] 阮红莲,叶芷璇,杨磊,等.miR-139在肺鳞癌组织中的表达及临床意义[J].肿瘤预防与治疗,2018,31(5):313-317.

[21] 陈琳,左亚敏,沈亚杰,等.上皮性卵巢癌患者microRNA-15a/b表达及其临床意义[J].临床和实验医学杂志,2019,18(1):55-58.

[22] 刘换新,张国祥,郭琳琅,等.miR-139-5p在小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义[J].吉林大学学报(医学版),2016,42(5):942-948.

[23] 王秀新,罗茂华,贾洪涛,等.miR-139-5p在前列腺癌患者外周血中的表达及临床意义[J].现代生物医学进展,2017,17(19):3655,3690-3692.

[24] 张万华,宋福婷.血清miR-139-5p在卵巢癌患者中的表达及其临床意义[J].国际肿瘤学杂志,2018,45(2):96-99.

[25] 张娟娟,张春莲,张志军,等.基于CD133及上皮-间质转化相关因子的列线图模型对上皮性卵巢癌预后的预测价值[J].安徽医药,2019,23(8):1600-1603.

(收稿日期:2020-01-05,修回日期:2020-02-04)