

高危型 HPV 阳性宫颈癌患者 miRNA-34a-5p 的表达及临床意义

韩 宁, 侯芳娟

[摘要] **目的** 探讨高危型人乳头状瘤病毒 (high risk-human papilloma virus, HR-HPV) 阳性宫颈癌患者组织及血清中微小 RNA (microRNA, miRNA) -34a-5p 的表达及其对宫颈癌的诊断价值。**方法** 将 100 例 HR-HPV 阳性宫颈癌患者 (宫颈癌组)、70 例宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 患者 (CIN 组)、70 例 HR-HPV 阳性子宫良性病变或者 HPV 单纯阳性的健康体检者 (对照组) 作为研究对象。采集上述研究对象的血清标本及 70 例行手术治疗的宫颈癌组患者癌组织及癌旁组织。使用实时荧光定量 PCR 技术测定组织及血清中 miRNA-34a-5p 水平, 并分析 miRNA-34a-5p 与宫颈癌临床、病理指标的关联及血清 miRNA-34a-5p 对宫颈癌的诊断价值。**结果** ①对照组血清中 miRNA-34a-5p 的相对表达量高于 CIN 组和宫颈癌组: (0.933 ± 0.097) vs. (0.554 ± 0.099) vs. (0.369 ± 0.099) , 差异有统计学意义 ($F=741.401$, $P=0.000$); 宫颈癌组患者术前血清中 miRNA-34a-5p 相对表达量低于术后 1 周, 差异有统计学意义 ($t=8.305$, $P=0.000$)。有无淋巴结转移和有无远处转移的宫颈癌患者血清中 miRNA-34a-5p 相对表达量的差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。②宫颈癌组患者癌旁组织中 miRNA-34a-5p 的相对表达量高于癌组织, 差异具有统计学意义 ($t=40.313$, $P=0.000$)。③宫颈癌组患者癌组织中的 miRNA-34a-5p 表达水平与血清中的表达水平呈正相关 ($r=0.908$, $P=0.000$)。④以 0.508 为 miRNA-34a-5p 相对表达量的最佳临界值诊断宫颈癌, 其灵敏度为 83.6%, 特异度为 79.4%, AUC 为 0.860, 95% 置信区间为 0.803 ~ 0.917。**结论** HR-HPV 阳性宫颈癌患者癌组织和血清中 miRNA-34a-5p 表达下调, 对宫颈癌诊断及预后监测具有一定的参考价值。

[关键词] 宫颈癌; 乳头状瘤病毒; miRNA-34a-5p; 血清

[中国图书资料分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)05-0426-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.05.010

Expression and clinical significance of miRNA-34a-5p in patients with high-risk HPV-positive cervical cancer

HAN Ning, HOU Fang-juan*

Department of Gynaecology, Baoji Central Hospital, 721008, China

*Corresponding author, E-mail: hfj0935@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of microRNA (miRNA)-34a-5p in tissues and serum of patients with high-risk human papilloma virus (HR-HPV)-positive cervical cancer, and explore the diagnostic value of miRNA-34a-5p for cervical cancer. **Methods** One hundred patients with HR-HPV-positive cervical cancer (cervical cancer group), 70 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) (CIN group) and 70 healthy examinees (control group) with HR-HPV positive uterine benign lesions or HPV simple positive were taken as the research objects. Serum specimens of the above research subjects and the cancer tissues and adjacent tissues of 70 patients with cervical cancer undergoing surgical treatment were collected. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to determine miRNA-34a-5p levels in tissue and serum, and to analyze the correlation of clinical and pathological indicators of cervical cancer with miRNA-34a-5p and the diagnostic value of serum miRNA-34a-5p for cervical cancer. **Results** The relative expression of miRNA-34a-5p in the serum of the control group was higher than that of the CIN group and the cervical cancer group: (0.933 ± 0.097) vs. (0.554 ± 0.099) vs. (0.369 ± 0.099) , the difference was statistically significant ($F=741.401$, $P=0.000$). The relative expression of serum miRNA-34a-5p in patients with cervical cancer before operation was lower than that after operation, and the difference was statistically significant ($t=8.305$, $P=0.000$). There were significant differences in serum miRNA-34a-5p relative expression of cervical cancer patients with or without lymph node metastasis and with and without distant metastasis (all $P < 0.05$); ② The relative expression of miRNA-34a-5p in adjacent tissues in cervical cancer group was higher than that in cancer tissues, and the difference was statistically significant ($t=40.313$, $P=0.000$); ③ The expression level of miRNA-34a-5p in cancer tissues and serum of cervical cancer patients was positively correlated ($r=0.908$, $P=0.000$); ④ The optimal cutoff value of the relative expression level of miRNA-34a-5p was 0.508 for the diagnosis of cervical cancer. The sensitivity was 83.6%, the specificity was 79.4%, the AUC was 0.860, and the 95% confidence interval was 0.803-0.917. **Conclusions** The down-regulation of miRNA-34a-5p in cancer tissues and serum of the patients with HR-HPV-positive cervical cancer has certain reference value for the diagnosis and prognosis monitoring of cervical cancer.

