

程序性死亡相关的非编码RNA在卵巢癌中的作用

甘德成¹ 王贵霞² 吴国泰³ 张丽丽^{1*}

(¹甘肃省中医院, 中医经典科, 兰州 730050; ²甘肃省中医院, 肿瘤科, 兰州 730050;

³甘肃中医药大学, 陇药产业创新研究院, 兰州 730000)

摘要 卵巢癌(ovarian cancer, OC)是一种最致命的妇科癌症,其死亡率在女性癌症中最高。程序性细胞死亡是一种有序的、可逆的、高度调控的细胞死亡过程,包括焦亡、自噬、铁死亡、凋亡等类型,其在卵巢癌的进展中发挥重要的调节作用。非编码RNAs(non-coding RNAs, ncRNAs)在维持细胞和组织的整体稳态方面起着关键作用,越来越多的研究表明,非编码RNA与多种疾病有关,包括癌症的发生和发展。焦亡、自噬、铁死亡、凋亡相关ncRNA,包括微小RNA(microRNA, miRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在卵巢癌中的作用越来越受到关注。该综述系统地总结了程序性死亡相关ncRNA与卵巢癌进展之间的关系。了解ncRNA在焦亡、自噬、铁死亡、凋亡和卵巢癌进展中的作用,为未来探索卵巢癌的治疗生物标志物提供新思路。

关键词 卵巢癌; 焦亡; 自噬; 铁死亡; 凋亡

The Role of Programmed Cell Death-Related Non-Coding RNA in the Occurrence and Development of Ovarian Cancer

GAN Decheng¹, WANG Guixia², WU Guotai³, ZHANG Lili^{1*}

(¹Department of Traditional Chinese Medicine Classics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China; ²Department of Oncology, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

³Longyao Industry Innovation Research Institute, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract OC (ovarian cancer) is one of the most lethal gynecological malignancies, with the highest mortality rate among female cancers. PCD (programmed cell death) is an orderly, reversible, and highly regulated cellular process, including pyroptosis, autophagy, ferroptosis, and apoptosis, which plays crucial regulatory roles in the progression of ovarian cancer. ncRNAs (non-coding RNAs) are key players in maintaining cellular and tissue homeostasis, and a growing body of research indicates their involvement in various diseases, including cancer initiation and progression. Increasing attention has been focused on the roles of PCD-related ncRNA—such as miRNA (microRNA), circRNA (circular RNA), and lncRNA (long non-coding RNA) in ovarian cancer. This review systematically summarizes the relationship between PCD-associated ncRNAs and OC progression. Understanding the functions of ncRNA in pyroptosis, autophagy, ferroptosis, apoptosis, and ovarian cancer development may provide novel insights for exploring potential therapeutic biomarkers in the future.

Abstract ovarian cancer; pyroptosis; autophagy; ferroptosis; apoptosis

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是最致命、最恶性的妇科肿瘤之一,其发病率为3.4%,死亡率高达4.7%,对女性健康和生存构成严重威胁^[1]。由于卵

巢癌发病较为复杂,因此了解卵巢癌的分子生物学对于疾病的诊断尤为重要^[2-3]。OC的发病可能是由于遗传因素、生殖激素水平异常等因素影响,导致

收稿日期: 2025-02-07

接受日期: 2025-06-17

甘肃省“双一流”科研重点基金(批准号: GSSYLXM-05)资助的课题

*通信作者: Tel: 13669301885, E-mail: 293594323@qq.com

Received: February 7, 2025

Accepted: June 17, 2025

This work was supported by the Key Research Fund of Gansu Province's "Double First-Class" Initiative (Grant No.GSSYLXM-05)

*Corresponding author: Tel: +86-13669301885, E-mail: 293594323@qq.com

卵巢上皮细胞发生恶性病变^[4]。目前, OC被认为有三种可能的起源: 卵巢表面上皮、输卵管、异位子宫内膜组织^[5]。卵巢癌的治疗主要分为细胞减灭术、铂类化疗的组合、免疫治疗和靶向治疗, 然而, 大多数患者生存率没有提高^[6-7], 因此, 寻找潜在的生物标志物和治疗靶点改善 OC 患者的预后具有重要的临床意义。

在特定的生理或病理条件下, 细胞会自我启动一种有序、高度调控的细胞死亡过程, 这种过程被称为程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD)。目前, 常见的PCD类型包括铁死亡、细胞自噬死亡、细胞凋亡和焦亡。铁死亡涉及铁依赖性脂质过氧化物的积累并导致细胞损伤^[8]。半胱氨酸蛋白酶-1(cysteine proteinase-1, Caspase-1)介导的细胞焦亡是一种程序性细胞死亡模式, 其特征是快速质膜破裂, 随后释放细胞内容物和促炎物质, 从而触发炎症级联反应, 导致细胞损伤^[9]。自噬在卵巢癌中通过溶酶体降解受损细胞器, 给细胞提供能量并维持细胞存活。自噬既可抑制早期肿瘤, 又促进晚期化疗耐药及转移, 受哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR)、自噬相关蛋白1 (autophagy-related protein 1, Beclin1) 等关键分子调控^[10]。细胞凋亡受B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)蛋白家族、p53肿瘤蛋白 (p53 tumor protein, p53) 和Caspases调控, 参与肿瘤疾病的进展^[11]。

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 是一类不编码蛋白质但具有重要调控功能的RNA分子, 根据长度和功能可分为微小RNA(microRNA, miRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)^[12]。miRNA通过结合靶mRNA的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR), 抑制翻译或促进降解调控基因表达, 在癌症中常作为抑癌miRNA和促癌miRNA, 调控细胞增殖、凋亡、代谢。lncRNA可通过竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)机制、染色质重塑、蛋白质支架功能, 参与卵巢癌的疾病进展, circRNA是一类共价闭环环状结构的非编码RNA, 可通过miRNA海绵、蛋白互作、翻译短肽等机制调控基因表达, 在疾病中兼具促癌和抑癌双重角色^[13]。研究表明, ncRNA可以调控自噬、铁死亡、焦亡、凋亡, 从而影响肿瘤进展^[14]。本文总结了程

序性死亡相关ncRNA与OC之间的关系, 可能有助于发现针对该疾病的潜在治疗策略。

1 自噬

自噬是细胞通过降解受损细胞器和错误蛋白维持稳态的关键分解代谢途径^[15]。该过程由缺氧、感染等应激条件触发, 其分子机制可分为四个阶段: 起始阶段由unc-51样激酶(unc-51-like kinase, ULK)复合物激活启动, 随后引起III型磷脂酰肌醇-3-激酶复合物(type III phosphatidylinositol 3-kinase complex, PI3KC3)激活, 进而募集含有自噬相关蛋白9 (autophagy-related protein 9, ATG9) 的囊泡触发吞噬团成核; 延伸阶段通过ATG12-ATG5-ATG16L1复合物形成^[16-17]及自噬微管相关蛋白I轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3I)向LC3II的转化促进自噬体膜扩展; 成熟阶段自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体; 最终降解阶段由溶酶体酶分解内容物, 降解的底物被转移到细胞质中进行细胞循环^[18-19]。目前, 自噬与卵巢癌的关系备受关注, 通过深入探究自噬在卵巢癌中的作用机制, 以寻找并开发治疗卵巢癌的靶向药物(图1)。

1.1 自噬相关miRNA与卵巢癌

1.1.1 抑制卵巢癌的miRNA miRNA的主要功能是通过降解或抑制靶mRNA的翻译来调节生物体中的基因表达, miRNA通过调节自噬影响细胞增殖、侵袭和耐药性。研究发现, miR-8485在卵巢癌细胞中抑制自噬相关基因LAMTOR3和mTOR的表达, 增加ATG13和LC3II的表达水平。进一步的研究表明, miR-8485过表达通过与LAMTOR3 mRNA位点结合抑制LAMTOR3的表达, 促进卵巢癌细胞自噬并抑制卵巢癌细胞增殖^[20]。miR-144位于染色体17q11.2, 与miR-451共同形成一个基因簇, 成熟体序列分为miR-144-3p、miR-144-5p, 主要参与调控细胞代谢, 抑制肿瘤的进展。研究表明, miR-144-3p在卵巢癌细胞中的表达水平可被IcarisideII显著增加。此外, 胰岛素样生长因子2受体(insulin-like growth factor 2 receptor, IGF2R)直接被miR-144-3p靶向, IcarisideII可使Beclin1和ATG-5表达水平增加、p62表达水平降低, 促进卵巢癌细胞自噬。总的来说, IcarisideII可以通过miR-144-3p/IGF2R轴促进自噬来抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[21]。miR-29c是miR-29家族的重要成员, 位于染色体1q32.2, 与miR-29b-1共用一个基因

