

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*

林丽慧, 唐梅, 于春玲, 林万妹 (海南西部中心医院妇产科, 海南那大 571799)

摘要:目的 探讨血浆 miR-150、鳞状细胞癌抗原(SCCA)及糖类抗原 125(CA125)在人乳头瘤病毒(HPV)阳性宫颈癌患者中的表达及临床意义。方法 采用 RT-PCR 检测 108 例 HPV 阳性宫颈癌患者(宫颈癌组), 40 例 HPV 阳性宫颈上皮内瘤变(CIN)患者(CIN 组)和 40 例 HPV 单纯阳性/HPV 阳性子宫良性病变者(对照组)血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 水平, 分析 miR-150 表达与宫颈癌临床病理特征的关系。应用 ROC 曲线评价 miR-150, SCCA 及 CA125 在 HPV 阳性宫颈癌患者中的早期诊断价值, 多元 Logistic 回归模型分析三项指标与 HPV 阳性宫颈癌的关系。结果 宫颈癌组血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 表达水平均明显高于 CIN 组和对照组[miR-150($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 10.28 ± 4.16 , 4.72 ± 1.18 和 1.83 ± 0.64 ; SCCA(ng/ml): 9.86 ± 2.14 , 3.18 ± 0.85 和 1.35 ± 0.34 ; CA125(U/ml): 46.26 ± 11.58 , 19.14 ± 7.05 和 16.42 ± 5.83 , $F=16.427$, 13.205 , 8.719 , 均 $P<0.01$]。HPV 阳性宫颈癌患者血浆 miR-150 表达水平与临床分期、淋巴结转移及浸润深度相关($P<0.05$)。血浆 miR-150 诊断 HPV 阳性宫颈癌和 CIN 的最佳截值分别为 8.25 和 3.46, 敏感度和特异度分别为 87.0% 和 84.3%, 81.0% 和 80.2%。Logistic 回归分析显示, 血浆 miR-150 和 SCCA 水平升高是 HPV 阳性宫颈癌发生的独立危险因素[OR(95%CI) = $2.107(1.915 \sim 2.814)$, OR(95%CI) = $1.583(1.327 \sim 2.036)$]。结论 血浆 miR-150 在 HPV 阳性宫颈癌患者中明显上调, 可作为 HPV 阳性宫颈癌早期诊断和 CIN 鉴别诊断的生物学标志物。

关键词: miR-150; 宫颈癌; 宫颈上皮内瘤样病变; 人乳头瘤病毒; 诊断价值

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)02-062-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.02.018

Expression and Clinical Significance of Plasma miR-150, SCCA and CA125 in Patients with HPV Positive Cervical Cancer and CIN

LIN Li-hui, TANG Mei, YU Chun-ling, LIN Wan-mei (Obstetrics and Gynecology Department, Hainan West Central Hospital, Hainan Naha 571799, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of plasma miR-150, squamous cell carcinoma antigen (SCCA) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in human papillomavirus (HPV) positive cervical cancer patients. Methods RT-PCR was detected in 108 cases of HPV patients with positive cervical cancer (cervical cancer group) and 40 cases of HPV positive CIN patients (CIN group) and 40 cases of HPV with positive/HPV positive uterine benign lesions (control group), plasma miR-150, SCCA and CA125 levels. Analyzed the relation between miR-150 expression and clinicopathological features of cervical cancer, ROC curve was used to evaluate the early diagnostic value of miR-150, SCCA and CA125 in patients with HPV positive cervical cancer. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the relationship between three indicators and HPV positive cervical cancer. Results The levels of miR-150, SCCA and CA125 in the cervical cancer group were significantly higher than those in the CIN group and the control group [miR-150($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 10.28 ± 4.16 vs 4.72 ± 1.18 and 1.83 ± 0.64 . SCCA(ng/ml): 9.86 ± 2.14 vs 3.18 ± 0.85 and 1.35 ± 0.34 . CA125 (U/ml): 46.26 ± 11.58 vs 19.14 ± 7.05 and 16.42 ± 5.83 , $F=16.427$, 13.205 , 8.719 , all $P<0.01$]. The expression of plasma miR-150 in HPV positive cervical cancer correlated with clinical stage, lymph node metastasis and depth of invasion ($P<0.05$). The optimal cut-off values of plasma miR-150 for diagnosis of HPV positive cervical cancer and CIN were 8.25 and 3.46, and the sensitivity and specificity were 87.0% and 84.3%, 81.0% and 80.2%, respectively. Logistic regression analysis showed that elevated plasma miR-150 and SCCA levels were independent risk factors for HPV positive cervical cancer [OR(95%CI) = $2.107(1.915 \sim 2.814)$, OR(95%CI) = $1.583(1.327 \sim 2.036)$]. Conclusion Plasma miR-150 was significantly up-regulated in patients with HPV positive cervical cancer, which can be used as a biological marker for the early diagnosis of HPV positive cervical cancer and the differential diagnosis of CIN.