[Key words] cervical cancer; papilloma virus; miRNA-34a-5p; serum

宫颈癌是全球最常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一, 在世界范围内均具有较高的发病率和病

[作者单位] 721008, 宝鸡市中心医院妇科 (韩宁); 610303 宝鸡, 中国人民解放军联勤保障部队第 987 医院妇产科 (侯芳娟)

[通信作者] 侯芳娟, E-mail: hfj0935@163.com

死率。高危型人乳头状瘤病毒 (high risk-human papilloma virus, HR-HPV) 感染是引发宫颈癌的高危因素, 对宫颈癌的发生有重要作用^[1]。近年来, 宫颈癌的发病率逐年上升, 呈年轻化趋势^[2-3], 而临床上缺乏宫颈癌早期诊断的血清标志物, 因

此探讨宫颈癌早期诊断的生化指标对宫颈癌的防治有重要的临床意义。已有研究报道微小 RNA (microRNA, miRNA)-34a-5p 具有抑癌基因作用, 可在食管癌、结肠癌、膀胱癌中呈现低表达, 进而引起 TGF- β /SMAD4、SIRT1 等靶基因的高表达, 在肿瘤细胞的发生中有重要作用^[4]。目前关于 HR-HPV 感染所致的宫颈癌患者血清 miRNA-34a-5p 表达变化及诊断价值的分析鲜有报道。基于此, 本研究通过检测 HR-HPV 感染的宫颈癌患者血清及癌组织中的 miRNA-34a-5p 表达水平, 探讨 miRNA-34a-5p 与 HR-HPV 感染的宫颈癌临床及病理指标的关系, 分析其诊断效能, 为寻找新的宫颈癌诊断标志物提供实验依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选择宝鸡市中心医院妇科于 2016 年 1 月—2019 年 1 月期间收治的 100 例 HR-HPV 阳性宫颈癌患者纳入宫颈癌组, 其中 70 例具有手术指征患者于我科行宫颈癌手术治疗。宫颈癌组患者年龄为 33 ~ 67 岁, 平均为 (46.8 $\pm$ 11.3) 岁。纳入标准: ①通过免疫组织化学法确诊宫颈癌; ②均为首次治疗; ③无其他良恶性肿瘤及风湿免疫相关病史; ④均具有完整的病史资料。选择相同时间段内于我科就诊的 70 例 HR-HPV 阳性宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 患者纳入 CIN 组, 年龄为 32 ~ 70 岁, 平均为 (45.2 $\pm$ 10.9) 岁, 其中 7 例为 CIN I, 32 例为 CIN II, 31 例为 CIN III。另选同期 70 例 HR-HPV 阳性子宫良性病变或者 HPV 单纯阳性的健康体检者作为对照组, 年龄为 31 ~ 68 岁, 平均为 (46.5 $\pm$ 12.3) 岁。3 组研究对象在年龄、绝经与否等基线资料方面相比, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准, 所有参与者均签署知情同意书。

1.2 主要仪器与设备 实时荧光定量 PCR 仪购于美国 Bio-Rad 公司。RNA 提取试剂盒及 miRNA 反转录试剂盒购于美国 Invitrogen 公司。Trizol 试剂、SYBR Green 荧光定量 PCR 试剂盒购于美国的 Invitrogen 公司。miRNA-34a-5p 及内参 U6 引物均由南京金斯瑞公司合成及修饰。RNA 酶管、羧基乙醇等常用试剂及仪器由我院生物实验室馈赠。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集并记录宫颈癌组患者的一般资料 (年龄、是否绝经), 以及临床资料 [国际产科联合会 (International Federation of Gynecology Obstetrics, FIGO) 临床分期, WHO 病理分级, 肿瘤直径, 淋巴结是否转移]。

