

· 综述 ·

沉默信息调节因子 2 同源体 1 在卵巢癌中的研究进展

张凤¹, 何秀萍²

1. 哈尔滨医科大学, 黑龙江 哈尔滨 150000;

2. 哈尔滨医科大学附属第一医院妇科, 黑龙江 哈尔滨 150000

关键词: 卵巢癌; 沉默信息调节因子 2 同源体 1; 去乙酰化; 乳腺癌和卵巢癌易感基因 1 - 沉默信息调节因子 2 同源体 1-表皮生长因子受体轴

中图分类号: R 737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)10-1415-04

卵巢癌是女性最常见的三大恶性肿瘤之一,可发于任何年龄,多见于中老年妇女,很少发生在青春期前和婴幼儿,是女性癌症死亡的第五大原因。由于其发病隐匿,缺乏有效的筛查及早期诊断措施,致使其 5 年生存率仍徘徊在 20%~30%,并有一个世界性的统计,每年约发生卵巢癌新病例 225 500 例,死亡 140 200 例^[1-2]。故对卵巢癌的发病机制、化疗耐药性及预后的研究至关重要。

沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, SIR2) 是 Rine 等^[3]于 1987 年发现的一个普遍存在于各类生物基因, SIR2 在哺乳动物中存在 7 个同源基因,即 SIRT1~7。其中沉默信息调节因子 2 同源体 1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1) 首先于 1999 年由 Frye^[4]在人体内发现,其定位于细胞核与细胞质,与 SIR2 同源性最高,为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 依赖性的组蛋白去乙酰化酶^[5]。目前研究表明 SIRT1 在细胞增殖、分化、衰老、凋亡和代谢过程中起着中心调控点的作用,更与肿瘤的发生发展有密切关系^[6]。本文就 SIRT1 的基因研究、信号通路等方面的研究进行回顾,结合其在卵巢癌的发生发展、卵巢癌化疗耐药以及预后和生存率等方面的研究进展作一综述如下。

1 SIRT1 的研究进展

SIRT1 定位于人类染色体 10q21.3,基因组序列长度约为 33.72 kb,具有高度保守性。SIRT1 的 cDNA 序列中有一段长约 2 244 bp 的开放阅读框,其中包含 9 个外显子,一共编码 747 个氨基酸,翻译后蛋白质的相对分子量约为 81 700。哺乳动物的 SIRT1 蛋白分别在 N 端和 C 端含有一个柔性区域,长度约为 240 个氨基酸,这些柔性区域能够促使酶与底物结合^[7-8]。而 SIRT1 就是通过这种方式使组蛋白和非组蛋白底物去乙酰化,从而参与调节细胞的数量过程如肿瘤的发生、细胞衰老、哺乳动物细胞的应激、细胞周期进程及细胞凋亡^[9-10]。已有研究表明 SIRT1 使主要肿瘤调节剂如肿瘤蛋白 P53,叉头蛋白盒转录因子 (forkhead-box transcription factor,

FOXO) 家族和超甲基化癌蛋白 (hypermethylated in cancer 1, HIC1) 等去乙酰化^[11],通过去乙酰化抑制其功能,从而允许具有受损 DNA 的细胞绕过细胞周期控制而存活,导致细胞突变的积累,最终导致肿瘤的发生^[12],其中 P53 是基因组的守护者,是非组蛋白底物之一,在卵巢癌中发挥重要作用。Cheng 等^[13]已经证明了 SIRT1 在致癌方面的作用,即在 SIRT1 缺陷的小鼠中 P53 乙酰化和细胞凋亡得到增强,这是符合 SIRT1 使 P53 去乙酰化,从而抑制其肿瘤抑制功能这一假设的。此外,有研究证明被去乙酰化酶抑制的 SIRT1 可引起肺和乳腺中衰老样细胞生长停滞^[14],SIRT1 选择性抑制剂 EX527 (selisistat) 有引人注目的癌症治疗结果。研究还发现 SIRT1 显示去乙酰化皮质素,其具有促进细胞转移的作用^[11],因此 SIRT1 可能是癌症侵略的主要原因之一。

