

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.24.005

卵巢癌细胞中 RhoA 和 NF- κ B 表达与癌细胞增殖、侵袭能力的关系 *

杨淑梅¹ 曹蕾^{1Δ} 秦天洁² 李芳³ 王燕¹

(1 西安医学院第二附属医院妇科 陕西 西安 710038; 2 西安交通大学第一附属医院肿瘤科 陕西 西安 710061;

3 西安市红会医院妇产科 陕西 西安 710054)

摘要 目的:探讨卵巢癌细胞中 RhoA 和 NF- κ B 表达与癌细胞增殖、侵袭能力的关系。方法:采用 RT-PCR 和 Western blot 检测卵巢癌细胞 A2780、SW626、Skow3 和正常卵巢上皮 HOSEA 中 RhoA 和 NF- κ B 的表达;MTT 法测定 A2780、SW626、Skow3 的增殖能力;Transwell 小室体外侵袭实验检验细胞侵袭能力。结果:三种卵巢癌细胞中 RhoA 与 NF- κ B 的表达无差异,但均高于正常卵巢上皮 HOSEA 中表达($P<0.05$);MTT 实验结果显示在 24 h、48 h、72 h、96 h、120 h 时间点,过表达 RhoA 组和 NF- κ B 组吸光度值大于对照组 ($P<0.05$);RhoA 转染后,A2780、SW626、Skow3、HOSEA 4 种细胞的穿膜细胞数测定值分别是 33.56 ± 12.42 、 56.21 ± 9.53 、 25.53 ± 11.89 、0,说明 SW626 侵袭力最强,HOSEA 无侵袭力($P<0.05$),不同细胞间侵袭力存在差异,且具有统计学意义($P<0.05$)。NF- κ B 转染后,A2780、SW626、Skow3、HOSEA 4 种细胞的穿膜细胞数分别为 22.53 ± 12.57 、 33.90 ± 10.12 、 45.91 ± 9.02 、0,其中穿膜细胞数最多的是 Skow3 细胞,不同细胞间穿膜细胞数比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:卵巢癌细胞中 RhoA 与 NF- κ B 表达增加,可增强细胞增殖能力,并使细胞具有侵袭性。

关键词: 卵巢癌;RhoA;NF- κ B;侵袭力

中图分类号:R-33;R737.31 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)24-4628-05

Relationship between Expression of RhoA and NF- kappa B and Proliferation and Invasion of Ovarian Cancer*

YANG Shu-mei¹, CAO Lei^{1Δ}, QIN Tian-jie², LI Fang³, WANG Yan¹

(1 Department of Gynaecology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

3 Department of Obstetrics and Gynecology Xi'an Honghui Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710054, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of RhoA and NF- kappa B and the proliferation and invasion of ovarian cancer cells. **Methods:** The expression level of RhoA and NF- kappa B in the ovarian cancer cells A2780, SW626, Skow3 and normal ovarian epithelium HOSEA by RT-PCR and Western blot; MTT method was used to determine the cell proliferation ability, and the invasiveness of cells was detected by transwell assay. **Results:** The expression of RhoA and NF- κ B showed no significance between three ovarian cancer cells, but they were obviously higher than those in the normal ovarian epithelial HOSEA($P<0.05$). MTT experimental results show that at 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h, the value of absorption of the overexpression of RhoA and NF- kappa B were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). After RhoA transfection, the transmembrane cell counts of A2780, SW626, Skow3, HOSEA were 33.56 ± 12.42 , 56.21 ± 9.53 , 25.53 ± 11.89 , 0, respectively, indicating that SW626 had the strongest invasiveness ($P<0.05$). After NF- κ B transfection, the transmembrane cell counts of the A2780, SW626, Skow3, HOSEA were 22.53 ± 12.57 , 33.90 ± 10.12 , 45.91 ± 9.02 , 0, Skow3 cells had the largest number of penetrating cells ($P<0.05$). **Conclusions:** The expression of RhoA and NF- κ B are increased in ovarian cancer cells, and the overexpression of RhoA and NF- κ B can enhance cell proliferation and invasiveness.