Keywords: miR-150; cervical cancer; cervical intraepithelial neoplasia; human papilloma virus; diagnostic value

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,其发生、发展和转归是一个极其复杂的多阶段、多基因调控异常的过程^[1]。人乳头瘤病毒(human papil-

loma virus, HPV)感染是宫颈癌及宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)发生的高危因素,而 CIN 是宫颈癌的癌前病变,早期诊断

* 作者简介:林丽慧(1981—),女,本科,主治医师,主要从事临床妇产科疾病研究, E-mail: linlihui028@163.com。

通讯作者:唐梅(1964—),女,本科,副主任医师,主要从事临床妇产科疾病研究, E-mail: 13976127612@139.com。

和治疗 CIN 对于预防宫颈癌有着重要的意义。研究表明,鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen,SCCA)及糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125,CA125)对宫颈癌患者辅助诊断、病情监测、预后评估具有一定的临床价值^[2]。近期的研究发现,miR-150 与多种恶性肿瘤的发生有关,可能在肿瘤发生过程中发挥癌基因的作用^[3,4]。本研究通过检测血浆 miR-150,SCCA 及 CA125 在 HPV 阳性宫颈癌患者中的表达情况,分析 miR-150 表达与宫颈癌临床病理特征间的关系,旨在为宫颈癌的早期诊断及靶向治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月~2017 年 9 月海南西部中心医院妇产科收治的 HPV 阳性宫颈癌患者 108 例(宫颈癌组),年龄 31~75(48.16±10.52)岁。纳入标准:①符合国际妇产科联合会(FIGO)分类标准和 WHO 分级标准,且经病理确诊为宫颈癌者;②选取高危型 HPV(HR-HPV)阳性者,如 HPV16,18,31,33,35,39,45;③术前均未接受放射治疗、化疗及生物免疫治疗者。宫颈癌临床分期:I 期 39 例,II 期 51 例,III 期 13 例,IV 期 5 例;病理类型:鳞状细胞癌 98 例,腺癌 10 例;病理分级:G1 16 例,G2 39 例,G3 53 例;有淋巴结转移 19 例,无淋巴结转移 89 例。另取同期与宫颈癌患者年龄匹配的 HPV 阳性宫颈上皮内瘤样病变患者 40 例(CIN II 13 例,CIN III 27 例)作为 CIN 组和 HPV 单纯阳性或 HPV 阳性子宫良性病变者 40 例作为对照组。所有研究对象均于清晨空腹抽取静脉血 5 ml,离心分离血浆后保存于-80℃冰箱待检。

1.2 仪器和试剂 RNA 提取试剂盒购自德国 Qiagen 公司,在 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪上进行实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)。贝克曼和罗氏电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒,化学发光法测定 SCCA 和 CA125 水平。