2 SIRT1 在卵巢癌组织中的表达

关于卵巢癌的发病机制一直是卵巢癌研究的重中之重,一直困扰着众多学者。以往对于卵巢癌的研究侧重于“一元论”,而 2004 年 Shih 等^[15]根据卵巢癌患者的临床特点、组织学类型、分子生物学及遗传学特点等,提出了卵巢癌的“二元论”。“二元论”开创了对卵巢癌发病机制研究的新局面。“二元论”发现,卵巢癌的发生都伴随着 P53 的突变。到目前为止,P53 基因突变已经在超过 50% 的卵巢癌患者中得到验证,主要是在高级浆液性癌的患者中预后较差^[16-17]。在最近的重新评估中,100% 的高度浆液性卵巢癌表现出 P53 突变,并且 P53 基因的突变会随着期别的增高而增加,特别是与 III、IV 期有关^[18]。而既往已有研究证明 SIRT1 主要是通过去乙酰化 P53 来参与细胞周期的调控的。所以 SIRT1 在卵巢癌中的表达一直也是众多学者的研究重点。

近期有研究表明,SIRT1 过表达的癌症包括前列腺癌、弥漫性 B 细胞淋巴瘤和胰腺癌等^[19-20],这些研究结果都表明 SIRT1 广泛参与肿瘤发生、发展。为了探究 SIRT1 在卵巢癌中的表达。Jang 等^[21]学者选取 40 例良性上皮性卵巢肿瘤,36 例交界性卵巢肿瘤,90 例恶性卵巢肿瘤,采用免疫组化的方法进行的研究,结果发现,SIRT1 在卵巢恶性肿瘤组织中的表达相对于良性和交界性的卵巢上皮性肿瘤是增加的 ($P < 0.001$),特别是在卵巢浆液性囊腺癌中的表达是高水平的 (86%)。其中,SIRT1 在临床分期 I、II 期的表达较常见,而在 III、IV 期的

表达较少见($P = 0.029$)。由此该学者推断,过表达的 SIRT1 在卵巢浆液性囊腺癌的早期阶段起到了重要作用。

2016 年,日本学者 Mvunta 等^[22]通过免疫组化的方法研究 SIRT1 在卵巢癌中的表达。此研究选取了 16 例正常卵巢,35 例子宫内膜异位症的卵巢(24 例不合并卵巢癌;11 例合并卵巢癌中透明细胞癌 6 例,子宫内膜样癌 5 例)和 68 例上皮性卵巢癌(16 例子宫内膜样癌,20 例透明细胞癌,16 例黏液性癌和 16 例浆液性癌),结果显示 SIRT1 的表达在癌组织中比正常组织高($P < 0.05$),在子宫内膜异位症合并卵巢癌中比正常组织高($P < 0.05$)。表明 SIRT1 在卵巢癌中过表达,并在卵巢癌的发生和发展中起到积极的作用。在该研究中还发现 SIRT1 表达与组织学相关,SIRT1 的表达在浆液性癌中低于其他组织学类型,且表达水平几乎与正常组织中相似。这个结果与 Jang 等^[21]以前的研究中发现的 SIRT1 表达在浆液性癌中比黏液性癌强不一致。这种差异的原因需要进一步探讨,Mvunta 等^[22]推测 SIRT1 可能是子宫内膜异位症相关癌症的致癌基因,但不是原发性卵巢癌的致癌基因。有研究表明子宫内膜异位症与透明细胞癌,子宫内膜样癌和黏液性癌有关;SIRT1 的表达在正常卵巢组织与透明细胞癌、子宫内膜样癌和黏液性癌中呈正相关,不包括浆液性癌^[23]。这个结果类似于 Kurman 和 Shih 将卵巢癌以“二元论”分类为 I 型和 II 型,其中 I 型卵巢癌包括低级别卵巢浆液性癌、低级别卵巢子宫内膜样癌、透明细胞癌、黏液性癌及移行细胞癌组成,II 型卵巢癌包括高级别卵巢浆液性癌、高级别卵巢子宫内膜样癌、未分化癌和混合性中胚层肿瘤^[24]。由于目前底层机制尚未完全阐明,SIRT1 的高表达是否与浆液性癌的生物行为有关还需进一步研究。