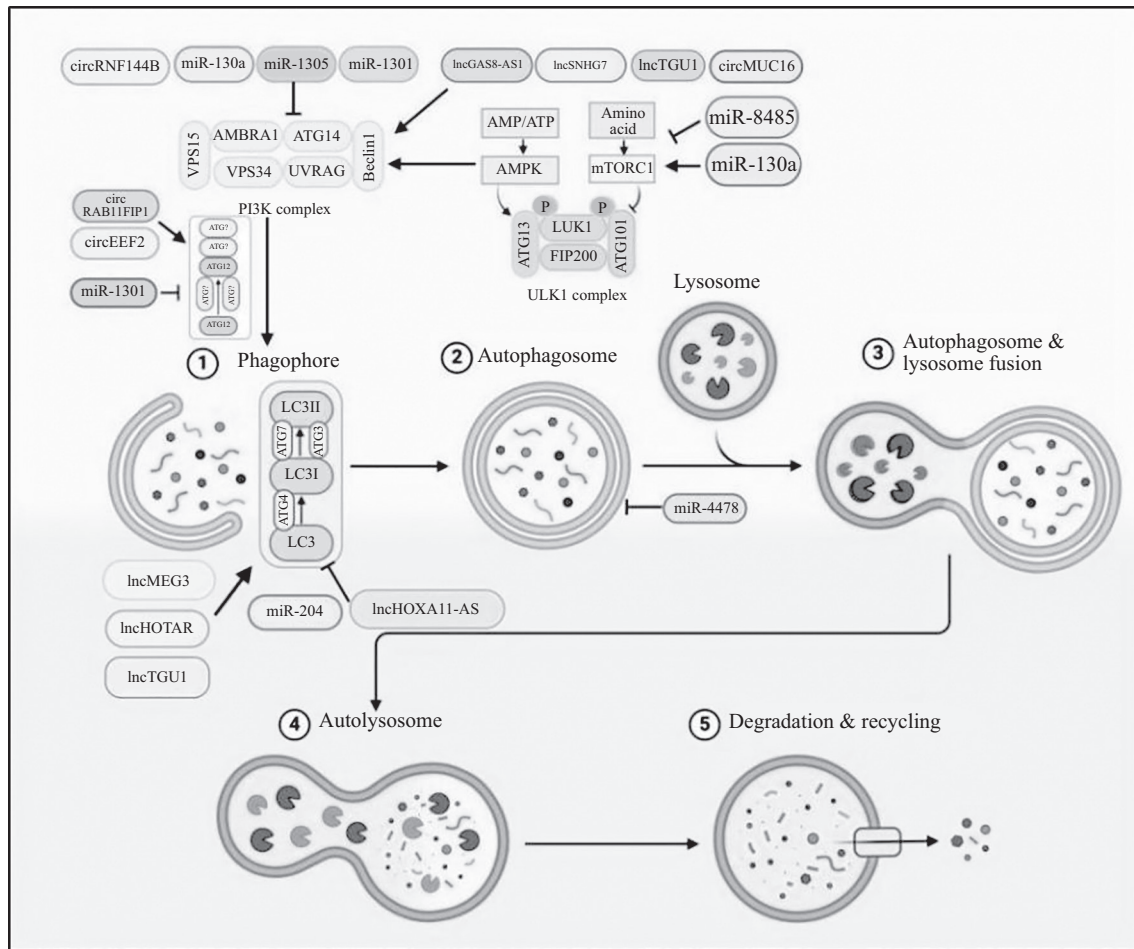


图1 非编码RNA在OC自噬调控中的作用

Fig.1 The role of non-coding RNA in the regulation of autophagy in OC

簇。miR-29c-3p过表达会抑制顺铂耐药细胞的活力,在顺铂耐药细胞中LC3II/LC3I的比例增加,Beclin1的表达上调,P62的表达水平降低,顺铂耐药与卵巢癌自噬增加有关。此外,叉头框蛋白P1(forkhead box protein P1, FOXP1)是miR-29c-3p的靶标,ATG14被FOXP1反式激活,miR-29c-3p过表达通过下调FOXP1/ATG14抑制卵巢癌自噬,并且提高卵巢癌对顺铂的敏感性,表明miR-29c-3p是克服卵巢癌顺铂耐药的新靶点^[22]。ZHOU等^[23]研究发现,miR-133a在顺铂耐药卵巢癌细胞中表达水平显著降低,miR-133a结合YES原癌基因1(yamaguchi sarcoma viral oncogene homolog 1, YES1)的3'-UTR直接靶向YES1并下调其表达,从而抑制卵巢癌细胞自噬以降低顺铂耐药性。miR-133a/YES1轴可能通过调控自噬进而调节卵巢癌对顺铂的敏感性。

1.1.2 促进卵巢癌的miRNA miR-130家族,包含miR-130a和miR-130b两个主要亚型,二者序列相

似但基因组位置不同。研究发现,miR-130a在卵巢癌中上调,其过表达可促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭和转移。miR-130a通过靶向TSC1的3'-UTR抑制TSC1表达,TSC1-TSC2复合体是mTOR信号转导的关键负调节因子。因此,miR-130a通过直接靶向TSC1激活mTOR通路抑制自噬,来促进卵巢癌的发生^[24]。miR-1251位于人染色体12q14.1处,分为miR-1251-5p、miR-1251-3p两种成熟体形式。研究发现,miR-1251在OC细胞系中高表达,微管蛋白结合辅因子(tubulin binding cofactor, TBCC)被确定为miR-1251-5p的靶标,其过表达抑制了LC3BII的表达,但促进了 α/β -微管蛋白和p62的表达,从而抑制了细胞生长和自噬,miR-1251-5p可反向调节TBCC对细胞周期和自噬的抑制作用。最后,miR-1251-5p作为癌基因下调TBCC但上调LC3B表达,通过促进自噬来加快卵巢癌细胞的生长^[25]。miR-30a与肿瘤的进展和耐药机制之间关系密切,miR-30a通过调节肿瘤细

胞中的自噬水平来调节肿瘤细胞的化疗耐药性。研究发现在顺铂化疗后卵巢癌患者血清中 miR-30a 的表达水平显著降低, 而转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和母系抗皮根蛋白同源物 4(mothers against decapentaplegic homolog 4, Smad4) 的表达水平升高, 过表达 miR-30a 可抑制 TGF- β 和 Smad4 的表达, 此外, miR-30a 过表达抑制顺铂诱导的自噬。总之, miR-30a 通过 TGF- β /Smad4 通路抑制自噬, 介导卵巢癌中的顺铂耐药^[26]。

1.2 自噬相关 lncRNA 与卵巢癌

1.2.1 抑制卵巢癌的 lncRNA lncRNA 在 OC 中异常表达, 并且通过调节自噬参与 OC 的发病、发展、转移和耐药性。研究发现, lncGAS8-AS1 在 OC 组织和细胞系中表达水平降低, 过表达 lncGAS8-AS1 激活了 OC 细胞中的自噬, 抑制了 OC 细胞的生长。此外, lncGAS8-AS1 与 Beclin1 结合并促进 Beclin1 的表达, 沉默 Beclin1 逆转了 lncGAS8-AS1 在 OC 进展中的抑制作用。因此, lncGAS8-AS1 通过与 Beclin1 结合激活自噬抑制 OC 进展^[27]。lncMEG3 位于染色体 14q32 上, 是一个参与癌症发病机制和进展的肿瘤抑制因子。研究发现, lncMEG3 在上皮性卵巢癌中的表达水平较低, lncMEG3 表达上调可使 LC3II、ATG3、LAMP1 表达水平升高, 而 SQSTM1/p62 表达水平下降, 抑制细胞增殖、板集落形成, 并促进癌细胞凋亡。此外, lncMEG3 保护 ATG3 mRNA 在放线菌素 D 处理后不被降解。总体而言, lncMEG3 通过调节 ATG3 活性和诱导自噬在卵巢癌中充当肿瘤抑制因子^[28]。研究发现, lncRP11-135L22.1 在卵巢癌中表达水平降低。顺铂可降低卵巢癌细胞的活力, 诱导卵巢癌细胞自噬。顺铂联合 lncRP11-135L22.1 可在一定程度上减少自噬, 增加卵巢癌细胞的凋亡, lncRP11-135L22.1 过表达可抑制自噬, 从而增强顺铂对卵巢癌细胞的作用^[29]。这些 lncRNA 可能是 OC 临床治疗的潜在治疗靶点。

1.2.2 促进卵巢癌的 lncRNA lncCTSLP8 位于 9 号染色体 q21-q22 区。研究发现, lncCTSLP8 在转移性肿瘤组织中的表达水平显著升高。lncCTSLP8 通过充当 miR-199a-5p 的分子海绵, 解除其对下游靶基因 CTSL1 的抑制, 从而上调 CTSL1 的表达。这一机制不仅加速了卵巢癌的恶性进展, 也促进了细胞自噬, 最终发挥其致癌作用^[30]。总之, lncCTSLP8 是转移性卵巢癌的潜在治疗靶点。研究表明, lncHOTAIR

在卵巢癌中表达上调, 卵巢癌细胞中自噬相关蛋白 Atg7 和 LC3II/I 的表达水平随着顺铂浓度的增加而升高。此外, lncHOTAIR 敲除可以通过抑制顺铂诱导的自噬来提高顺铂在卵巢癌治疗中的敏感性^[31]。研究发现, lncHULC 在上皮性卵巢癌中表达水平升高。lncHULC 过表达诱导细胞增殖, 降低了 ATG7、LC3II 和 LAMP1 的表达水平, 同时诱导了 P62 的表达。此外, 研究发现 ATG7 能与 lncHULC 相互作用, 并发现两者共转染可逆转 lncHULC 的致癌作用。这表明, lncHULC 可能是通过抑制 ATG7 来促进卵巢癌肿瘤发生的^[32]。研究表明, lncXIST 和 FOXP1 的表达水平在 OC 和卡铂耐药细胞中增加, 而 miR-506-3p 的表达水平降低, lncXIST 靶向 miR-506-3p 并下调其表达, 而 miR-506-3p 可与 FOXP1 结合。因此, lncXIST 通过调节 miR-506-3p/FOXP1 轴影响自噬和卡铂耐药, lncXIST 敲低可抑制 OC 的自噬和卡铂耐药, 同时促进细胞凋亡^[33]。lncSNHG7 可介导卵巢癌细胞中紫杉醇敏感性和自噬。lncSNHG7 与 miR-3127-5p 结合, 使 Beclin1 和 LC3II 表达上调进而影响自噬, 二甲双胍消除了 lncSNHG7 过表达对体内肿瘤生长和自噬的促进作用^[34]。总的来说, lncRNA 通过调节自噬参与卵巢癌发展进程。