1.3 miRNA 逆转录及 RT-PCR 检测 取 300 μl

血浆样本,加入 1 ml 总 miRNA 提取液,按照血液总 miRNA 快速提取试剂盒(miRNeasy 血浆提取试剂盒)说明书从血浆中提取总 RNA。以 U6 为实验内参,miRNA 逆转录反应体系:5 μl RNA 模板,3 μl U6 及 miRNA 特异性茎环引物,0.15 μl 100 mmol/L dNTPs(with dTTP),1.00 μl 逆转录酶(50U/μl),1.50 μl 10×反转录缓冲液,0.19 μl RNase 抑制剂(20 U/μl),4.16 μl 无菌三蒸水。反应条件:16℃ 30 min,42℃ 30 min,85℃ 5 min,4℃ 保存,进行逆转录反应。以 U6 为实验内参,反应体系为 20 μl:1.00 μl TaqMan Small RNA Assay (20×)溶液,10.00 μl TaqMan® Universal PCR Master Mix II (2×)溶液,1.33 μl 反转录产物 cDNA,7.67 μl DEPC 水。扩增条件为:95℃ 10 min 1 个循环,95℃ 15 s,60℃ 60 s 进行 40 个循环,实验重复 3 次。每个反应体系中荧光信号达到所设定的阈值的经历的循环数即为 Ct 值,以 U6 为内参照,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-150 的相对表达水平,其中 $\Delta Ct = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{U6}$ 。

1.4 统计学分析 采用 SPSS17.0 统计软件分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristics,ROC)曲线评价血浆 miR-150 对 HPV 阳性宫颈癌的诊断价值。应用多元 Logistic 回归分析血浆 miRNA-150 与 HPV 阳性宫颈癌的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血浆 miR-150,SCCA 及 CA125 表达水平比较 见表 1。宫颈癌组血浆 miR-150,SCCA 及 CA125 表达水平均明显高于 CIN 组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);CIN 组血浆 miR-150 表达水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 各组血浆 miR-150,SCCA 及 CA125 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组(<i>n</i> =40)	CIN 组(<i>n</i> =40)	宫颈癌组(<i>n</i> =108)	F 值	P 值
miR-150($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	1.83±0.64	4.72±1.18	10.28±4.16	16.427	<0.001
SCCA(ng/ml)	1.35±0.34	3.18±0.85	9.86±2.14	13.205	<0.001
CA125(U/ml)	16.42±5.83	19.14±7.05	46.26±11.58	8.719	<0.001

2.2 HPV 阳性宫颈癌患者血浆 miR-150 表达与临床病理特征的关系 见表 2。随着宫颈癌临床分期的进展,miR-150 表达水平逐渐升高,III~IV 期 HPV 阳性宫颈癌患者中 miR-150 表达水平明

显高于 I~II 期,差异有统计学意义($P < 0.01$)。血浆 miR-150 表达水平与淋巴结转移、浸润深度也相关($P < 0.05$),而与年龄、病理类型、病理分级、肿瘤大小及绝经状态无关($P > 0.05$)。

表2 HPV阳性宫颈癌患者血浆 miR-150 表达与临床病理特征的关系

组别	n	miR-150($2^{-\Delta\Delta C_t}$)	t/F值	P值
年龄(岁)				
<45	51	10.06±4.19	0.503	0.451
≥45	57	11.25±4.38		
临床分期			18.317	<0.001
I~II期	90	8.27±3.51		
III~IV期	18	16.73±6.24		
病理类型			0.714	0.423
鳞癌	98	10.63±4.48		
腺癌	10	9.84±3.75		
病理分级			0.528	0.461
G ₁	16	10.02±4.13		
G ₂	39	10.34±4.28		
G ₃	53	10.52±4.36		
肿瘤大小			0.928	0.271
≤4 cm	60	10.15±4.30		
>4 cm	48	10.65±4.47		
淋巴结转移			21.504	<0.001
是	19	20.42±7.05		
否	89	8.16±3.70		
绝经			0.308	0.546
是	34	10.40±4.19		
否	74	10.21±4.05		
浸润深度			5.809	0.006
≤1/2 肌层	41	9.45±3.50		
>1/2 肌层	67	13.06±5.84		