Key words: Ovarian cancer; RhoA; NF- kappa B; Invasiveness

Chinese Library Classification(CLC): R33; R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)24-4628-05

前言

卵巢癌是女性生殖系统发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,

死亡人数约占新发死亡的 5%。美国国家肿瘤中心报道 FIGO1 期卵巢癌肿瘤患者 5 年生存率可达 92.1%^[1,2],我国一项研究报道早期卵巢癌患者五年生存率可达 91.4%^[3]。然而,70-80%的患者

* 基金项目:陕西省教育厅科研项目(2013JK797)

作者简介:杨淑梅(1967-),女,本科,副主任医师,研究方向:妇科肿瘤,电话:18192282838, E-mail: yangshumie321@yeah.net

Δ 通讯作者:曹蕾,女,本科,副主任医师,研究方向:妇科肿瘤,电话:13359261680, E-mail: yangshumie321@yeah.net

(收稿日期:2018-08-07 接受日期:2018-08-30)

在就诊时已经发生了远处转移,大大降低了卵巢癌患者五年生存率及患者的生命质量^[46]。深入了解卵巢癌的发生机制并探索抑制卵巢癌转移或侵袭的分子靶点将有助于改善患者的预后。

RhoA 是 Ras 超家族中 Rho 家族的一员,在细胞内信号转到中其重要的分子开关作用,且在多种癌症中表达活跃。核因子 κ B(nuclear factor kappa binding, NF κ B)是一种细胞核内信号转导的重要因子,活化后具有调控肿瘤相关基因转录的作用。本研究初步探讨了卵巢癌组织中 RhoA 和 NF- κ B 表达与癌细胞增殖、侵袭能力的关系,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 细胞来源与培养

3 种人上皮性卵巢癌细胞系 A2780、SW626、Skow3 及正常人卵巢上皮细胞株 HOSEA 均购自福建金桥生物细胞有限公司。细胞采用 RPMI1640 完全培养基和 MCCOY's 5A 完全培养基培养。培养条件:二氧化碳培养箱(37℃, 5% CO₂),根据细胞状态选择每天或者隔天更换培养基,最后取对数期生长较好的细胞(形态、形状、期别等)用于实验。

1.2 材料与仪器

1.2.1 材料 RPMI1640 完全培养基和胎牛血清购自南京检测生物工程研究所。羊抗人 RhoA 单克隆抗体及 Transwell 小室购自 Millipore 公司。免疫组化试剂盒(SP-9003)及 DAB 染色试剂盒购自北京中材金桥生物技术有限公司。

1.2.2 主要仪器 恒温培养箱型号为 MIR160 型产自日本;超净工作台为 YT-1300 型产自苏净集团安泰公司;微量加样器 50 μ L、100 μ L 产自 Gilson;高温高压消毒锅,双喜牌;台式高速冷冻离心机 TGL-20M 产自湖南湘仪仪器有限公司;细胞培养板 24 孔购买自美国 Santa Cruz Biotech 公司。

1.3 RhoA 和 NF- κ B 蛋白质检测(Western blot 法)

制备凝胶:按照正常步骤以及蛋白质不同的分子量制备相应的 SDS-聚丙烯酰胺凝胶,每孔按照 50 μ g 上样,并且常规的电泳、转膜、封闭及一抗及相应二抗(稀释度 1:500)37℃ 孵育 1h, NBT/BCIP 显色 30min。图像经 Uyp rdb-it Image 软件采集, Gel works ID advanced V4d 软件测定条带的 A 值, 取其与 β -actin 的比值为相对 A 值。实验重复 3 次。

1.4 转染

3 种人上皮性卵巢癌细胞系 A2780、SW626、Skow3 分别接种于 6 孔板。每孔细胞数 2×10^5 个,当细胞生长融合度达到 50%时, 将其分为 RhoA 转染组、NF- κ B 转染组阴性对照组(control 组)。转染时,每孔总浓度均为 20 nmol/L。转染 48 h 或 72 h。实验重复 3 次。