3 SIRT1 对卵巢癌化疗耐药的影响

众所周知,卵巢癌的主要治疗方式是肿瘤细胞减灭术联合铂类化疗,而卵巢癌术后采取有效的化学治疗十分重要,其化疗方案一般采取以铂类药物为主的联合化疗,而铂类药物耐药是卵巢癌治疗失败的主要原因^[25],而且一旦发生耐药,后续治疗的药物选择就变得十分困难。因此,在化疗前如果能够预测患者对化疗药物的敏感性,选择合适的化疗药物及方案对卵巢癌的治疗具有重要意义。铂类药物是公认的治疗卵巢癌的一线化疗药物,临床上对于卵巢癌铂类药物的耐药已经有一定的认识,但对于其耐药机制仍然在探索过程中。

虽然卵巢癌发生的主要原因仍然难以明确,但已有证据表明乳腺癌和卵巢癌易感基因 1 (breast and ovarian cancer susceptibility gene, BRCA1) 突变是主要的遗传性危险因素^[26]。越来越多的证据证明 BRCA1 和 BRCA1 基因座的蛋白产物 (BRCA1-IRIS),在决定铂类敏感性方面起着关键作用,推测是通过同源重组依赖性 DNA 修复的影响来发挥作用。BRCA1 是肿瘤抑制基因,广泛参与转录调控,表观遗传修饰和细胞代谢^[27]。而 BRCA1 是 SIRT1 和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 在卵巢癌的转录调节中的潜在触发因素^[28-29]。此外,越来越多的证据表明 BRCA1、SIRT1 和 EGFR 在铂类细胞毒性的调节中起直接或间接作

用^[27]。最近的一个报道称,SIRT1 主要通过以下方式促进化疗耐药:SIRT1 降低药物渗透,引起细胞增殖和抗细胞凋亡细胞存活,通过基因突变,癌症干细胞的存活来促进获得性耐药,并改变肿瘤微环境的抗性^[30]。然而,SIRT1 在卵巢癌的化疗耐药性中的作用机制仍然是未知的。

Li 等^[27]选取了 27 例浆液性卵巢癌患者(15 例化疗敏感者和 12 例化疗耐药者)研究 BRCA1-SIRT1-EGFR 轴对卵巢癌中铂类敏感性的影响。此研究分别在铂类敏感性和铂类耐药卵巢癌组织中测量细胞内 BRCA1、EGFR 和 SIRT1 的水平以及 SIRT1 活性。研究结果表明,与铂类敏感性癌症相比,铂类耐药性癌症中的 BRCA1、SIRT1 和 EGFR 水平升高($P < 0.05$);而铂类敏感性和铂类耐药癌症在 NAD 水平或 SIRT1 活性方面没有统计学差异($P > 0.05$)。

在卵巢癌细胞系 A2780 中评估铂类浓度对 BRCA1、EGFR 和 SIRT1 的表达和 SIRT1 活性的影响。随着生长培养基中铂类浓度从 5 $\mu\text{g/ml}$ 增加到 10 $\mu\text{g/ml}$,A2780 细胞的增殖被逐渐抑制。此外,5 $\mu\text{g/ml}$ 和 10 $\mu\text{g/ml}$ 的铂类都可诱导 BRCA1 和 SIRT1 水平的逐渐增加($P < 0.05$),但 NAD 水平和 NAD 依赖性的 SIRT1 活性逐渐降低($P < 0.05$)。EGFR 水平在 5 $\mu\text{g/ml}$ 的铂类时增加,但在 10 $\mu\text{g/ml}$ 的铂类时减少($P < 0.05$)。这些结果表明铂类可以调节 BRCA1、EGFR 和 SIRT1 表达以及 NAD 依赖性 SIRT1 的活性。