表3 血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 对 HPV 阳性 CIN 的诊断价值

项目	最佳截值	标准误	P值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比	约登指数
miR-150	3.46	0.046	<0.001	81.0	80.2	84.2	78.0	4.142	0.230	0.614
SCCA	2.40 ng/ml	0.058	0.015	72.0	70.3	73.4	69.0	2.452	0.393	0.426
CA125	16.75 U/ml	0.070	0.041	64.5	65.9	69.2	61.4	1.915	0.528	0.306

2.4 血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 对 HPV 阳性宫颈癌的诊断价值 见图2和表4。

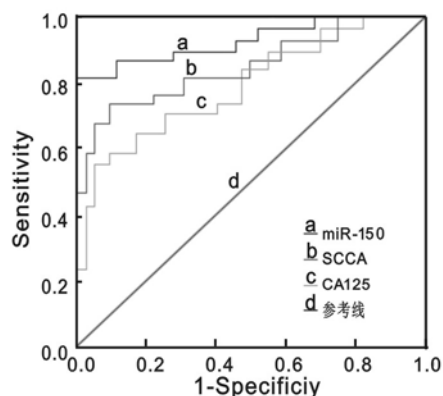


图2 血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 诊断 HPV 阳性宫颈癌的 ROC 曲线

表4 血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 对 HPV 阳性宫颈癌的诊断价值

项目	最佳截值	标准误	P值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比	约登指数
miR-150	8.25	0.036	<0.001	87.0	84.3	87.2	84.4	5.660	0.149	0.716
SCCA	8.20 ng/ml	0.051	<0.001	80.2	76.8	79.8	77.6	3.493	0.250	0.572
CA125	37.14 U/ml	0.063	0.019	74.0	65.7	62.5	71.6	2.168	0.387	0.391

3 讨论 微小核糖核酸(microRNA, miR)是一类

2.3 血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 对 HPV 阳性 CIN 的诊断价值 见图1和表3。血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 诊断 HPV 阳性 CIN 的曲线下面积(AUC)及 95%CI 分别为 0.830 (0.750~0.906), 0.703 (0.625~0.781), 0.624 (0.547~0.698), 与对照组 (AUC=0.5) 比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。血浆 miR-150 诊断 HPV 阳性 CIN 的最佳截值为 3.46, 敏感度和特异度为 81.0% 和 80.2%。

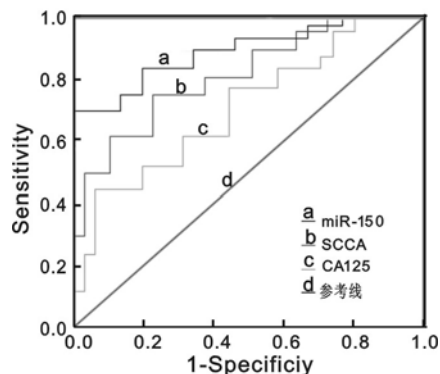


图1 血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 诊断 HPV 阳性 CIN 的 ROC 曲线

性宫颈癌的曲线下面积(AUC)及 95%CI 分别为 0.881 (0.801~0.964), 0.780 (0.712~0.863), 0.679 (0.602~0.754), 与对照组 (AUC=0.5) 比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。血浆 miR-150 诊断 HPV 阳性宫颈癌的最佳截值为 8.25, 敏感度和特异度为 87.0% 和 84.3%。

2.5 多元 Logistic 回归分析血浆 miR-150, SCCA, CA125 与 HPV 阳性宫颈癌的关系 见表5。把宫颈癌组与对照组作为二分类变量, 以 miR-150, SCCA 及 CA125 作为自变量, 应用多元 Logistic 回归模型对两组数据进行分析。结果显示, 血浆 miR-150 和 SCCA 水平升高是 HPV 阳性宫颈癌发生的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.107(1.915\sim2.814)$, $OR(95\%CI)=1.583(1.327\sim2.036)$]。