1.5 MTT 法测定细胞的增殖情况

① 将转染的细胞充分消化后,加入培养基配置成细胞悬液,调整细胞浓度接种于 96 孔板,进行细胞常规培养。② 接种后第 0~5 天,用移液器弃去培养液,吸取 PBS 液清洗培养板 2-3 次。每孔加入 5 mg/mL 的 MTT 溶液 20 μ L,于 37℃ 培养箱中孵育 4 h 后终止培养。③ 用移液器小心弃去 MTT 溶液,每孔加入 DMSO 液 150 μ L,震荡 10-15 min。④ 在酶标仪上检测各孔的 OD 值(测定波长 570 nm,参考波长 630 nm)。

1.6 Transwell 小室体外侵袭实验

细胞在倒置显微镜观察生长至 80%, 采用无血清的 RPMI1640 培养基培养 24 h,收集上清液备用。

利用 24 孔板将直径为 8 μ m Transwell 细胞趋化小室安置,平铺一层按 1:3 稀释的 DMEM 基底膜基质胶 Growth Factor-reduced Matrigel,紫外线下消毒过夜后,以无血清的 RPMI-I640 培养液约 10 μ L 湿润上室。上室分别种入 0.4 mL 含 2×10^5 个 A2780、SW626、Skow3、HOSEA 的单细胞悬液,小室周加 0.6 mL 上清液,每种细胞设置重复测量孔 3 个,培养 20h 后取出,并且处理上层剩余细胞,4%多聚甲醛固定 40 min, HE 染色。取下微孔滤膜,反面朝上,用中性树胶固定于载玻片上。400 倍光镜下计数膜背面的穿膜细胞,最后检测取三孔平均值。

1.7 统计学分析

采用 SPSS13.0 对本研究数据进行统计分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,所得数据采用单因素的方差分析,并且对于有意义进行采用 LSD-t 进行两两比较,取 $P < 0.05$ 判断差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 四种细胞中 RhoA 与 NF- κ B 的表达

卵巢癌细胞 A2780、SW626、Skow3 中 RhoA 的平均相对 A 值为 2.23 ± 0.23 、 2.26 ± 0.31 、 2.26 ± 0.24 。正常人卵巢上皮细胞株 HOSEA 中 RhoA 的平均相对 A 值为 1.67 ± 0.23 。3 种卵巢癌细胞中 RhoA 的表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但其均高于正常人卵巢上皮细胞株 HOSEA($P < 0.05$)。

卵巢癌细胞 A2780、SW626、Skow3 中 NF- κ B 的平均相对 A 值为 2.32 ± 0.15 、 2.34 ± 0.14 、 2.36 ± 0.20 ,正常人卵巢上皮细胞株 HOSEA 中 NF- κ B 的平均相对 A 值为 1.12 ± 0.14 。3 种卵巢癌细胞中 NF- κ B 的表达比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但其均高于正常人卵巢上皮细胞株 HOSEA($P < 0.05$)。

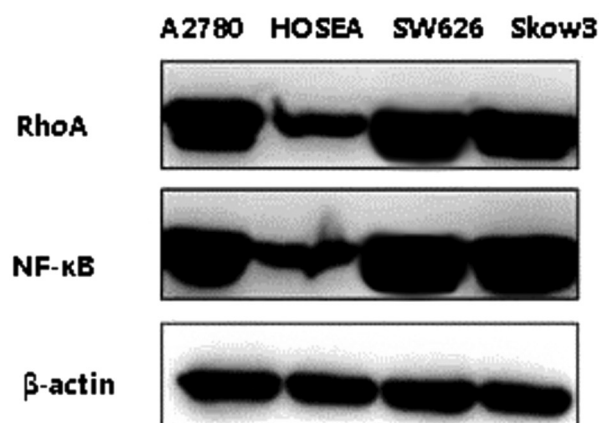


图 1 RhoA 与 NF- κ B 在 A2780、HOSEA、SW626、Skow3 中的表达
Fig.1 Expression of RhoA and NF- κ B in A2780, HOSEA, SW626 and Skow3

2.2 过表达 RhoA 的表达对卵巢癌细胞增殖能力的影响

MTT 实验结果显示在 24 h、48 h、72 h、96 h、120 h 时间点,过表达 RhoA 组吸光光度值大于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。揭示过表达 RhoA 组细胞增殖速度比对照组快。见图 2。