为了进一步研究 SIRT1 在调节 BRCA1 介导的 EGFR 表达中的作用,Li 等^[27]评估了 BRCA1 的基因沉默效应,SIRT1 的过表达或基因沉默,以及 SIRT1 活性的增强或抑制的作用。BRCA1 的基因沉默有效地增加卵巢癌细胞中的 EGFR 水平。SIRT1 过表达或 SIRT1 活性的增强协同增强了 BRCA1 介导的对 EGFR 转录的影响。相反,SIRT1 的基因沉默或抑制 SIRT1 活性有效地废除了 BRCA1 介导的对 EGFR 转录的影响。这些结果表明,SIRT1 可能是 BRCA1 介导的 EGFR 表达调节的关键因素($P < 0.05$)。由 BRCA1 启动子的低甲基化介导的高 BRCA1 水平伴随着 SIRT1 水平的显著增加($P < 0.05$),同时伴随着 NAD 依赖性 SIRT1 活性和 EGFR 表达的显著降低($P < 0.05$)。

该研究结果表明,BRCA1 介导的、SIRT1 相关转录调节的 EGFR 这一新机制在铂类细胞毒性中可以发挥重要的作用,SIRT1 表达和活性之间的平衡是 BRCA1 介导调节的 EGFR 表达的关键因素,在铂类治疗的过程中发挥重要作用。现有的研究结果共同表明铂类敏感性受 BRCA1-SIRT1-EGFR 轴影响的可能性较大^[26]。

4 SIRT1 与卵巢癌的预后及生存率

众所周知,卵巢癌预后较差、生存率较低,其 5 年生存率仍徘徊在 20% ~ 30%^[1]。近来,越来越多的研究集中在 SIRT1 在人类癌症中的作用,因为其特异性功能涉及细胞增殖、存活、代谢、分化和致癌作用。Li 等^[31]研究发现 SIRT1 在肺癌患者中过度表达可能是一个重要的预后指标。Noh 等^[32]发现 SIRT1 的表达与非小细胞肺癌的进展相关。Noguchi 等^[33]研究发现 SIRT1 的高表达与胃癌患者的进展和预后

密切相关。Wu 等^[34]研究发现 SIRT1 的表达与三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 和非 TNBC 较差的预后有关, 并且 SIRT1 可能是一种潜力治疗靶标。

2015 年, Shuang 等^[35]选取 63 例浆液性卵巢癌患者 (28 例化疗耐药患者和 35 例化疗敏感) 的卵巢组织并对患者进行随访。使用免疫化学的方法确定 SIRT1 在卵巢癌中的位置模式和表达。单变量分析和多因素 Logistic 回归分析调查化疗耐药性的危险因素, 用 Cox 比例危险回归模型和 Kaplan-Meier 生存应用分析来确定预后因子和生存时间。在这项研究中发现, 核 SIRT1 的过表达与浆液性卵巢癌的化疗耐药相关, 而两组之间的细胞质表达相似。与化疗敏感组相比, 浆液性卵巢癌患者的化疗耐药组织样本中 SIRT1 蛋白表达明显上调。该研究还证明了临床分期和淋巴结转移是独立的化疗耐药相关的危险因素, 且核 SIRT1 的表达和淋巴结转移是浆液性上皮性卵巢癌化疗耐药的独立危险因素^[35]。多变量 Cox 回归结果表明, SIRT1 的表达和 FIGO 期是独立的预后因素, 其他临床病理特征如年龄和分化等级不能作为独立预后因素。随访结果显示 SIRT1 高表达组的存活率较 SIRT1 低表达组显著降低。该研究表明 SIRT1 的过表达促进了浆液性卵巢癌的化疗耐药, 并且是浆液性卵巢癌预后及生存率的可靠指标。

2016 年, 日本学者 Mvunta 等^[22]通过免疫组化的方法研究了 SIRT1 在卵巢癌中的表达, 并对患者进行随访。通过多变量 Cox 回归分析的方法分析患者预后结果与各种临床病理参数的关系, 发现 SIRT1 的高表达与短的总生存率相关 ($HR = 2.999; 95\% CI: 1.141 \sim 7.880; P = 0.037$)。此外, 晚期肿瘤分期 ($HR = 5.072; 95\% CI: 2.034 \sim 12.648; P < 0.01$) 与较短的总生存期相关。通过 Kaplan-Meier 分析发现, SIRT1 的表达可以作为卵巢癌生存的预后预测因子 ($P = 0.038$)。此次随访发现 SIRT1 高表达和 SIRT1 低表达患者的平均术后存活时间分别为 88.8、141.1 个月。由于该研究中所有浆液性癌除 1 例外均为 SIRT1 低表达, 进一步分析 SIRT1 表达与非浆液性卵巢癌的生存之间的关系, 发现 SIRT1 的高表达也可作为非浆液性卵巢癌的预后预测因子 ($P = 0.044$)。至于 SIRT1 的高表达是否可作为浆液性卵巢癌的预后预测因子还需进一步进行探究。