由 18~25 个核苷酸小分子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、分类和预后判断的工具^[5]。HPV检测是临床上筛查宫颈癌的常用方法,而HR-HPV与宫颈癌的发生发展密切相关^[6]。HR-HPV主要通过早期表达的调节蛋白作用于宿主细胞的microRNA,引起宿主细胞生物学行为改变,进而导致宿主细胞发生癌变。有研究证实,血浆miR-150在多种恶性肿瘤中异常表达,是诊断恶性肿瘤患者的特异性标记物^[7]。然而,血浆miR-150能否作为宫颈癌早期诊断的分子标志物,目前尚未明确。

表5 多元 Logistic 回归分析血浆 miR-150, SCCA,CA125 与 HPV 阳性宫颈癌的关系

因素	β	SE(β)	Wald 值	OR 值	95%CI	P 值
miR-150	0.724	0.193	9.412	2.107	1.915~2.814	<0.001
SCCA	0.305	0.092	4.618	1.583	1.327~2.036	0.012
CA125	0.102	0.028	2.216	1.157	0.875~1.603	0.068

本研究结果显示,宫颈癌组血浆 miR-150,SCCA 及 CA125 表达水平均明显高于 CIN 组和对照组,CIN 组血浆 miR-150 表达水平明显高于对照组,Ⅲ~Ⅳ期患者血浆 miR-150 的表达水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期。提示 miR-150 水平与宫颈癌的病情进展密切相关,可能参与宫颈癌的发生发展。Yin 等^[8]研究表明,miR-150 对肿瘤细胞的增殖、分化、迁移、凋亡及机体肿瘤免疫应答等方面发挥着重要的作用,并与恶性肿瘤的预后判断、临床病理分期及转移情况有关。Ghose 等^[9]研究认为,宫颈癌患者 miR-150 表达水平异常升高,miR-150 通过调节基因表达水平促进宫颈癌细胞的增殖。另有研究表明,miR-150 表达水平上调与宫颈癌组织中临床病理分期、淋巴结转移、血管侵犯、HPV 感染和生存情况相关,它可以作为宫颈癌潜在的预后标志物和治疗靶点^[10]。此外,进一步分析 miR-150 表达与宫颈癌临床病理特征的关系,发现有淋巴结转移及浸润深度>1/2 肌层的宫颈癌患者 miR-150 表达水平明显升高,提示 miR-150 与 HPV 阳性宫颈癌患者的病情进展有关,分析其原因可能是存在淋巴结转移的患者肿瘤负荷往往较大,肿瘤组织可释放更多的具有原癌基因作用的 microRNA 进入血液,同时可抑制机体原有的具有抑癌作用的 microRNA 水平表达,进而导致机体 microRNA 表达水平异常升高;浸润越深的患者病情进展越快,肿瘤组织 microRNA 表达水平升高越明显。Li 等^[11]研究也证实,miR-150 是宫颈癌病理过程的重要调节因子,miR-150 上调可促进宫颈癌细胞的增殖,miR-150 下调可抑制宫颈癌细胞的生长。

笔者应用 ROC 曲线分析,结果显示血浆 miR-150 对 HPV 阳性宫颈癌和 CIN 的诊断效能明显优于传统肿瘤标志物 SCCA 和 CA125,其敏感度和特异度均较高。说明血浆 miR-150 在 HPV 阳性宫颈癌的早期诊断和 CIN 鉴别诊断方面具有一定的临床价值。Wang 等^[12]研究表明,microRNA 作为一种新的生物标志物,可用于监测宫颈癌的进展和诊断 HPV 感染导致的宫颈癌。Liu 等^[13]研究发现,microRNA 异常高表达与 CIN 分级和宫颈癌相关,是宫颈癌早期诊断和预后判断的可靠生物学标志物。本研究中,血浆 miR-150 和 SCCA 水平升高是 HPV 阳性宫颈癌发生的独立危险因素,而与年龄、病理类型、病理分级、肿瘤大小及绝经状态无关。提示 miR-150 可独立作为宫颈癌早期诊断的分子标志物。Liang 等^[14]研究认为,microRNA 的异常表达与宫颈癌的淋巴结转移情况、化疗耐药性以及整体生存情况明显相关,它可以作为宫颈癌预后的重要评判指标。He 等^[15]研究也发现,miR-150 在宫颈癌的发生、发展中发挥了一定的促进作用,有望成为宫颈癌早期诊断的潜在标志物。另有研究表明,血浆 miR-150 高表达对恶性肿瘤的总生存率有显著影响,它可作为恶性肿瘤诊断和预后评估的一种新型肿瘤标志物^[16]。由此可见,血浆 miR-150 检测可作为宫颈癌筛查和辅助诊断方法,在 HPV 阳性宫颈癌中具有一定临床应用价值。