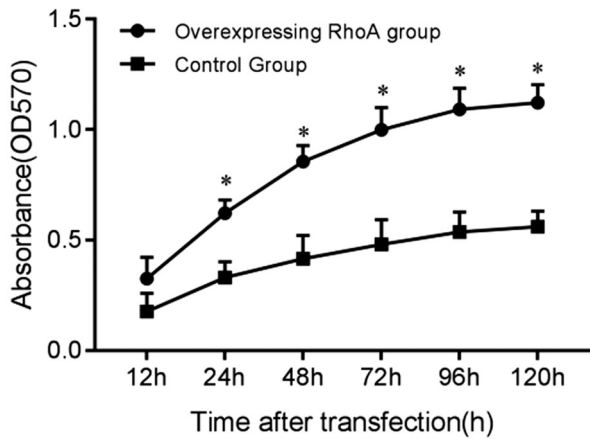


图2 过表达 RhoA 的表达对卵巢癌细胞增殖能力的影响

Fig.2 Effect of overexpression of RhoA on proliferation of ovarian cancer cells

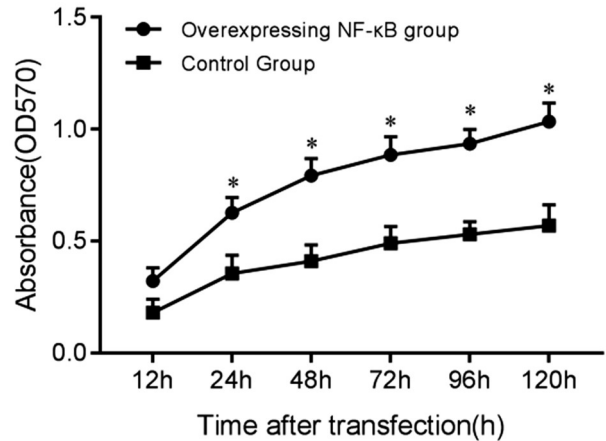


图3 过表达 NF-κB 的表达对卵巢癌细胞增殖能力的影响

Fig.3 Effect of Overexpression of NF-κB Expression on Proliferation of Ovarian Cancer Cells

2.3 过表达 NF-κB 的表达对卵巢癌细胞增殖能力的影响

MTT 实验结果显示在 24h、48h、72h、96h、120h 时间点,过表达 NF-κB 组吸光光度值大于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明过表达 NF-κB 组细胞增殖速度比对照组快。见图 3。

2.4 四种细胞侵袭力比较

HE 染色后镜下可见穿膜细胞核呈蓝色,穿过 Matrigel 侵袭膜细胞数表示细胞的体外侵袭能力。RhoA 转染后,4 种细胞

穿膜细胞数分别是 33.56 ± 12.42 、 56.21 ± 9.53 、 25.53 ± 11.89 、0,其中 SW626 穿膜细胞数最多,而 HOSEA 没有侵袭力,不同细胞间穿膜细胞数比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1、图 4。NF-κB 转染后,4 种细胞的穿膜细胞数分别为 22.53 ± 12.57 、 33.90 ± 10.12 、 45.91 ± 9.02 、0,其中穿膜细胞数最多的是 Skow3 细胞,不同细胞间穿膜细胞数比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2、图 5。

表 1 RhoA 转染后侵袭能力测定结果

Table 1 Invasive ability measurement results after RhoA transfection

Cell group	Invasive ability	F	P
A2780	33.56 ± 12.42	87.516	0.000
SW626	56.21 ± 9.53		
Skow3	25.53 ± 11.89		
HOSEA	0		

表 2 NF-κB 转染后侵袭能力测定结果

Table 2 Results of invasive ability measurement after NF-κB transfection

Cell group	Invasive ability	F	P
A2780	22.53 ± 12.57	13.414	0.002
SW626	33.90 ± 10.12		
Skow3	45.91 ± 9.02		
HOSEA	0		

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统常见的三大肿瘤之一,一般早期并无明显症状,缺乏有效的诊断方法,因此,患者发现后多为晚期卵巢癌,给患者的心理和身体带来极大的伤害^[7-9]。恶性肿瘤通过潜在的侵袭性和转移性,危害患者的健康,研究发现转移是一系列多基因、多阶段、多因素调控的结果^[10-12]。因此,如果能够深入研究肿瘤的发生与转移机制,可能在不久的将来能够对患者进行基因靶向治疗^[13]。