1.3 自噬相关 circRNA 与卵巢癌

circRNA 具有多种生物学功能, 包括调节细胞增殖、侵袭、细胞凋亡等。GAN 等^[35]研究发现, circMUC16 在卵巢癌细胞中表达水平增加, circMUC16 通过海绵 miR-199a-5p 调节 Beclin1 和急性髓系白血病 1 蛋白(acute myeloid leukemia 1 protein, RUNX1), 促进上皮性卵巢癌的自噬, 从而促使卵巢癌细胞的侵袭和转移, circMUC16 可能是 OC 诊断和治疗的潜在靶点。此外, ZHANG 等^[36]研究表明 circRAB11FIP1 在上皮性卵巢癌组织中表达水平升高, 其过表达激发卵巢癌细胞的自噬活性, 加速卵巢癌的增殖和侵袭, circRAB11FIP1 通过海绵化 miR-129 调节其靶标 ATG14 和 ATG7 的表达, 从而促进自噬, 增强卵巢癌细胞增殖和侵袭能力。也有研究表明, circRNF144B 促进 OC 细胞的恶性生物学特性, 并抑制自噬。circRNF144B 通过海绵化 miR-342-3p 增加 F-box/LRR-repeat 蛋白 11 水平, 促进 Beclin1 的泛素化和蛋白质降解, 从而抑制自噬通量并促进 OC 的进展^[37]。因此, circRNF144B 可能是 OC 治疗的有效靶点。circEEF2 包括闭合环状结构和剪接成熟序列

长度,研究表明, circEEF2在卵巢癌细胞中高表达, circEEF2含有 miR-6881-3p以上调后者的靶标 ATG5 和 ATG7。此外, circEEF2可以直接与 ANXA2 结合以抑制 p-mTOR 的表达。因此, circEEF2通过与 miR-6881-3p 和 ANXA2 相互作用促进卵巢癌细胞的自噬、增殖和侵袭^[38]。研究发现, circVPS13C 和酪氨酸 3-单加氧酶 (tyrosine 3-monooxygenase, YWHAZ) 在卵巢癌细胞中表达上调, 而 miR-106b-5p 下调, circVPS13C 通过海绵 miR-106b-5p 增加顺铂抗性。此外, miR-106b-5p 直接靶向 YWHAZ, circVPS13C 通过 miR-106b-5p/YWHAZ 轴调节自噬, 增强 OC 的顺铂敏感性^[39]。综上所述, 致癌 circRNA 通过调节自噬, 参与 OC 的疾病进展, 沉默这些 circRNAs 可能抑制 OC 细胞的增殖和侵袭。

2 铁死亡

铁死亡是一种新型的调节性细胞死亡, 铁死亡的机制主要涉及到四种途径。首先, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是铁死亡的关键调控因子, 也是细胞对抗脂质过氧化的著名保护机制。半胱氨酸进入细胞后, 胱氨酸转化为半胱氨酸以合成谷胱甘肽, GPX4 可将谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 转化为氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG), 清除活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、缓解氧化应激并有效抑制铁死亡^[40-41]。其次, 铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis inhibitor protein 1, FSP1)-氧化型辅酶 Q10 (oxidized coenzyme Q10, CoQ10) 通路是另一种抗氧化防御机制, FSP1 利用 NADH 作为电子供体, 将 CoQ10 还原为具有抗氧化活性的氢化辅酶 Q10 (hydrogenated coenzyme Q10, CoQ10H₂)。CoQ10H₂ 可直接捕获脂质过氧自由基 (lipid peroxyfree radicals, PL-OO·), 将其转化为无害的脂质氢过氧化物 (lipid hydroperoxides, PL-OH), 从而阻断脂质过氧化的链式反应^[42]。再次, GTP 环水解酶 1 (GTP ring hydrolase 1, GCH1)-四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 是第三种抗氧化系统抑制铁死亡。GCH1 是 BH4 合成的限速酶, 催化 GTP 转化为 BH4。BH4 可直接中和 PL-OO·, 阻断脂质过氧化的链式反应^[43]。最后, 二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroxy acid dehydrogenase, DHODH) 是嘧啶合成途径中的关键酶, 定位于线粒体内膜, 催化二氢乳清酸 (dihydroxy acid, DHO) 氧化为乳清酸 (orotic acid, OA) 的同时, 将 CoQ

还原为具有抗氧化活性的 CoQH₂, CoQH₂ 可直接清除线粒体中的 PL-OO·, 阻断脂质过氧化的传播, 保护线粒体膜完整性^[44] (图2)。

2.1 铁死亡相关 miRNA 与卵巢癌

2.1.1 抑制卵巢癌的 miRNA miRNA 调节 OC 细胞的铁死亡过程。我们总结了铁死亡相关 miRNA 在 OC 发生、发展、预后和耐药中的作用。miR-424 属于 miR-424/miR-503 基因簇, 位于 X 染色体 Xq26.3 区域。MA 等^[45]证明, miR-424-5p 通过直接靶向卵巢癌细胞中的 ACSL4 负向调节铁死亡。miR-424-5p 在 OC 中上调可通过与 ACSL4 的 3'-UTR 结合来抑制 ACSL4 表达, 从而减少铁死亡, 由 miR-424-5p 介导的脂质过氧化物和铁死亡减少可以通过 ACSL4 过表达来消除, miR-424-5p 通过靶向卵巢癌细胞中的 ACSL4 来调节铁死亡, 这可能是卵巢癌的潜在治疗方法。miR-1 家族由 miR-1-1 和 miR-1-2 两个成员组成。它们的前体 miRNA 经 Dicer 酶加工后, 最终均生成相同的成熟体 miR-1-3p。研究发现, miR-1-3p 降低人卵巢癌细胞的活力, 提高细胞内 MDA 的水平, 而 miR-1-3p 抑制剂则逆转这些情况, FZD7 的过表达提高卵巢癌细胞的活力, 并降低细胞内 MDA 的水平。FZD7 是 miR-1-3p 的直接靶点, miR-1-3p 通过与 FZD7 的 3' 非翻译区位点结合, 抑制 FZD7 的表达, miR-1-3p 靶向 FZD7 增强卵巢癌细胞对铁死亡的敏感性^[46]。

2.1.2 促进卵巢癌的 miRNA miR-382 位于 DLK1-DIO3 印记基因簇, 该区域富含多个与肿瘤疾病相关的 miRNA。研究发现, miR-382-5p 在卵巢癌中低表达, 但 SLC7A11 表达上调。利多卡因治疗抑制了卵巢癌细胞的生长, 使 miR-382-5p 的表达水平增加, 而 SLC7A11 表达水平降低, 抑制 miR-382-5p 阻断利多卡因诱导的卵巢癌细胞铁死亡。因此, miR-382-5p/SLC7A11 轴参与利多卡因介导的卵巢癌细胞增殖抑制^[47]。miR-382-5p 可通过调节铁死亡参与 OC 疾病进展。

2.2 铁死亡相关 lncRNA 与卵巢癌

lncRNA 和铁死亡在 OC 的发展中起着至关重要的作用。lncADAMTS9-AS1 是一种位于人类 16 号染色体 (16q23.1) 上的长链非编码 RNA, 由 ADAMTS9 基因的反义链转录而来。研究发现, lncADAMTS9-AS1 在 OC 细胞中高表达, 其敲低上调 miR-587 的表达, 下调 SLC7A11 的表达, 促进铁死亡, 抑制 OC 细胞增殖和迁移。而 miR-587 抑制剂则上调 SLC7A11