综上所述,血浆 miR-150 在 HPV 阳性宫颈癌患者中明显上调,与 SCCA 和 CA125 传统肿瘤标志物相比,其诊断 HPV 阳性宫颈癌的敏感度和特异度均较高,有望作为 HPV 阳性宫颈癌早期诊断和 CIN 鉴别诊断的新型分子标志物。但 miR-150 在宫颈癌的研究尚处于早期阶段,有关 miR-150 表达异常在宫颈癌发生、发展中的作用机制及其调控机制仍有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Mi Y, Wang L, Zong L, et al. Genetic variants in microRNA target sites of 37 selected cancer-related genes and the risk of cervical cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86061.
- [2] 杨辉, 郑君. 联合检测血清 SCCA, CA19-9 及 CA125 对宫颈癌诊断及预后判断的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(5): 772-774.
Yang H, Zheng J. Clinical significance of joint detection of serum SCCA, CA19-9 and CA125 for diagnosis and prognosis evaluation of cervical cancer[J]. Matern Child Health Care of China, 2013, 28(5): 772-774.
- [3] Liu DZ, Zhang HY, Long XL, et al. MIR-150 promotes prostate cancer stem cell development via suppressing p27Kip1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(22): 4344-4352.

(下转 69 页)

- [4] Sarlinova M, Halasa M, Mistuna D, et al. MiR-21, miR-221 and miR-150 are deregulated in peripheral blood of patients with colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(10): 5449-5454.
- [5] Li JH, Sun SS, Li N, et al. MiR-205 as a promising biomarker in the diagnosis and prognosis of lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 91938-91949.
- [6] Zhao XL, Hu SY, Zhang Q, et al. High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population [J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(4): e30.
- [7] Yan J, Li X, Peng L, et al. MicroRNA-150 as a potential biomarker in diagnosis of cancer: a meta-analysis [J]. *Clin Lab*, 2017, 63(7): 1187-1197.
- [8] Yin QW, Sun XF, Yang GT, et al. Increased expression of microRNA-150 is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 842-846.
- [9] Ghose J, Bhattacharyya NP. Transcriptional regulation of microRNA-100, -146a, and -150 genes by p53 and NF κ B p65/RelA in mouse striatal STHdh(Q7)/Hdh(Q7) cells and human cervical carcinoma HeLa cells[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(4): 457-477.
- [10] 李 均, 冯 露, 徐 凡, 等. miR-150 在宫颈瘤组织中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(21): 3487-3490.
- Li J, Feng L, Xu F, et al. The expression and clinical significance of miR-150 in cervical cancer tissue[J]. *Modern Oncology*, 2017, 25(21): 3487-3490.
- [11] Li J, Hu L, Tian C, et al. MicroRNA-150 promotes cervical cancer cell growth and survival by targeting FOXO4[J]. *BMC Mol Biol*, 2015, 16(12): 24.
- [12] Wang X, Wang HK, Li Y, et al. MicroRNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(11): 4262-4267.
- [13] Liu P, Xin F, Ma CF. Clinical significance of serum miR-196a in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 17995-18002.
- [14] Liang H, Li Y, Luo RY, et al. MicroRNA-215 is a potential prognostic marker for cervical cancer[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(2): 207-212.
- [15] He Y, Lin J, Ding Y, et al. A systematic study on dysregulated microRNAs in cervical cancer development[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(6): 1312-1327.
- [16] Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. MiR-150 as a potential biomarker associated with prognosis and therapeutic outcome in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2012, 61(10): 1447-1453.