1.3.2 标本采集 ①宫颈癌癌组织与癌旁组织的收集: 收集 70 例宫颈癌患者术中切除的新鲜癌组织及癌旁组织, 立即放入液氮转存, 后放入 -80°C 冰箱保存备用。②血清样本的收集: 采用无 RNA 酶管收集所有参与者的血液标本各 5 ml, 离心后静置直到样本完全凝固, 吸取 1.5 ml 上清液于 RNA 酶管内并置于 -80°C 冰箱存放待用, 收集到的全部标本在 2 个月内完成实验测定。

1.3.3 实时荧光定量 PCR 测定组织、血清 miRNA-34a-5p 水平 引物由南京金斯瑞公司采用 primer 5 软件设计及合成。miRNA-34a-5p 上游引物: 5'-CCCACATTCCTTCTTATCAACAG-3'; 下游引物: 5'-TGGCAGTGTCTTAGCTGGTTGTG-3'。U6 上游引物: 5'-CGCTTCGGCAGCACATATACTA-3'; 下游引物: 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCA-3'。Trizol 法提取总 RNA, 以提取的总 mRNA 为模板反转录为 cDNA, 采用实时荧光定量 PCR 两步法测定 miRNA-34a-5p 表达水平。其中组织 miRNA-34a-5p 测定体系为: RNA 模板 3 μl 、上游引物 A (10 $\mu\text{mol/L}$) 1.5 μl 、下游引物 B (10 $\mu\text{mol/L}$) 1.5 μl 、PCR H_2O 9 μl 、2 $\times$ SYB Green PCR 主混合物 15 μl 。条件为: 95°C , 10 min; 95°C , 10 s; 59°C , 50 s; 共 40 个循环。血清 miRNA-34a-5p 测定体系为: RNA 模板 2 μl 、上游引物 A (10 $\mu\text{mol/L}$) 0.5 μl 、下游引物 B (10 $\mu\text{mol/L}$) 0.5 μl 、PCR H_2O 12 μl 、2 $\times$ SYB Green PCR 主混合物 15 μl 。条件为: 95°C , 10 min; 95°C , 15 s; 60°C , 60 s; 共 40 个循环。用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 反映基因的相对表达量, $\Delta\text{Ct} = \text{目的基因 Ct 值} - \text{内参 Ct 值}$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理, 符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用例数及百分率 (%) 表示, 2 组正态分布计量资料的比较采用独立样本 t 检验或配对样本 t 检验, 3 组及以上正态分布计量数据比较采用方差分析, 若差异有统计学意义, 则利用 SNK- q 检验进行两两比较, 采用 Pearson 相关分析对宫颈癌患者癌组织与血清中 miRNA-34a-5p 表达的相关性进行分析, 绘制 ROC 曲线评价血清及癌组织中 miRNA-34a-5p 对 HR-HPV 阳性宫颈癌的诊断价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清中 miRNA-34a-5p 的表达 对照组 ($n=70$)、CIN 组 ($n=70$) 及宫颈癌组 ($n=100$) 患者血清中的 miRNA-34a-5p 相对表达量为: (0.933 $\pm$ 0.097) vs. (0.554 $\pm$ 0.099) vs. (0.369 $\pm$ 0.099), 差异有统计学意义 ($F=741.401$, $P=0.000$); 宫颈癌

组患者血清中 miRNA-34a-5p 表达水平显著低于 CIN 组 ($P < 0.05$), CIN 组患者血清中 miRNA-34a-5p 表达水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见图 1。