Rho 家族又称为小 G 蛋白,主要由于其相对分子量较小,只有 20-30KD,一共包括三种异构体,即 RhoA、RhoB、RhoC^[14]。目前,临床上研究最多的即为 RhoA。RhoA 在很多种类的癌症组织中表达活跃,比如肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌等^[15-19]。NF-κB 是一种存在于真核细胞中的重要核转录因子,它能够参与 DNA 的转录与启动,还与免疫炎症反应密切相关,是人体正常生命活动的必要因子^[20]。研究表明,NF-κB 的过表达与多种癌症密切相关,如胃癌、肺癌、肝癌、皮肤癌等^[21-24]。

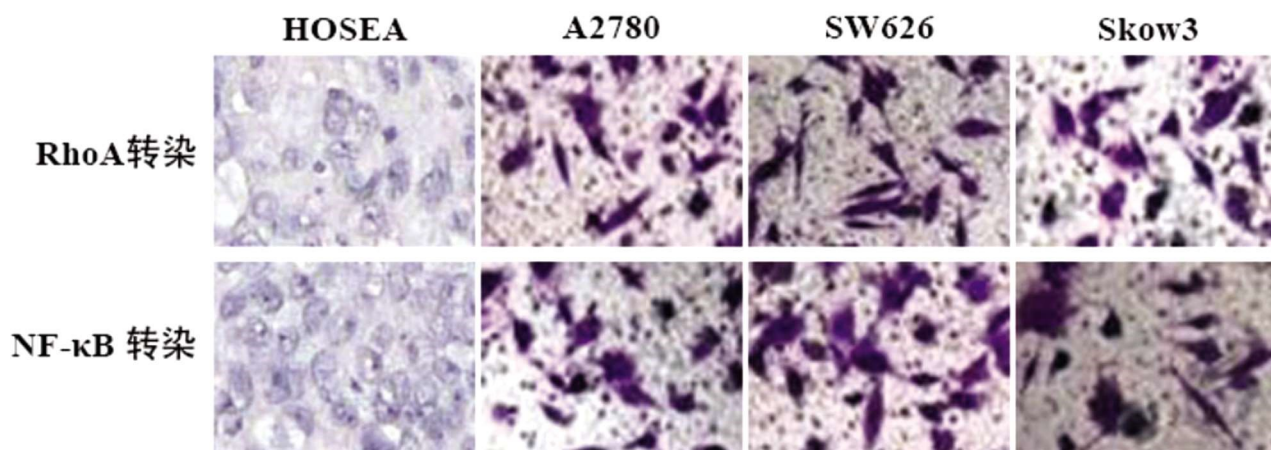


图4 RhoA 转染后 A2780、HOSEA、SW626、Skow3 四种细胞的侵袭能力测定

Fig.4 Invasiveness of A2780, HOSEA, SW626 and Skow3 after transfection of RhoA

图5 NF-κB 转染后 A2780、HOSEA、SW626、Skow3 四种细胞的侵袭能力测定

Fig.5 Invasiveness of A2780, HOSEA, SW626 and Skow3 after transfection of NF- kappa B

本研究通过体外培养三种卵巢癌细胞,旨在对 RhoA 和 NF-κB 是否直接参与卵巢上皮恶性肿瘤的侵袭和转移进行探讨,结果显示无论是过表达 RhoA 的卵巢癌细胞还是过表达 NF-κB 的卵巢癌细胞,其增殖能力均增加,表明 RhoA 和 NF-κB 与肿瘤细胞的增殖与分化有着密不可分的关系,结合相关研究,分析原因为 RhoA 作为细胞内的重要信号转导分子,对维持细胞极性、细胞骨架、细胞与细胞间的粘附等细胞内的许多过程进行参与,能够对细胞周期相关蛋白和转录因子的活性进行调控,在肿瘤细胞生物学过程中起到分子开关的作用,从而对细胞增殖起到促进作用。当细胞受到损伤,病毒刺激后,能够激活 NF-κB,可促进细胞因子,黏附因子等的转录,从而对细胞增殖起到控制作用,并对细胞的分化也产生影响。在一项关于甲状腺癌的研究中发现,NF-κB 不仅与细胞的增殖与分化有关,还与肿瘤的血管形成有关^[25]。