5 总结与展望

SIRT1 是酵母 SIR2 的同源基因, 在卵巢癌细胞中呈高表达, 且通过对肿瘤抑癌因子的抑制来参与卵巢癌的发生发展, 通过 BRCA1-SIRT1-EGFR 轴来影响卵巢癌对化疗药物的耐药, 继而影响卵巢癌的预后及生存率。SIRT1 是否可以作为评估卵巢癌预后的可靠指标? SIRT1 是否可以作为卵巢癌的治疗靶标? SIRT1 抑制剂的发现以及 SIRT1 抑制剂的应用是否可以作为降低卵巢癌化疗耐药的新途径? 这些都值得我们进一步去研究及探索。这些研究结果也将对卵巢癌的预防、发现、抑制其侵袭和转移、提高生存率提供理论参考, 在卵巢癌的研究进展有一定的意义。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Canc-

er J Clin, 2015, 65(1): 5-29.

- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [3] Rine J, Herskowitz I. Four genes responsible for a position effect on expression from HML and HMR in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Genetics, 1987, 116(1): 9-22.
- [4] Frye RA. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene; Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 260(1): 273-279.
- [5] Blander G, Guarente L. The Sir2 family of protein deacetylases [J]. Annu Rev Biochem, 2004, 73: 417-435.
- [6] Xu LM, Jia JD. Research Progress of Liver Diseases [J]. Chin J Integr Med (Engl), 2005, 11(1): 1-4.
- [7] Voelter-Mahlknecht S, Mahlkecht U. Cloning, chromosomal characterization and mapping of the NAD-dependent histone deacetylases gene sirtuin 1 [J]. Int J Mol Med, 2006, 17(1): 59-67.
- [8] 周晓玲, 倪妍虹, 罗丽莉. SIRT1 的生物学特性及其在卵巢卵泡发育中的作用 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2015, 9(22): 4166-4171.
- [9] Fusco S, Maulucci G, Pani G. Sirt1: def-eating senescence? [J]. Cell Cycle, 2012, 11(22): 4135-4146.
- [10] Olmos Y, Brosens JJ, Lam EWF. Interplay between SIRT proteins and tumour suppressor transcription factors in chemotherapeutic resistance of cancer [J]. Drug Resistance Updates, 2011, 14(1): 35-44.
- [11] Yi J, Luo J. SIRT1 and p53, effect on cancer, senescence and beyond [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1804(8): 1684-1689.
- [12] Lee JT, Gu W. SIRT1: Regulator of p53 deacetylation [J]. Genes Cancer, 2013, 4(3/4): 112-117.
- [13] Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(19): 10794-10799.
- [14] Zhao G, Cui J, Zhang JG, et al. SIRT1 RNAi knockdown induces apoptosis and senescence, inhibits invasion and enhances chemosensitivity in pancreatic cancer cells [J]. Gene Ther, 2011, 18(9): 920-928.
- [15] Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis [J]. Am J Pathol, 2004, 164(5): 1511-1518.
- [16] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma [J]. Nature, 2011, 474(7353): 609-615.
- [17] Ren YA, Mullany LK, Liu Z, et al. Mutant p53 promotes epithelial ovarian cancer by regulating tumor differentiation, metastasis, and responsiveness to steroid hormones [J]. Cancer Res, 2016, 76(8): 2206-2218.
- [18] Vang R, Levine DA, Soslow RA, et al. Molecular alterations of TP53 are a defining feature of ovarian high-grade serous carcinoma: a review of cases lacking TP53 mutations in the cancer genome atlas ovarian study [J]. Int J Gynecol Pathol, 2016, 35(1): 48-55.
- [19] Jung W, Hong KD, Jung WY, et al. SIRT1 expression is associated with good prognosis in colorectal cancer [J]. Korean J Pathol, 2013, 47(4): 332-339.