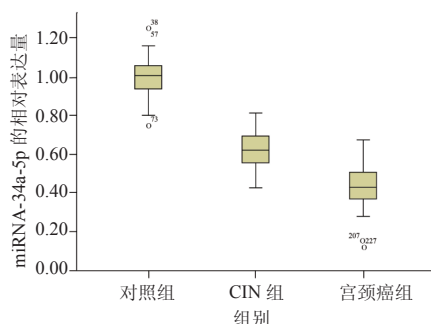


图 1 各组血清中 miRNA-34a-5p 的表达水平

Figure 1 Expression levels of miRNA-34a-5p in serum of each group

2.2 宫颈癌组患者术前与术后 1 周血清中 miRNA-34a-5p 的表达 宫颈癌组患者术前 ($n=70$) 和术后 1 周 ($n=70$) 血清中 miRNA-34a-5p 相对表达量为: (0.369 ± 0.087) vs. (0.502 ± 0.102), 术前血清中 miRNA-34a-5p 水平明显低于术后 1 周, 差异有统计学意义 ($t=8.305$, $P=0.000$), 见图 2。

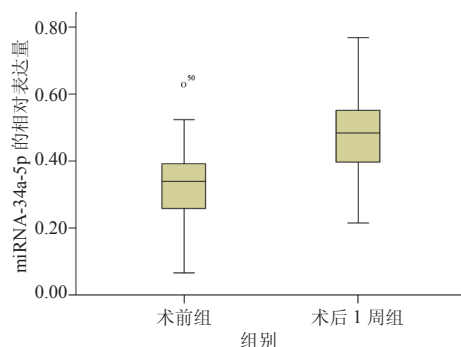


图 2 宫颈癌组患者手术前后血清中 miRNA-34a-5p 的表达水平

Figure 2 Serum miRNA-34a-5p expression levels in cervical cancer group before and after operation

2.3 宫颈癌组患者组织中 miRNA-34a-5p 的表达 宫颈癌组患者癌旁组织 ($n=70$) miRNA-34a-5p 相对表达量为 (0.972 ± 0.129), 高于癌组织 ($n=70$) 的相对表达量 (0.218 ± 0.088), 差异具有统计学意义 ($t=40.313$, $P=0.000$), 见图 3。

2.4 宫颈癌组患者癌组织中 miRNA-34a-5p 的表达与临床及病理指标的关系 无淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 miRNA-34a-5p 相对表达量高于有淋巴结转移患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同年龄、绝经情况、FIGO 临床分期、WHO 病理分级、肿瘤直径的宫颈癌患者癌组织中 miRNA-

34a-5p 相对表达量的差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

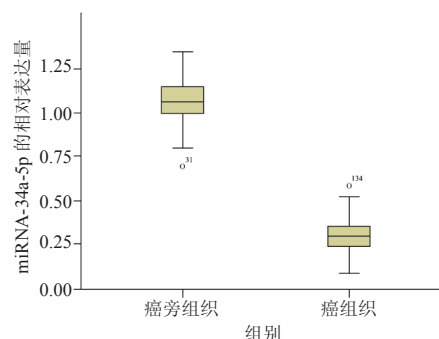


图 3 宫颈癌组患者癌组织及癌旁组织中 miRNA-34a-5p 的表达水平

Figure 3 Expression levels of miRNA-34a-5p in cervical cancer tissues and adjacent tissues of cervical cancer group

表 1 宫颈癌组患者癌组织中 miRNA-34a-5p 相对表达量与临床及病理指标的关系 ($n=70$)

Table 1 Correlation between the relative expression of miRNA-34a-5p in cervical cancer tissue with clinical and pathological parameters in cervical cancer patients ($n=70$)

临床及病理指标	miRNA-34a-5p 表达量	t/F 值	P 值
年龄		1.931	0.058
> 45 岁 ($n=33$)	0.233 ± 0.073		
≤ 45 岁 ($n=37$)	0.198 ± 0.078		
绝经与否		1.380	0.172
绝经 ($n=22$)	0.227 ± 0.069		
未绝经 ($n=48$)	0.201 ± 0.075		
FIGO 临床分期		1.673	0.100
IA ~ IB ($n=38$)	0.238 ± 0.059		
IIA ~ IIB ($n=32$)	0.208 ± 0.079		
WHO 病理分级		0.147*	0.751
G1 ($n=4$)	0.239 ± 0.062		
G2 ($n=30$)	0.218 ± 0.072		
G3 ($n=36$)	0.200 ± 0.068		
肿瘤直径		1.585	0.118
≤ 4 cm ($n=41$)	0.237 ± 0.076		
> 4 cm ($n=29$)	0.209 ± 0.068		
淋巴结转移		3.959	0.000
N0 ($n=65$)	0.231 ± 0.071		
N1 ($n=5$)	0.100 ± 0.076		