在三种卵巢癌细胞的侵袭力研究中,与正常的卵巢癌相比,RhoA 和 NF-κB 转染的细胞均具有明显的侵袭力,说明肿瘤细胞的侵袭和转移可能与 RhoA 和 NF-κB 表达活跃有关。侵袭性和转移性为肿瘤细胞最致命的危害,也是最重要的生物学特征,现已发现,在多种癌细胞中,RhoA 均会过度表达,能够对尿激酶纤溶酶原激活剂起到促进作用,并且基质不断提供信号给迁移细胞的 RhoA 蛋白,从而影响肿瘤细胞的侵袭和迁移能力。也有研究表明,RhoA 过度表达的组织,细胞生长无极性,细胞与细胞之间粘附性较差,更容易发生转移^[26-30]。激活后的 NF-κB 能够促进细胞生长,使细胞发生恶性转化,并促进肿瘤细胞的转移。因此,在未来我们可以进一步研究 RhoA 和 NF-κB 与卵巢癌的关系,为日后临床早期诊断和治疗打下坚实的基础。

参考文献(References)

- [1] Xia Z B, Meng F R, Fang Y X, et al. Inhibition of NF-κB signaling pathway induces apoptosis and suppresses proliferation and angiogenesis of human fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis[J]. *Medicine*, 2018, 97(23): e10920
- [2] Kim J G, Islam R, Cho J Y, et al. Regulation of RhoA GTPase and various transcription factors in the RhoA pathway[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 233(9): 6381-6392
- [3] Hayes M N, McCarthy K, Jin A, et al. Vangl2/RhoA Signaling Pathway Regulates Stem Cell Self-Renewal Programs and Growth in Rhabdomyosarcoma[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(3): 414
- [4] Souza R B, Frota A F, Silva J, et al. In vitro activities of kappa-carrageenan isolated from red marine alga *Hypnea musciformis*: Antimicrobial, anticancer and neuroprotective potential [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 28(3): 62
- [5] Alquraini A, Jamal M, Zhang L, et al. The autocrine role of proteoglycan-4 (PRG4) in modulating osteoarthritic synovocyte proliferation and expression of matrix degrading enzymes[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2017, 19(1): 89
- [6] Jiang C, Zhu Y, Zhou Z, et al. TMEM43[*sol*]LUMA is a key signaling component mediating EGFR-induced NF-κB activation and tumor progression[J]. *Oncogene*, 2017, 36(20): 2813
- [7] Korashy H M, Maayah Z H, Al Anazi F E, et al. Sunitinib Inhibits Breast Cancer Cell Proliferation by Inducing Apoptosis, Cell-cycle Arrest and DNA Repair While Inhibiting NF-κB Signaling Pathways [J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(9): 4899
- [8] Osuka K, Watanabe Y, Usuda N, et al. Activation of Nuclear Factor-kappa B in Endothelial Cells of Chronic Subdural Hematoma Outer Membranes[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(4): 571-578
- [9] Mulero M C, Huang D B, Nguyen H T, et al. DNA-binding affinity and transcriptional activity of the RelA homodimer of nuclear factor kappa B are not correlated[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(46): 18821
- [10] Yang Y, Weng W, Peng J, et al. *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor-κB, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21 [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 851
- [11] Zhang Z, Rui W, Wang Z C, et al. Anti-proliferation and anti-metastasis effect of barbaloin in non-small cell lung cancer via inactivating p38MAPK/Cdc25B/Hsp27 pathway [J]. *Oncology Reports*, 2017, 38(2): 1172
- [12] Zhang Y X, Li X F, Yuan G Q, et al. β-Arrestin 1 has an essential role