- [20] Jang KY, Hwang SH, Kwon KS, et al. SIRT1 expression is associated with poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(10):1523-1531.
- [21] Jang KY, Kim KS, Hwang SH, et al. Expression and prognostic significance of SIRT1 in ovarian epithelial tumours[J]. *Pathology*, 2009, 41(4):366-371.
- [22] Mvunta DH, Miyamoto T, Asaka R, et al. Overexpression of SIRT1 is associated with poor outcomes in patients with ovarian carcinoma[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(6):415-421.
- [23] Ogawa S, Kaku T, Amada S, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma; a clinicopathological and immunohistochemical study[J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 77(2):298-304.
- [24] Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2008, 27(2):151-160.
- [25] Tomasina J, Lheureux S, Gauduchon P, et al. Nanocarriers for the targeted treatment of ovarian cancers[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(4):1073-1101.
- [26] Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(12):1111-1120.
- [27] Li D, Wu QJ, Bi FF, et al. Effect of the BRCA1-SIRT1-EGFR axis on cisplatin sensitivity in ovarian cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(3):1601-1608.
- [28] Li D, Bi FF, Chen NN, et al. A novel crosstalk between BRCA1 and sirtuin 1 in ovarian cancer[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6666.
- [29] Li D, Bi FF, Cao JM, et al. Effect of BRCA1 on epidermal growth factor receptor in ovarian cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32(1):102.
- [30] Seoane S, Arias E, Siqueiro R, et al. Pit-1 inhibits BRCA1 and sensitizes human breast tumors to cisplatin and vitamin D treatment[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(16):14456-14471.
- [31] Li C, Wang L, Zheng L, et al. SIRT1 expression is associated with poor prognosis of lung adenocarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:977-984.
- [32] Noh SJ, Baek HA, Park HS, et al. Expression of SIRT1 and cortactin is associated with progression of non-small cell lung cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2013, 209(6):365-370.
- [33] Noguchi A, Kikuchi K, Zheng H, et al. SIRT1 expression is associated with a poor prognosis, whereas DBC1 is associated with favorable outcomes in gastric cancer[J]. *Cancer Med*, 2014, 3(6):1553-1561.
- [34] Wu M, Wei W, Xiao X, et al. Expression of SIRT1 is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in both operable triple-negative and non-triple-negative breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(5):3240-3249.
- [35] Shuang T, Wang M, Zhou Y, et al. Over-expression of Sirt1 contributes to chemoresistance and indicates poor prognosis in serous epithelial ovarian cancer (EOC)[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(12):260.

收稿日期:2017-04-11 编辑:王国品

(上接第 1411 页)

- [8] 方如旗,曹代荣,翁淑萍,等. 磁共振动态增强及扩散加权成像对复杂性卵巢肿瘤定性诊断的价值[J]. *临床放射学杂志*, 2014, 33(11):1705-1709.
- [9] Chilla B, Hauser N, Singer G, et al. Indeterminate adnexal masses at ultrasound; effect of MRI imaging findings on diagnostic thinking and therapeutic decisions[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(6):1301-1310.
- [10] 赵书会,强金伟,张国福,等. MRI 鉴别卵巢良性与交界性黏液性囊腺瘤的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(4):327-331.
- [11] Lutz AM, Willmann JK, Drescher CW, et al. Early diagnosis of ovarian carcinoma: is a solution in sight[J]. *Radiology*, 2011, 259(2):329-345.
- [12] Chung BM, Park SB, Lee JB, et al. Magnetic resonance imaging features of ovarian fibroma, fibrothecoma, and thecoma[J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(5):1263-1272.
- [13] 于红俊,马捷,石群立,等. 卵巢巢细胞肉瘤的临床病理分析[J]. *医学研究生学报*, 2008, 21(9):948-951.
- [14] 欧常学,孙多成,徐林,等. 成人型卵巢颗粒细胞瘤的 MRI 表现与病理对照分析[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2013, 22(4):295-298.

收稿日期:2017-06-10 修回日期:2017-06-22 编辑:石嘉莹