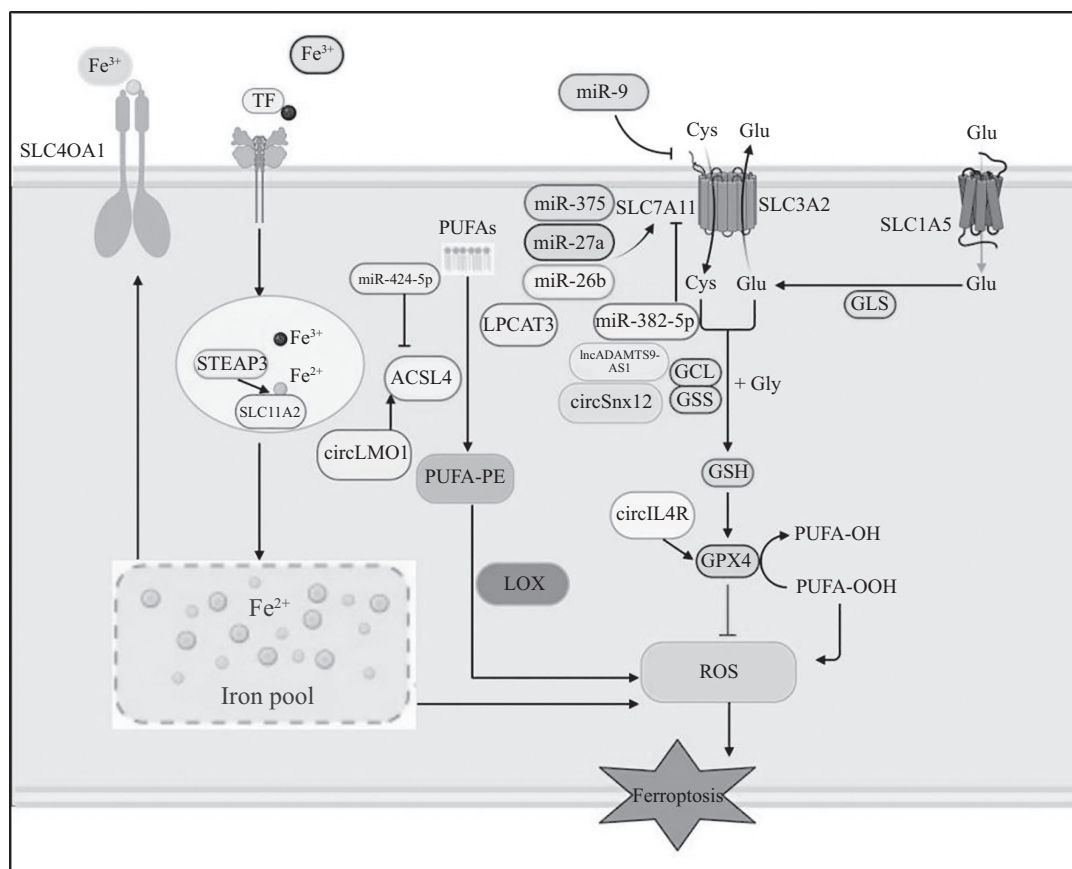


图2 非编码RNA在OC铁死亡调控中的作用

Fig.2 The role of non-coding RNA in the regulation of ferroptosis in OC

的表达。miR-587是ADAMTS9-AS1和SLC7A11的海绵。总之, lncADAMTS9-AS1可能通过调节miR-587/SLC7A11轴, 调控OC的铁死亡过程, 导致OC的恶性进展, 为OC提供新的治疗靶点^[48]。此外, 也有研究发现, lncRNA CACNA1G-AS1、*IGF2* mRNA结合蛋白1(*IGF2* mRNA binding protein 1, IGF2BP1)在卵巢癌中高表达, lncRNA CACNA1G-AS1可通过IGF2BP1介导m⁶A甲基化, 上调铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, Fth1)表达, 抑制卵巢癌细胞的铁蛋白自噬和铁死亡, 最终促进卵巢癌细胞增殖和迁移, lncRNA CACNA1G-AS1敲低可增加卵巢癌细胞对Fe²⁺超负荷诱导的铁死亡的敏感性, 抑制卵巢癌发生^[49]。研究表明, 敲低lncRNA TPT1-AS1可抑制卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭。此外, lncRNA TPT1-AS1通过cAMP反应元件结合蛋白1(cAMP response element-binding protein 1, CREB1)调节*GPX4*转录, 并与RNA结合蛋白、KHRNA结合结构域信号转导相关分子3(KH RNA-binding domain signal transduction-related molecules 3, KHDRBS3)相互作用

上调CREB1, 抑制erastin诱导的铁死亡, 促进OC进展^[50]。为了帮助OC患者做出治疗决策并预测其预后, FENG等^[51]在OC中发现了8个与铁死亡和铁代谢相关的lncRNA, 分别为lncRNA AC138904.1、lncRNA AP005205.2、lncRNA AC007114.1、lncRNA LINC00665、lncRNA UBXN10-AS1、lncRNA AC083880.1、lncRNA LINC01558和lncRNA AL023583.1, 可用于对卵巢癌指导预后和治疗决策。

2.3 铁死亡相关circRNA与卵巢癌

2.3.1 抑制卵巢癌的circRNA circRNA和铁死亡在肿瘤发生和化疗耐药性中起着至关重要的作用。研究发现, 抑制circSnx12可使miR-194-5p抑制SLC7A11的表达, 而miR-194-5p的缺失逆转了SLC7A11的下调, circSnx12可通过调节miR-194-5p/SLC7A11轴抑制铁死亡, 改善顺铂对卵巢癌的化疗耐药^[52]。因此, circARNT2可作为克服OC顺铂耐药的有效治疗靶点。

2.3.2 促进卵巢癌的circRNA 越来越多的证据表

明, circRNA是OC发生和进展中的重要因子。研究发现, circRNA0007615在上皮性卵巢癌中表达显著上调, 其敲低导致卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭受阻, 但细胞死亡增加, 表现为铁死亡, 这些肿瘤抑制作用可被 miR-874-3p抑制消除, *TUBB3*是 miR-874-3p的靶向基因。因此, circRNA0007615可能通过海绵 miR-874-3p和调节 *TUBB3*来促进OC进展^[53]。

3 细胞焦亡

细胞焦亡由炎性 Caspase-1 和 Caspase-4/5/11 介导, 包括经典、非经典焦亡通路, 其中消皮素 D(gasdermin, GSDMD)可以被半胱氨酸蛋白酶切割以产生功能片段, 当被触发时, 这些蛋白质会导致细胞肿胀和破裂、膜穿孔以及许多炎症因子的释放, 对下游的通路产生影响^[54]。细胞焦亡主要取决于炎症小体复合物的组装, 该复合物由核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1/3/4(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 1/3/4)、

黑色素瘤缺乏因子2(melanomalacks factor 2, AIM2)、pro-Caspase-1和 ASC组成, 不同的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)构成相应类型的炎症小体, 并识别不同类型的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)^[55]。PRRs识别 PAMP或 DAMP之后, 组装的炎症小体激活 Caspase-1, 活性 Caspase-1可以将白介素-1 β 前体(interleukin-1 β precursor, pro-IL-1 β)和白介素-18前体(pro-IL-18)转化为成熟的 IL-1 β 、IL-18, 同时将 GSDMD切割成两个末端, GSDMD的 N-端可以在质膜中产生孔洞, 引起 IL-1 β 、IL-18从胞质中释放, 细胞肿胀、染色质碎裂、质膜溶解, 最终导致细胞焦亡发生^[56]。细胞焦亡在卵巢癌的发病机制中具有重要作用(图3)。

3.1 细胞焦亡相关miRNA与卵巢癌

miRNA通过影响细胞焦亡相关通路在卵巢癌发展中扮演双重角色。一些 miRNA可通过调控特

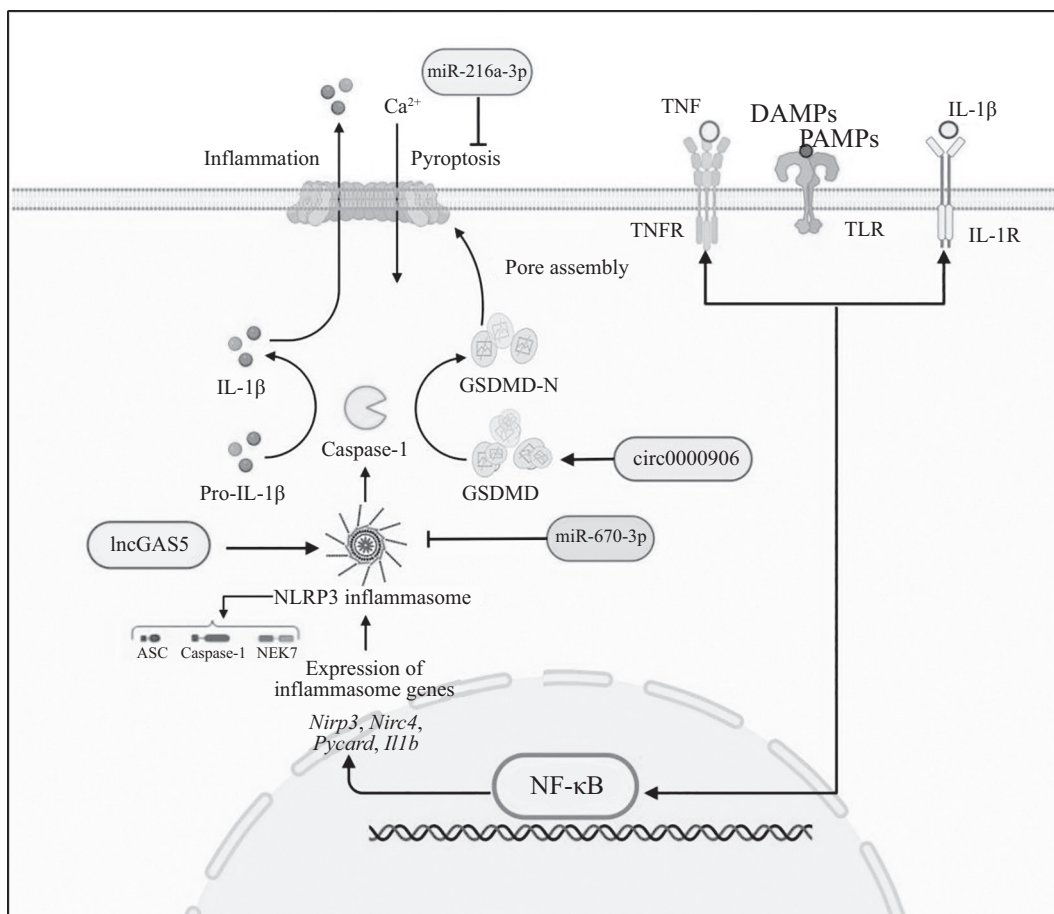


图3 非编码RNA在OC焦亡调控中的作用

Fig.3 The role of non-coding RNA in the regulation of pyroptosis in OC

定基因表达来激活细胞焦亡,从而抑制卵巢癌恶化。miR-670-3p位于人类染色体1q32.1,由miR-670基因编码,影响细胞增殖、焦亡和癌症疾病。研究表明,二甲双胍显著降低OGC细胞中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2)、NLRP3、ASC、Caspase-1和GSDMD-N的表达水平。miR-670-3p可与NOX2 3'-UTR结合并降低NOX2表达水平,miR-670-3p抑制剂可降低二甲双胍诱导的NOX2表达水平。因此,二甲双胍可提高miR-670-3p水平,抑制NOX2基因的转录,从而抑制NLRP3炎症小体的激活,并最终改善卵巢癌细胞的焦亡和炎症^[57]。miR-216a-3p位于染色体2p16.1,由miR-216a基因编码,在癌症中可能具有抑癌作用。研究发现,miR-216a-3p可调节顺铂诱导的OC细胞焦亡,miR-216a-3p下调能够促进顺铂诱导的OC细胞焦亡,miR-216a-3p上调则出现相反的功能。因此,顺铂可引起卵巢癌细胞焦亡,miR-216a-3p水平下降。miR-216a-3p能够抑制顺铂诱导的卵巢癌细胞焦亡,对顺铂具有增效作用^[58]。随着对细胞焦亡分子机制的深入研究,调控焦亡的miRNA有望成为卵巢癌诊断和治疗的潜在靶点。