注: G1. 表示分化好; G2. 表示分化中等; G3. 表示分化差或未分化; N0. 表示无淋巴结转移; N1. 表示有淋巴结转移; *. F 值

2.5 宫颈癌组患者血清中 miRNA-34a-5p 的表达与临床及病理指标的关系 有无淋巴结转移及有无远处转移的宫颈癌患者血清 miRNA-34a-5p 相对表达量的, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); 不同年龄、绝经情况、FIGO 临床分期、WHO 病理分级、肿瘤直径的宫颈癌患者血清中 miRNA-34a-5p 相对表达量的差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2。

2.6 宫颈癌组患者癌组织与血清中 miRNA-34a-5p 表达水平的相关性分析 宫颈癌患者 ($n=70$) 癌

组织中的 miRNA-34a-5p 表达水平与血清中的表达水平呈正相关 ($r=0.908$, $P=0.000$), 见图 4。

表 2 血清中 miRNA-34a-5p 的表达与宫颈癌临床及病理指标的关系 ($n=100$)

Table 2 Correlation between serum miRNA-34a-5p expression and clinical and pathological parameters of cervical cancer($n=100$)

临床及病理指标	miRNA-34a-5p 表达量	t/F 值	P 值
年龄		1.630	0.106
> 45 岁 ($n=47$)	0.377±0.078		
≤ 45 岁 ($n=53$)	0.351±0.081		
绝经与否		1.161	0.248
绝经 ($n=32$)	0.382±0.083		
未绝经 ($n=68$)	0.361±0.085		
FIGO 临床分期		1.489	0.140
IA ~ IB($n=83$)	0.385±0.079		
IIA ~ IIB($n=17$)	0.353±0.089		
WHO 病理分级		0.147*	0.751
G1($n=14$)	0.382±0.078		
G2($n=36$)	0.371±0.085		
G3($n=50$)	0.328±0.097		
肿瘤直径		1.545	0.126
≤ 4 cm($n=57$)	0.379±0.083		
> 4 cm($n=43$)	0.352±0.091		
淋巴结转移		8.762	0.000
N0($n=74$)	0.441±0.088		
N1($n=26$)	0.261±0.096		
远处转移		5.089	0.000
无 ($n=96$)	0.383±0.091		
有 ($n=4$)	0.147±0.087		

注: G1. 表示分化好; G2. 表示分化中等; G3. 表示分化差或未分化; N0. 表示无淋巴结转移; N1. 表示有淋巴结转移; *. F 值

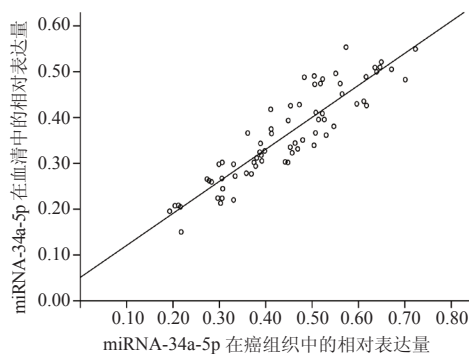


图 4 宫颈癌组患者癌组织与血清中 miRNA-34a-5p 表达水平的相关性分析

Figure 4 Correlation analysis of expression of miRNA-34a-5p in cancer tissue and serum of cervical cancer patients

2.7 血清 miRNA-34a-5p 对宫颈癌的诊断价值 取 0.508 为血清 miRNA-34a-5p 相对表达量的临界值进行诊断时, 其代表诊断效能的约登指数 (灵敏度 + 特异度 - 1) 获得最大值为 0.63, 提示 0.508 为获得最大诊断效能的最佳临界值。以 0.508 为

miRNA-34a-5p 相对表达量的最佳临界值诊断宫颈癌, 其灵敏度为 83.6%, 特异度为 79.4%, AUC 为 0.860, 95% 置信区间为 0.803 ~ 0.917, 见图 5。