- in neurokinin-1 receptor-mediated glioblastoma cell proliferation and G2/M phase transition [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(21): 8933-8947
- [13] Alquraini A, Jamal M, Zhang L, et al. The autocrine role of proteoglycan-4 (PRG4) in modulating osteoarthritic synoviocyte proliferation and expression of matrix degrading enzymes [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2017, 19(1): 89
- [14] Zhang Y X, Li X F, Yuan G Q, et al. β -Arrestin 1 has an essential role in neurokinin-1 receptor-mediated glioblastoma cell proliferation and G2/M phase transition[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(21): 8933-8947
- [15] Jiang C, Zhu Y, Zhou Z, et al. TMEM43[sol]LUMA is a key signaling component mediating EGFR-induced NF- κ B activation and tumor progression[J]. *Oncogene*, 2017, 36(20): 2813
- [16] Yang Y, Weng W, Peng J, et al. *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21 [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 851
- [17] Korashy H M, Maayah Z H, Al Anazi F E, et al. Sunitinib Inhibits Breast Cancer Cell Proliferation by Inducing Apoptosis, Cell-cycle Arrest and DNA Repair While Inhibiting NF- κ B Signaling Pathways [J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(9): 4899
- [18] Mulero M C, Huang D B, Nguyen H T, et al. DNA-binding affinity and transcriptional activity of the RelA homodimer of nuclear factor kappa B are not correlated[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(46): 18821
- [19] Zhang Z, Rui W, Wang Z C, et al. Anti-proliferation and anti-metastasis effect of barbaloin in non-small cell lung cancer via inactivating p38MAPK/Cdc25B/Hsp27 pathway [J]. *Oncology Reports*, 2017, 38(2): 1172
- [20] Ratnayake W S, Apostolatos A H, Ostrov D A, et al. Two novel atypical PKC inhibitors; ACPD and DNDA effectively mitigate cell proliferation and epithelial to mesenchymal transition of metastatic melanoma while inducing apoptosis [J]. *International Journal of Oncology*, 2017, 51(5): 1370-1382
- [21] Niu X, Liu F, Li W, et al. Cavidine Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury via NF- κ B Signaling Pathway in vivo and in vitro[J]. *Inflammation*, 2017, 40(3): 1-12
- [22] Gulhati P, Bowen K A, Liu J, et al. mTORC1 and mTORC2 regulate EMT, motility, and metastasis of colorectal cancer via RhoA and Rac1 signaling pathways[J]. *Cancer Research*, 2011, 71(9): 3246
- [23] Chong G O, Jeon H S, Han H S, et al. Overexpression of microRNA-196b Accelerates Invasiveness of Cancer Cells in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer Through Regulation of Homeobox A9 [J]. *Cancer Genomics & Proteomics*, 2017, 14(2): 137
- [24] Rice M S, Rist P M, Winter A C, et al. Migraine and invasive epithelial ovarian cancer risk in the Nurses' Health Study II and the Women's Health Study [J]. *International Journal of Cancer*, 2017, 142(3): 534-539
- [25] Seagle B L L, Yang J, Kocherginsky M, et al. Minimally invasive interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2018, 149(3): 629-630
- [26] Zhao L, Wang W, Huang S, et al. The RNA binding protein SORBS2 suppresses metastatic colonization of ovarian cancer by stabilizing tumorsuppressive immunomodulatory transcripts [J]. *Genome Biology*, 2018, 19(1): 35
- [27] Sinharay S, Randtke E A, Jones K M, et al. Noninvasive detection of enzyme activity in tumor models of human ovarian cancer using catalyCEST MRI [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2017, 77(5): 2005-2014
- [28] Hua L, Qi C, Godwin A K, et al. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) promotes the proliferation and invasion of epithelial ovarian cancer cells[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(3): 3600
- [29] Ray U, Roy C S, Vasudevan M, et al. Gene regulatory networking reveals the molecular cue to lysophosphatidic acid-induced metabolic adaptations in ovarian cancer cells [J]. *Molecular Oncology*, 2017, 11(5): 491-516
- [30] Akbarzadeh M, Movassaghpour A A, Ghanbari H, et al. The potential therapeutic effect of melatonin on human ovarian cancer by inhibition of invasion and migration of cancer stem cells [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 17062

· 重要信息 ·

由于政府机构改革,经黑龙江省机构编制委员会批准,黑龙江省卫生厅更名为黑龙江省卫生健康委员会。由此,本刊的主管单位将由黑龙江省卫生厅更名为黑龙江省健康委员会,相应的更名批文正在办理过程中!

特此告示!

《现代生物医学进展》编辑部