3.2 细胞焦亡相关lncRNA与卵巢癌

3.2.1 抑制卵巢癌的lncRNA lncGAS5是在细胞生长停滞状态下高表达而被发现的。它在多种生物学过程中发挥关键调控作用,尤其在细胞增殖、凋亡、代谢和免疫应答中具有重要意义,并与癌症疾病密切相关。lncGAS5在卵巢癌中表达水平显著降低,导致细胞增殖和集落形成增加,卵巢癌细胞凋亡减少。此外,lncGAS5在卵巢癌中的作用与炎症小体形成和焦亡有关。lncGAS5的过表达以时间依赖的方式促进IL-1 β 和IL-18的释放,并诱导细胞焦亡,lncGAS5被敲低时IL-1 β 和IL-18表达水平降低,焦亡受到抑制,卵巢细胞的增殖和集落形成能力显著增强。因此,lncGAS5通过诱导炎症小体形成及促进卵巢癌细胞焦亡来抑制肿瘤进展,可作为卵巢癌诊断和治疗的潜在治疗靶点^[59]。ZHANG等^[60]通过生物信息学分析,预测出OC焦亡相关基因AIM2、CASP3、ZBP1和CASP8,可能在OC肿瘤的生长中发挥作用,经过进一步分析,在OC中鉴定出lncRP11-186B7.4/hsa-miR-449a/CASP8/AIM2/ZBP1调控轴,可能与抑制OC进展有显著相关性。

3.2.2 促进卵巢癌的lncRNA lncHOTTIP位于染色体7p15.2,靠近HOXA基因簇的5'端,在胚胎发育、细胞分化和癌症中发挥重要调控作用。研究发现,lncHOTTIP在OC中表达上调,其沉默可抑制细胞增殖和NLRP1炎症小体介导的焦亡。此外,HOTTIP通过下调miR-148a-3p增加蛋白激酶B亚型2(protein kinase subtype B 2, AKT2)表达水平,然后抑制ASK1/c-Jun N-端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号转导。因此,lncHOTTIP通过负调控miR-148a-3p,抑制凋亡信号调节ASK1/JNK信号通路,进而导致OC细胞增殖和NLRP1炎症小体介导的细胞焦亡,从而促进OC的恶性进展^[61]。此外,ZHANG等^[62]研究鉴定出OC中预后焦亡相关的lncRNA,确定6个焦亡相关lncRNAs(AC006001.2、LINC02585、AL136162.1、AC005041.3、AL023583.1和LINC02881)与OC的进展相关,焦亡相关的lncRNA特征和基于特征的列线图可作为OC风险分层的方法,为OC患者的风险分层和免疫治疗发展提供新的见解。

3.3 细胞焦亡相关circRNA与卵巢癌

细胞焦亡和circRNA是卵巢癌发生和发展的重要调节因子。焦亡相关的circRNA可通过调控miRNA参与卵巢癌细胞增殖。研究表明,circ0000906在卵巢癌细胞中低表达,而miR-588表达水平升高,进一步研究发现miR-588通过靶向GSDMD的3'-UTR结合位点,实现对GSDMD表达的转录后调控,促进卵巢癌细胞焦亡,抑制卵巢癌进展^[63]。因此,circRNA可作为OC的潜在靶点,为临床治疗提供新的可能性。

4 细胞凋亡

细胞凋亡是通过消除受损或异常细胞来确保细胞稳态的重要机制,其分为两个主要途径:内源性途径和外源性途径。内源性细胞凋亡途径,通常被称为线粒体途径,由DNA损伤、氧化应激或生长因子缺乏等刺激激活^[64],促凋亡蛋白,如BCL-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、Bcl-2同源拮抗剂(Bcl-2 homologous antagonist, Bak)发生寡聚化,促使线粒体外膜通透化,释放细胞色素C至胞质^[65],与凋亡蛋白酶激活因子1结合,导致凋亡体复合物的形成,进而激活Caspase-9,启动Caspase级联反应,最终导致细胞死亡^[66]。内源性凋亡途径的激活取决于Bcl-2蛋白家族内部促凋亡与抗凋亡成员之间的相

互作用。抗凋亡的蛋白质 Bcl-2 和 B 细胞淋巴瘤-x 长亚型 (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL) 可阻断细胞色素 C 的释放, 阻止细胞凋亡^[67]。外源性凋亡通路, 又称死亡受体通路, 由 Fas 配体 (Fas ligand, FasL) 或肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等配体结合死亡受体 Fas、肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A (tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A, TNFRSF1A) 触发, 当死亡受体与其特异性配体结合时, 它们会三聚体化, 导致募集接头蛋白与 pro-Caspase-8 结合形成死亡诱导信号复合物, 直接激活下游 Caspase-3/6/7, 最终导致细胞凋亡^[68-69]。细胞凋亡的异常与卵巢癌的发生密切相关, 因此, 研究凋亡机制对疾病治疗具有重要意义 (图 4)。

4.1 凋亡相关 miRNA 与卵巢癌

4.1.1 抑制卵巢癌的 miRNA miRNA 通过抑制翻译或破坏靶标 mRNA 调节基因表达^[70]。miR-193 根据其基因组位置和序列差异可分为 miR-193a 和 miR-193b, 两者靶向不同的基因, 在癌症中主要发挥抑癌

作用。研究发现 miR-193a 和 miR-193b 抑制卵巢癌细胞中 5-溴-2'-脱氧尿苷掺入并诱导 Caspase-3/7 活化, 表明 miR-193 可以影响细胞周期和凋亡基因通路。此外, miR-193a 通过靶向 *ARHGAP19*、*CCND1*、*ERBB4*、*KRAS* 等基因诱导 DNA 合成和细胞凋亡, 并且 miR-193a 通过结合其靶 mRNA 的 3'-UTR 来降低 MCL1 蛋白量, 表明 miR-193a 在上皮性卵巢癌细胞中具有肿瘤抑制作用^[71]。miR-193a-5p 通过与同源框蛋白 A7 (homeobox protein Hox-A7, *HOXA7*) 的 3'-UTR 结合来降低其表达水平。此外, *HOXA7* 的上调逆转了 miR-193a-5p 对卵巢细胞增殖和凋亡的影响, 因此, miR-193a-5p 在卵巢癌中通过下调 *HOXA7* 抑制卵巢癌细胞增殖并诱导细胞凋亡^[72]。miR-125 家族可分为 miR-125a 和 miR-125b 两个亚型。研究发现, miR-125a 和 miR-125b 在卵巢癌细胞中表达下调, 其异位表达抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭。miR-125a 和 miR-125b 的过表达与真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation

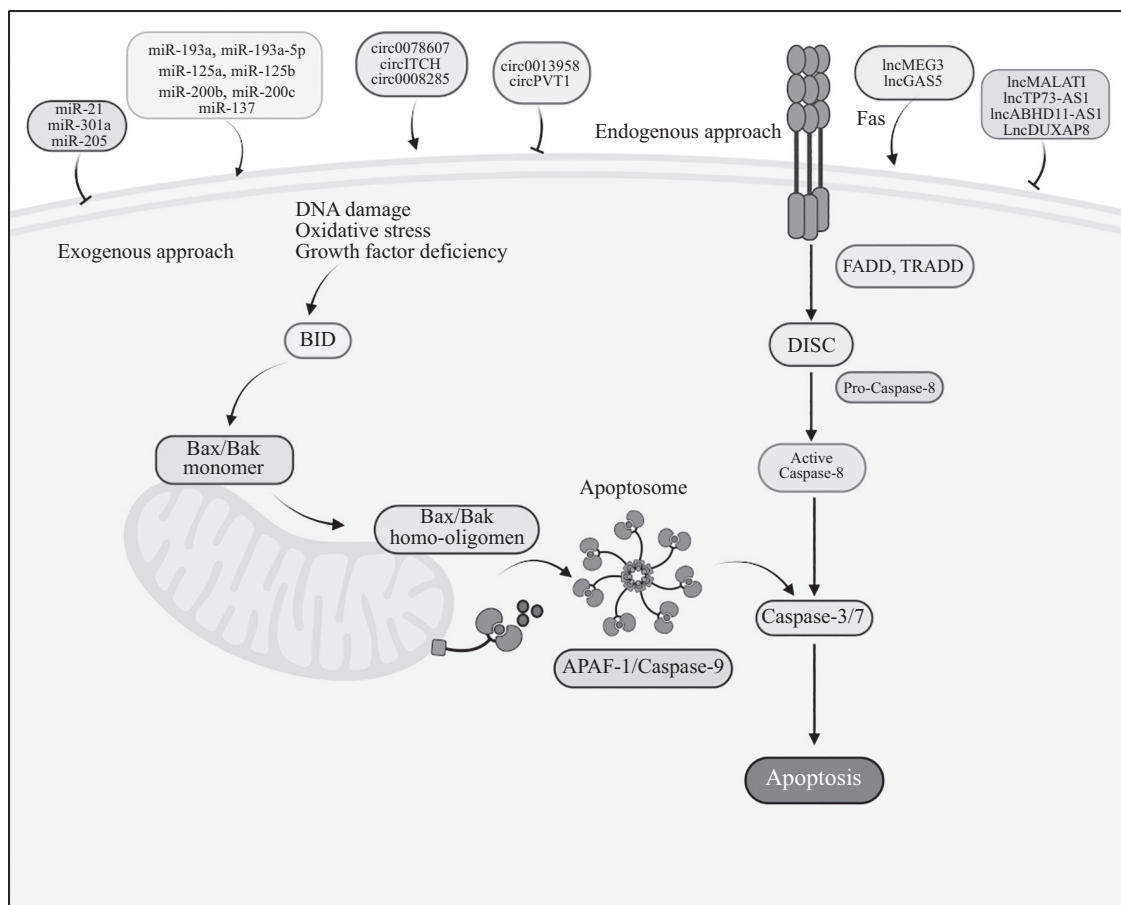


图4 非编码RNA在OC凋亡调控中的作用

Fig.4 The role of non-coding RNA in the regulation of apoptosis in OC

factor 4E-binding protein 1, *EIF4EBP1*) 3'-UTR控制下的荧光素酶活性抑制有关, 可导致EIF4EBP1 mRNA和蛋白表达水平显著下降。因此, EIF4EBP1是卵巢癌细胞中miR-125a和miR-125b的直接靶点^[73]。miR-200家族包含5个成员, miR-200b、miR-200a、miR-429、miR-200c、miR-141, 其中miR-200b和miR-200c被确定为肿瘤侵袭、转移和化疗敏感性的关键调节分子^[74]。研究发现, miR-200b和miR-200c通过靶向DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT), 直接下调DNMT3A/DNMT3B的表达, 并通过特异性蛋白1(specificity protein 1, SP1)间接靶向DNMT1来增加顺铂敏感性。此外, miR-200b和miR-200c通过促进细胞凋亡, 增强顺铂敏感性, 因此可能对卵巢癌治疗产生影响^[75]。miR-137位于人类染色体1p22, 属于独立的转录单元, 其亚型分为miR-137-3p、miR-137-5p。研究发现miR-137抑制了与X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, *XIAP*) 3'-UTR融合的荧光素酶报告基因的活性, 并降低了卵巢癌细胞中XIAP蛋白的水平。此外, miR-137的过表达增加了顺铂诱导的细胞凋亡, miR-137可能通过调节XIAP表达来增加卵巢癌细胞对顺铂诱导的细胞凋亡的敏感性^[76]。

4.1.2 促进卵巢癌的miRNA miR-21是癌症中最著名的促癌miRNA, 研究发现, miR-21与卵巢癌耐药性的进展密切相关。miR-21在顺铂耐药卵巢癌细胞中过表达促进细胞存活并抑制卵巢癌细胞凋亡, 靶向阻断miR-21可促进卵巢癌细胞凋亡, 恢复化疗敏感性, 这为改善卵巢癌治疗效果提供了新策略^[77]。miR-301包含两个主要亚型: miR-301a、miR-301b。研究表明, miR-301a在卵巢癌组织和细胞中表达显著上调, 促进卵巢癌细胞增殖。miR-301a通过靶向细胞周期蛋白依赖性激酶4/细胞周期蛋白D1通路加速卵巢癌细胞的周期进程, 从而促进其增殖。此外, miR-301a下调第10号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, *PTEN*), 促进PI3K和AKT的磷酸化, 从而促进卵巢癌细胞的存活和扩增, 因此, miR-301a通过调节PTEN/PI3K/AKT信号通路促进卵巢癌细胞增殖^[78]。研究发现, miR-205在卵巢癌中显著上调, 促进肿瘤生长和进展。miR-205可通过靶向血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)参与卵巢癌细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡^[79]。

综上所述, 这些microRNA参与许多生物过程, 包括细胞增殖、分化和凋亡, 靶向抑制microRNA可有效阻止卵巢癌的疾病进展, 为卵巢癌治疗提供新策略。

4.2 凋亡相关lncRNA与卵巢癌

4.2.1 抑制卵巢癌的lncRNA lncMEG3位于人类染色体14q32上, 在卵巢癌中起抑癌作用, 研究发现, lncMEG3在卵巢癌组织和细胞系中显著下调, 而miR-205-5p上调。过表达lncMEG3和敲低miR-205-5p抑制细胞活力、迁移和侵袭, 促进卵巢癌细胞凋亡。miR-205-5p为lncMEG3的下游基因, 受lncMEG3负调控。因此, lncMEG3过表达通过海绵miR-205-5p抑制卵巢癌细胞增殖和细胞侵袭并促进细胞凋亡^[80]。研究表明, lncMEG3和PTEN在卵巢癌细胞中下调。lncMEG3调控卵巢癌细胞中的下游基因PTEN, 以抑制细胞增殖、促进细胞凋亡和阻断细胞周期进程^[81]。此外, 也有研究发现, lncMEG3在转录后水平受到调节, lncMEG3受甲基转移酶样3(methyltransferase-like 3, METTL3)/YTH结构域家族蛋白2(YTH domain-containing family protein 2, YTHDF2)甲基化影响, 并通过结合miR-885-5p增加VASH1表达水平来抑制卵巢癌增殖和转移^[82]。因此, lncMEG3有望成为卵巢癌的治疗靶点。lncGAS5位于1q25处, 细胞生长停滞表达水平增加。lncGAS5在卵巢癌中的表达水平较低, 其过表达增加了细胞凋亡的速率, 影响了卵巢癌细胞的增殖和迁移能力, 抑制了卵巢恶性肿瘤。lncGAS5通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路, 结合并下调hnRNPK蛋白表达, 最终抑制卵巢癌转移, 因此, hnRNPK是一个潜在的靶基因, 受到lncGAS5的负调控^[83]。

4.2.2 促进卵巢癌的lncRNA lncRNAs在卵巢癌进展中发挥关键调控作用, 通过调控凋亡途径影响肿瘤疾病进展。MALAT1作为多效性lncRNA, 驱动卵巢癌进展, 研究发现, lncMALAT1在卵巢癌细胞中的表达水平显著升高, 可通过JAK2-STAT3通路负向靶向miR-503-5p的表达, 促进卵巢癌细胞增殖并抑制细胞凋亡^[84]。lncMALAT1沉默会导致卵巢癌细胞增殖减少和细胞凋亡增加, 这表现出其作为治疗靶点的潜在价值。研究表明, TP73-AS1作为反义lncRNA, 可促进卵巢癌进展, lncTP73-AS1在卵巢癌中高表达, 其通过影响细胞周期和凋亡过程来促进卵巢癌细胞增殖, 其沉默抑制卵巢癌细胞的增殖^[85]。因此, TP73-AS1可能是OC患者的有效治疗靶点。此外, 也有研

究表明, lncABHD11-AS1在上皮性卵巢癌组织中的表达显著上调, lncABHD11-AS1通过上调Ras同源基因家族成员C(Ras homolog gene family member C, RhoC)及其下游分子MMP2和BCL-xL的表达, 促进卵巢癌细胞增殖, 并抑制细胞凋亡。沉默RhoC可抑制lncABHD11-AS1的促癌作用。因此, RhoC可能是lncABHD11-AS1的主要靶标^[86]。DUXAP8是一种假基因来源的lncRNA, 位于染色体20q11上, 参与了许多癌症的发展^[87]。研究发现, lncDUXAP8的表达水平在卵巢癌细胞中显著增加, 而miR-590-5p的表达水平降低, lncDUXAP8干扰后miR-590-5p表达上调, Yes相关蛋白1(Yes-associated protein 1, YAP1)表达水平降低。lncDUXAP8可以调节卵巢癌细胞的增殖和凋亡, 其机制可能与靶向miR-590-5p调控YAP1基因有关^[88]。

4.3 凋亡相关circRNA与卵巢癌

4.3.1 抑制卵巢癌的circRNA circA0078607在卵巢癌进展中起负调节因子的作用。研究发现, circ0078607在卵巢癌组织中显著下调, 其过表达显著抑制卵巢癌细胞的增殖和侵袭, 并促进卵巢癌细胞的凋亡。miR-518a-5p下调卵巢癌细胞中的脂肪酸合成酶复合体调控蛋白(fatty acid synthase modulator, Fas) mRNA和蛋白表达水平, 此外, circ0078607的过表达可以显著上调被miR-518a-5p抑制的Fas的表达。因此, circ0078607可能作为miR-518a-5p的海绵来提高Fas的表达水平, 从而抑制卵巢癌细胞的增殖和侵袭并促进细胞凋亡^[89], 这可能为卵巢癌提供新的治疗方法。circITCH在卵巢癌中显著低表达, 属于抑癌circRNA。研究发现, circITCH通过在上皮性卵巢癌细胞中海绵miR-10a抑制细胞增殖并促进细胞凋亡^[90]。circ0008285源于染色质域Y样蛋白(chromatin domain Y-like protein, CDYL)编码基因, 其长度为667个核苷酸。研究发现, circ0008285在卵巢癌组织和细胞系中表达上调。miR-211-5p是circ0008285的直接靶点, miR-211-5p模拟物下调卵巢癌细胞中沉默信息调节因子2同源蛋白1(sirtuin 1, SIRT-1) mRNA和蛋白表达, 下调circ0008285可通过抑制SIRT-1的表达, 从而抑制卵巢癌细胞的增殖和侵袭, 并促进其凋亡。因此, circ0008285通过调节miR-211-5p抑制SIRT-1表达来延缓卵巢癌进展^[91]。这些circRNA可作为卵巢癌诊断和治疗的潜在治疗靶点。