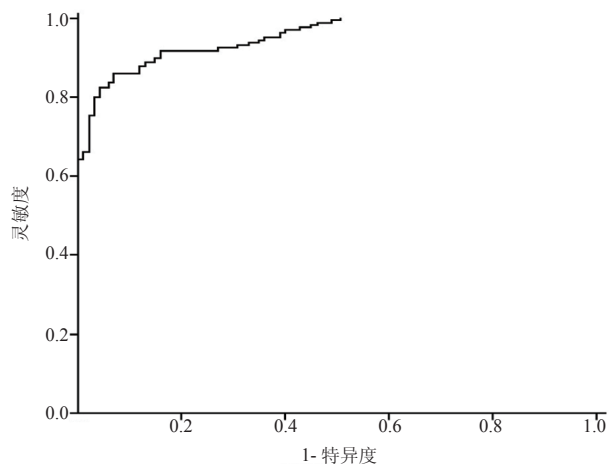


图 5 血清 miRNA-34a-5p 诊断宫颈癌的 ROC 曲线
Figure 5 ROC curve of serum miRNA-34a-5p in the diagnosis of cervical cancer

3 讨 论

研究发现宫颈癌是一种 HPV 感染相关性疾病, HPV 感染为一过性感染, 约 90% 可在 2 年内清除, 但残余的 HPV 持续感染可导致 CIN 并进展为浸润性子宫颈癌^[5]。而宫颈上皮轻度病变发展到宫颈癌的整个过程约为 10 年, 因此, 早期诊断宫颈癌前病变并且合理治疗可有效阻断宫颈癌的发生, 降低宫颈癌的发病率和病死率。在以 HPV 检测作为宫颈癌初筛的策略中, 细胞学检查是高危 HPV 阳性的一种分检方法, 主要缺点为敏感性不足, HPV 检测筛查 CIN 较脱落细胞学检查敏感性高但特异性较低^[6]。因此, 探索 HPV 阳性人群新的分检方法具有非常重要的临床意义。

miRNA 是一类由 18 ~ 25 个核苷酸组成的非编码单链小 RNA, 在肿瘤生理病理过程中发挥着重要的调控作用, 有望成为一种新的疾病诊断、分类和预后判断工具^[7]。已有报道证实血清 miRNA 在胃癌、甲状腺癌、肺癌等恶性肿瘤中的差异表达^[8-10], 具有较高诊断价值。多项研究显示 miRNA-34a 在多种恶性肿瘤中发挥了抑癌基因作用^[11-12]。Lin 等^[13]发现在宫颈癌组织中 miRNA-34a 的表达水平下降, 宫颈癌 Caski 细胞株中 miRNA-34a-5p 过表达可抑制细胞周期基因 CDK4、E2F1 及蛋白的表达, 进而抑制细胞的增殖, 且 miRNA-34a 的低表达则在宫颈细胞的恶化过程中有重要作用, 提示 miRNA-34a 有成为宫颈癌新的诊治靶点的潜力。

通过检测 HR-HPV 感染的宫颈癌组、CIN 组、对照组的血清 miRNA-34a-5p 水平发现, 宫颈癌组患者血清 miRNA-34a-5p 水平较 CIN 组患者及对照组明显下调 ($P < 0.05$), CIN 组患者血清 miRNA-34a-5p 表达水平较对照组亦有所下调, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 宫颈癌组患者术后血清 miRNA-34a-5p 水平则出现了回升; 采用实时荧光定量 PCR 法检测了 HR-HPV 感染的宫颈癌组患者癌组织与癌旁组织中 miRNA-34a-5p 的水平, 发现癌组织中 miRNA-34a-5p 表达水平较癌旁组织下调, 且和淋巴结转移有关, 提示 miRNA-34a-5p 的下调与肿瘤的转移关联密切, 这与 Liu 等^[8] 研究结果相似, 且宫颈癌组患者血清与癌组织中 miRNA-34a-5p 表达呈正相关, 提示血清 miRNA-34a-5p 水平改变与宫颈癌的发生密切相关。此外, 本研究还发现, 以 0.508 为 miRNA-34a-5p 相对表达量的最佳临界值诊断, 其灵敏度为 83.6%, 特异度为 79.4%, AUC 为 0.860, 95% 置信区间为 0.803 ~ 0.917, 提示血清 miRNA-34a-5p 对宫颈癌具有一定的诊断价值。对血清 miRNA-34a-5p 与宫颈癌的临床及病理指标相关性分析发现, 血清 miRNA-34a-5p 水平与淋巴结转移及远处转移具有明显关联 (P 均 < 0.05), 提示 miRNA-34a-5p 水平对术后病情监测及淋巴结转移及远处转移的评估具有一定的参考价值。上述研究结论与 Wang 等^[14] 报道结果相一致。但本研究结果发现不同 FIGO 临床分期、WHO 病理分级、肿瘤直径的宫颈癌患者血清中 miRNA-34a-5p 表达水平的差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 提示血清 miRNA-34a-5p 对宫颈癌病理分级、肿瘤直径、临床分期等进展征象的判断存在一定的局限。这可能与本次研究样本量较少有关, 同时目前关于宫颈癌患者血清 miRNA-34a-5p 的表达改变及具体机制尚不清楚, 有待深入探讨。