4.3.2 促进卵巢癌的circRNA circRNA在调节卵巢癌的进展和细胞凋亡方面发挥重要作用。circ0013958在卵巢癌中高表达并作为癌基因发挥作用。circ0013958可能通过影响上皮-间充质转化来影响卵巢癌细胞的迁移和侵袭。此外, 研究还发现, circ0013958敲低后Bax的蛋白表达水平升高, Bcl-2的蛋白表达水平降低, 进一步证实circ0013958抑制卵巢癌细胞凋亡的作用, 这突出了其作为多方面治疗靶点的潜力^[92]。circPVT1由PVT1基因外显子反向剪接形成, 长度400~500 nt, 稳定性高, 在卵巢癌中通常上调。研究发现, 敲低miR-149促进了circPVT1敲低处理的卵巢癌细胞增殖, 但减少了癌细胞凋亡, 而miR-149过表达抑制了circPVT1过表达处理的卵巢癌细胞增殖, 但增强了细胞凋亡, 因此, circPVT1通过上皮性卵巢癌细胞海绵miR-149促进细胞增殖但抑制细胞凋亡, 这表明circPVT1可能作为卵巢癌的治疗靶点^[93]。

5 结论

近年来, 程序性细胞死亡在卵巢癌研究中的地位日益凸显, 其复杂的调控网络和分子机制不仅深刻揭示了OC的病理本质, 也为开发新型治疗策略和预后标志物奠定了基础。非编码RNA在卵巢癌中通过调控铁死亡、焦亡、凋亡和自噬等程序性细胞死亡途径发挥重要作用。ncRNAs介导的死亡途径调控常与卵巢癌化疗耐药相关, 不同的非编码RNA可通过调控不同的程序性死亡方式, 影响卵巢癌的耐药, 如miR-29c-3p、miR-133a、miR-1301、miR-30a在OC中可通过抑制卵巢癌自噬, 而lncXIST通过促进自噬提高化疗药的敏感性。circSnx12可通过抑制铁死亡, 提高顺铂对卵巢癌的化疗耐药, miR-21可促进卵巢癌细胞凋亡, 恢复化疗敏感性, 这为改善卵巢癌治疗效果提供了新策略。本文阐述了非编码RNA通过调控程序性死亡的相关机制对OC进展的影响, 其机制研究为临床转化提供了重要理论基础, 有助于理解OC疾病的发病机制, 旨在寻找可能的、有前途的治疗策略和靶点。未来研究可重点关注一下几个方面。①诊断标志物开发, 基于ncRNAs的液体活检可能提高卵巢癌早期诊断率。②靶向治疗策略: 通过纳米载体递送促凋亡miRNA(如miR-21)或抑制自噬miRNA(如miR-133a), 可能具有逆转铂类耐药的作用。③临床验证挑战: 建立卵巢癌特异性

ncRNAs调控数据库, 以指导个体化治疗方案设计。

参考文献 (References)

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-49.
- [2] COIOMBO N, SESSA C, BOIS A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 672-705.
- [3] ZHANG R, SIU M K Y, NGAN H Y S, et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 12041.
- [4] XIE W, SUN H, LI X, et al. Ovarian cancer: epigenetics, drug resistance, and progression [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 434.
- [5] KLOTZ D M, WIMBERGER P. Cells of origin of ovarian cancer: ovarian surface epithelium or fallopian tube [J]? *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296(6): 1055-62.
- [6] HINCHCLIFF E, WESTIN S N, HERZOG T J. State of the science: contemporary front-line treatment of advanced ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166(1): 18-24.
- [7] BARTOLETTI M, MUSACCHIO L, GIANNONE G, et al. Emerging molecular alterations leading to histology-specific targeted therapies in ovarian cancer beyond PARP inhibitors [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 101: 102298.
- [8] SHAO Y, JIA H, LI S, et al. Comprehensive analysis of ferroptosis-related markers for the clinical and biological value in gastric cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 7007933.
- [9] LIU L, LI H, HU D, et al. Insights into N⁶-methyladenosine and programmed cell death in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 32.
- [10] PARK M, CHOE S, SHIN M, et al. Potential therapeutic targets in ovarian cancer: autophagy and metabolism [J]. *Front Biosci*, 2023, 28(3): 47.
- [11] XIAO L, PENG Z, ZHU A, et al. Inhibition of RUNX1 promotes cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114116.
- [12] KRISTENSEN L S, ANDERSEN M S, STAGSTED L V W, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675-91.
- [13] PINHO J D, SILVA G E B, TEIXEIRA-JUNIOR A A L, et al. Non-coding RNA in penile cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.812008.
- [14] ZHANG Q, FAN X, ZHANG X, et al. Ferroptosis in tumors and its relationship to other programmed cell death: role of non-coding RNAs [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 514.
- [15] MIJALJICA D, PRESCOTT M, DEVENISH R J. Microautophagy in mammalian cells: revisiting a 40-year-old conundrum [J]. *Autophagy*, 2011, 7(7): 673-82.
- [16] RUSSELL R C, TIAN Y, YUAN H, et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(7): 741-50.
- [17] KUCHENBAECKER K B, HOPPER J L, BARNES D R, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [J]. *JAMA*, 2017, 317(23): 2402-16.
- [18] KLIONSHY D J, SCHULMAN B A. Dynamic regulation of macroautophagy by distinctive ubiquitin-like proteins [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21(4): 336-45.
- [19] LA V C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26(1): 55-62.
- [20] WANG Y, CHEN B, XIAO M, et al. Oil emulsion promotes autophagy in ovarian cancer cells through the miR-8485/LAMTOR3/mTOR/ATG13 signaling axis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935155.
- [21] YUAN D, GUO T, QIAN H, et al. Icariside II suppresses the tumorigenesis and development of ovarian cancer by regulating miR-144-3p/IGF2R axis [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(6): 1383-93.
- [22] HU Z, CAI M, ZHANG Y, et al. miR-29c-3p inhibits autophagy and cisplatin resistance in ovarian cancer by regulating FOXPI/ATG14 pathway [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(2): 193-206.
- [23] ZHOU Y, WANG C, DING J, et al. miR-133a targets YES1 to reduce cisplatin resistance in ovarian cancer by regulating cell autophagy [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 15.
- [24] WANG Y, ZHANG X, TANG W, et al. miR-130a upregulates mTOR pathway by targeting TSC1 and is transactivated by NF- κ B in high-grade serous ovarian carcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(12): 2089-100.
- [25] SHAO Y, LIU X, MENG J, et al. MicroRNA-1251-5p promotes carcinogenesis and autophagy via targeting the tumor suppressor TBCC in ovarian cancer cells [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(9): 1653-64.
- [26] CAI Y, AN B, YAO D, et al. MicroRNA miR-30a inhibits cisplatin resistance in ovarian cancer cells through autophagy [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 10713-22.
- [27] FANG Y J, JIANG P, ZHAI H, et al. lncRNA GAS8-AS1 inhibits ovarian cancer progression through activating Beclin1-mediated autophagy [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 113: 10431-40.
- [28] XIU Y L, SUN K X, CHEN X, et al. Upregulation of the lncRNA Meg3 induces autophagy to inhibit tumorigenesis and progression of epithelial ovarian carcinoma by regulating activity of ATG3 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31714-25.
- [29] ZOU S H, DU X, SUN F D, et al. Cisplatin suppresses tumor proliferation by inhibiting autophagy in ovarian cancer via long non-coding RNA RP11-135L22.1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(4): 928-35.
- [30] WANG X, LIX, LIN F, et al. The lnc-CTSLP8 upregulates CTSL1 as a competitive endogenous RNA and promotes ovarian cancer metastasis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 151.
- [31] YU Y, ZHANG X, TIAN H, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR increases cisplatin sensitivity in ovarian cancer by inhibiting cisplatin-induced autophagy [J]. *J BUON*, 2018, 23(5): 1396-401.
- [32] CHEN S, WU DD, SANG X B, et al. The lncRNA HULC functions as an oncogene by targeting ATG7 and ITGB1 in epithelial ovarian carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3118.
- [33] XIA X, LI Z, LI Y, et al. lncRNA XIST promotes carboplatin resistance of ovarian cancer through activating autophagy via targeting miR-506-3p/FOXPI axis [J]. *J Gynecol Oncol*, 2022, 33(6): e81.

- [34] YU Z, WANG Y, WANG B, et al. Metformin affects paclitaxel sensitivity of ovarian cancer cells through autophagy mediated by long noncoding RNASNHG7/miR-3127-5p axis [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(9): 792-801.
- [35] GAN X, ZHU H, JIANG X, et al. circMUC16 promotes autophagy of epithelial ovarian cancer via interaction with ATG13 and miR-199a [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 45.
- [36] ZHANG Z, ZHU H, HU J. circRAB11FIP1 promoted autophagy flux of ovarian cancer through DSC1 and miR-129 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 219.
- [37] SONG W, ZENG Z, ZHANG Y, et al. circRNF144B/miR-342-3p/FBXL11 axis reduced autophagy and promoted the progression of ovarian cancer by increasing the ubiquitination of Beclin-1 [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 857.
- [38] YONG M, HU J, ZHU H, et al. circ-EEF2 facilitated autophagy via interaction with miR-6881-3p and ANXA2 in EOC [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(11): 3737-51.
- [39] YAO H, LIU D, GAO F, et al. Circ-VPS13C enhances cisplatin resistance in ovarian cancer via modulating the miR-106b-5p/YWHAZ axis [J]. *Arch Med Sci*, 2021, 20(4): 1249-67.
- [40] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-72.
- [41] SEIBT T M, PRONETH B, CONRAD M. Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 144-52.
- [42] YAN H F, ZOU T, TUO Q Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49.
- [43] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-25.
- [44] LIU Y, LU S, WU L L, et al. The diversified role of mitochondria in ferroptosis in cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 519.
- [45] MA L L, LIANG L, ZHOU D, et al. Tumor suppressor miR-424-5p abrogates ferroptosis in ovarian cancer through targeting ACSL4 [J]. *Neoplasia*, 2021, 68(1): 165-73.
- [46] 章迪, 屈斌, 胡彬, 等. MiR-1-3p通过靶向FZD7增强卵巢癌细胞对铁死亡的敏感性[J]. *中南大学学报(医学版)*(ZHANG D, QU B, HU B, et al. MiR-1-3p enhances the sensitivity of ovarian cancer cells to ferroptosis by targeting FZD7[J]. *Zhong nan da xue xue bao*), 2022, 47(11): 1512-21.
- [47] SUN D, LI Y C, ZHANG X Y. Lidocaine promoted ferroptosis by targeting miR-382-5p /SLC7A11 axis in ovarian and breast cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 681223.
- [48] CAI L, HU X, YE L, et al. Long non-coding RNA ADAMTS9-AS1 attenuates ferroptosis by targeting microRNA-587/solute carrier family 7 member 11 axis in epithelial ovarian cancer [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8226-39.
- [49] JIN Y, QIU J, LU X, et al. LncRNA CACNA1G-AS1 up-regulates FTH1 to inhibit ferroptosis and promote malignant phenotypes in ovarian cancer cells [J]. *Oncol Res*, 2023, 31(2): 169-79.
- [50] CAO L, WANG Y, LIU J, et al. Long non-coding RNA TPT1-AS1 inhibits ferroptosis in ovarian cancer by regulating GPX4 via CREB1 regulation [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2024, 92(2): e13864.
- [51] FENG S, YIN H, ZHANG K, et al. Integrated clinical characteristics and omics analysis identifies a ferroptosis and iron-metabolism-related lncRNA signature for predicting prognosis and therapeutic responses in ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 10.
- [52] ZHANG X, XU Y, MA L, et al. Essential roles of exosome and circRNA_101093 on ferroptosis desensitization in lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(4): 287-313.
- [53] WEI W, WANG N, LIN L. Prognostic value of hsa_circ_0007615 in epithelial ovarian cancer and its regulatory effect on tumor progression [J]. *Horm Metab Res*, 2023, 55(11): 801-8.
- [54] WANG A, WANG Y, DU C, et al. Pyroptosis and the tumor immune microenvironment: a new battlefield in ovarian cancer treatment [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(2): 189058.
- [55] AACHOUI Y, SAGULENKO V, MIAO E A, et al. Inflammasome-mediated pyroptotic and apoptotic cell death, and defense against infection [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(3): 319-26.
- [56] FINK S L, COOKSON B T. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages [J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(11):1812-25.
- [57] ZHOU L H, ZOU H, HAO J Y, et al. Metformin inhibits ovarian granular cell pyroptosis through the miR-670-3p/NOX2/ROS pathway [J]. *Aging*, 2023, 15(10): 4429-43.
- [58] 王喆. 顺铂通过下调miR-216a-3p诱导卵巢癌细胞焦亡[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [59] LI J, YANG C, LI Y, et al. lncRNA GAS5 suppresses ovarian cancer by inducing inflammasome formation [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2): BSR20171150.
- [60] ZHANG B, LI Z, WANG K, et al. Exploration of pyroptosis-associated prognostic gene signature and lncRNA regulatory network in ovarian cancer [J]. *Comput Biol Med*, 2023, 164: 107343.
- [61] TAN C, LIU W, ZHENG Z H, et al. LncRNA HOTTIP inhibits cell pyroptosis by targeting miR-148a-3p/AKT2 axis in ovarian cancer [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(7): 1487-97.
- [62] ZHANG Z, XU Z, YAN Y. Role of a Pyroptosis-related lncRNA signature in risk stratification and immunotherapy of ovarian cancer [J]. *Front Med*, 2022, 8: 793515.
- [63] 赵佼. hsa-circ-0000906下调hsa-miR-588介导卵巢癌焦亡作用及机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [64] SINHA K, DAS J, PAL P B, et al. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis [J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(7): 1157-80.
- [65] TAIT S W, GREEN D R. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(9): 621-32.
- [66] CAIN K, BRATTON S B, COHEN G M. The Apaf-1 apoptosome: a large caspase-activating complex [J]. *Biochimie*, 2002, 84(2/3): 203-14.
- [67] OLA M S, NAWAZ M, AHSAN H. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 351(1/2): 41-58.
- [68] SCHULTZ D R, HARRINGTON W J. Apoptosis: programmed cell death at a molecular level [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2003, 32(6): 345-69.
- [69] MANDAL R, BARRON J C, KOSTOVA I, et al. Caspase-8: the double-edged sword [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*,

- 2020, 1873(2): 188357.
- [70] NIKITINA E G, URAZOVA L N, STEGNY V N. MicroRNAs and human cancer [J]. *Exp Oncol*, 2012, 34(1): 2-8.
 - [71] NAKANO H, YAMADA Y, MIYAZAWA T, et al. Gain-of-function microRNA screens identify miR-193a regulating proliferation and apoptosis in epithelial ovarian cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(6): 1875-82.
 - [72] WANG S, DIAO Y J, ZHU B B. MiR-193a-5p suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis by regulating HOXA7 in human ovarian cancer [J]. *Neoplasma*, 2020, 67(4): 825-33.
 - [73] LEE M, KIM E J, JEON M J. MicroRNAs 125a and 125b inhibit ovarian cancer cells through post-transcriptional inactivation of EIF4EBP1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 8726-42.
 - [74] HUR K, TOIYAMA Y, TAKAHASHI M, et al. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis [J]. *Gut*, 2013, 62(9): 1315-26.
 - [75] LIU J, ZHANG X, HUANG Y, et al. miR-200b and miR-200c co-contribute to the cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells by targeting DNA methyltransferases [J]. *Oncol Lett*, 2025, 29(4): 209.
 - [76] LI X, CHEN W, ZENGW, et al. microRNA-137 promotes apoptosis in ovarian cancer cells via the regulation of XIAP [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(1): 66-76.
 - [77] CHAN J K, BLANSIT K, KIET T, et al. The inhibition of miR-21 promotes apoptosis and chemosensitivity in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 739-44.
 - [78] NI J, CHEN Y, FEI B, et al. MicroRNA-301a promotes cell proliferation and resistance to apoptosis through PTEN/PI3K/Akt signaling pathway in human ovarian cancer [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(1/2): 108-16.
 - [79] WANG L, ZHAO F, XIAO Z, et al. Exosomal microRNA-205 is involved in proliferation, migration, invasion, and apoptosis of ovarian cancer cells via regulating VEGFA [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 281.
 - [80] TAO P, YANG B, ZHANG H, et al. The overexpression of lncRNA MEG3 inhibits cell viability and invasion and promotes apoptosis in ovarian cancer by sponging miR-205-5p [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(5): 869-79.
 - [81] WANG J, XU W, HE Y, et al. LncRNA MEG3 impacts proliferation, invasion, and migration of ovarian cancer cells through regulating PTEN [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(11/12): 927-36.
 - [82] LI Y, LOU S, ZHANG J, et al. mA methylation-mediated regulation of LncRNA MEG3 suppresses ovarian cancer progression through miR-885-5p and the VASH1 pathway [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 113.
 - [83] ZHANG T, LENG Y, DUAN M, et al. LncRNA GAS5-hnRNP axis inhibited ovarian cancer progression via inhibition of AKT signaling in ovarian cancer cells [J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 157.
 - [84] SUN Q, LI Q, XIE F. LncRNA-MALAT1 regulates proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells by targeting miR-503-5p [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 6297-307.
 - [85] LI X, WANG X, MAO L, et al. LncRNA TP73-AS1 predicts poor prognosis and promotes cell proliferation in ovarian cancer via cell cycle and apoptosis regulation [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 516-22.
 - [86] WU D D, CHEN X, SUN K X, et al. Role of the lncRNA ABHD11-AS in the tumorigenesis and progression of epithelial ovarian cancer through targeted regulation of RhoC [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 138.
 - [87] NUNES F D, DE ALMEIDA F C, TUCCI R, et al. Homeobox genes: a molecular link between development and cancer [J]. *Pesqui Odontol Bras*, 2003, 17(1): 94-8.
 - [88] MENG Q, LI Z, PAN J, et al. Long noncoding RNA DUXAP8 regulates proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells via targeting miR-590-5p [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(4): 1240-51.
 - [89] ZHANG N, JIN Y, HU Q, et al. Circular RNA circ_0078607 suppresses ovarian cancer progression by regulating miR-518a-5p/Fas signaling pathway [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 64.
 - [90] LUO L, GAO Y Q, SUN X F. Circular RNA ITCH suppresses proliferation and promotes apoptosis in human epithelial ovarian cancer cells by sponging miR-10a- α [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(23): 8119-26.
 - [91] ELMIZADEH K, HOMAEI A, BAHADORAN E, et al. Has circ_0008285/miR-211-5p/SIRT-1 axis suppress ovarian cancer cells progression [J]. *Int J Mol Cell Med*, 2023, 12(4): 401-22.
 - [92] WANG Y, WANG S, HE H, et al. Mechanisms of apoptosis-related non-coding RNAs in ovarian cancer: a narrative review [J]. *Apoptosis*, 2025, 30(3/4): 553-78.
 - [93] SUN X, LUO L, GAO Y. Circular RNA PVT1 enhances cell proliferation but inhibits apoptosis through sponging microRNA-149 in epithelial ovarian cancer [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(4): 625-35.