综上, HR-HPV 阳性宫颈癌患者的血清 miRNA-34a-5p 水平下调, 与癌组织 miRNA-34a-5p 水平呈正相关, 有望成为辅助诊断宫颈癌的新分子标志物; 血清 miRNA-34a-5p 水平与宫颈癌患者淋巴结转移及远处转移有关, 有助于肿瘤病情判断与术后病情监测。但目前对于宫颈癌患者血清 miRNA-34a-5p 表达改变及作用机制尚不清楚, 肿瘤负荷、放疗和化疗等与其表达水平的关系均有

待研究。同时本研究样本量有限, 单个 miRNA 对恶性肿瘤诊断意义也较为局限, 后续将通过高通量测序检测宫颈癌患者血清 miRNA 表达谱, 并联合差异 miRNA 构建 X-miRNA 的诊断模型将有望获得对宫颈癌诊断更高效率的分子标志。

【参考文献】

- [1] 沈洁, 高丽丽, 张月, 等. 北京市宫颈癌筛查妇女中高危型 HPV 感染状况及在宫颈癌前病变中的分布 [J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(5):493-497.
- [2] 周晖, 王东雁, 罗铭, 等. 《FIGO 2018 妇癌报告》——子宫颈癌指南解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(1):99-107.
- [3] 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2015, 11(2):1-6.
- [4] Li WL, Xia ZX, Lei SQ, *et al.* MiRNA-34a-5p mediates sevoflurane preconditioning induced inhibition of hypoxia/reoxygenation injury through STX1A in cardiomyocytes [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102(6):153-159.
- [5] 胡春艳, 朱根海, 邢艾文, 等. 高危型 HPV 分型和 p16 蛋白表达在宫颈病变诊断中的临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(10):1577-1581.
- [6] 刘京康, 杨建勇, 孟丽华, 等. 血清 miR-17-92 簇在 HPV 阳性宫颈癌中的早期诊断价值 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2017, 55(5):86-90, 102.
- [7] 林丽慧, 唐梅, 于春玲, 等. HPV 阳性宫颈癌和 CIN 患者血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 的表达及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2):62-69.
- [8] Liu R, Zhang C, Hu ZB, *et al.* A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(5):784-791.
- [9] 康姚洁, 王冶, 王焯, 等. 干扰素治疗甲状腺激素抵抗综合征合并慢性丙型肝炎 1 例 [J]. 传染病信息, 2016, 29(2):106-108.
- [10] Zhou C, Chen Z, Dong J, *et al.* Combination of serum miRNAs with Cyfra21-1 for the diagnosis of non-small cell lung cancer. [J]. Cancer Lett, 2015, 367(2):138-146.
- [11] Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis. [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(36):13421-13426.
- [12] Lin L, Jiang H, Huang M, *et al.* Depletion of histone deacetylase 1 inhibits metastatic abilities of gastric cancer cells by regulating the miR-34a/CD44 pathway [J]. Oncol Rep, 2015, 34(2):663-672.
- [13] Lin J, Jin X, Bu Y, *et al.* Efficient synthesis of RITA and its analogues: derivation of analogues with improved antiproliferative activity via modulation of p53/miR-34a pathway [J]. Org Biomol Chem, 2012, 10(48):9734-9746.
- [14] Wang JH, Zhang L, Ma YW, *et al.* MicroRNA-34a-upregulated retinoic acid-inducible gene-i promotes apoptosis and delays cell cycle transition in cervical cancer cells [J]. DNA Cell Biol, 2016, 35(6):267-279.

(2019-10-06 收稿 2020-09-27 修回)

(本文编辑 闫晶晶)