

100例宫颈癌患者血清 miR-155、miR-501 水平及其与术后复发的相关性分析

万彬, 陈静, 王德旺, 童华诚

(东南大学医学院附属南京同仁医院, 江苏 南京 211100)

摘要: [目的] 探讨宫颈癌患者的血清微小核糖核酸(miR)-155、miR-501水平, 并分析两者与患者术后复发的关系。[方法] 选取2016年1月至2021年3月东南大学医学院附属南京同仁医院收治的最终纳入分析的100例宫颈癌患者, 均接受手术治疗, 术后接受相应治疗, 对患者进行为期1年的随访, 记录患者随访期间的复发情况。术前检测患者血清miR-155、miR-501水平和其他相关实验室指标, 分析血清miR-155、miR-501水平与患者术后复发的相关性。[结果] 经过1年的随访, 100例行手术治疗的宫颈癌患者中, 有18例出现复发, 复发率为18.00%。复发组患者HPV持续阳性比例高于未复发组, 且血清SCC-Ag、CA125、miR-155相对表达量和miR-501相对表达量均高于未复发组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。Cox回归分析结果显示, HPV持续阳性、血清SCC-Ag、CA125、miR-155相对表达量和miR-501相对表达量与宫颈癌患者术后复发有关($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线显示, 血清SCC-Ag、CA125、miR-155、miR-501单独及联合预测宫颈癌患者术后复发的AUC均 >0.7 , 有一定预测价值, 且以联合预测的价值最好; 经决策曲线显示, 在阈值0.16~0.50、0.59~0.61、0.77~0.87范围内, 血清miR-155、miR-501联合检测的预测模型预测宫颈癌患者术后复发的净收益率优于单纯血清miR-155或miR-501检测。[结论] 宫颈癌患者血清miR-155、miR-501水平与术后复发相关, 可用于患者术后复发的辅助评估。

关键词: 宫颈癌; 微小核糖核酸-155; 微小核糖核酸-501; 手术; 复发

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)10-0860-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.10.B010

Correlation of Serum miR-155 and miR-501 Levels with Postoperative Recurrence in 100 Patients with Cervical Cancer

WAN Bin, CHEN Jing, WANG De-wang, TONG Hua-cheng

(Nanjing Tongren Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 211100, China)

Abstract: [Objective] To investigate the correlation of serum microRNA(miR)-155 and miR-501 levels with postoperative recurrence in patients with cervical cancer. [Methods] One hundred patients with cervical cancer treated in Nanjing Tongren Hospital from January 2016 to March 2021 were enrolled in the study. All patients received surgery and postoperative treatment. The patients were followed up for 1 year, and the recurrence during the follow-up period was recorded. Serum miR-155, miR-501 and other laboratory indicators were detected before operation, and the correlation of serum miR-155 and miR-501 levels with postoperative recurrence was analyzed. [Results] After one-year follow-up, the postoperative recurrence occurred in 18 patients with a recurrence rate of 18.00%. The proportion of HPV persistent positive in the recurrent group was higher than that in the non-recurrent group, and the relative expression of serum SCC-Ag, CA125, miR-155 and miR-501 were higher than that in the non-recurrent group($P<0.05$). Cox regression analysis showed that the constantly positive HPV, positive expression of serum SCC-Ag, CA125, miR-155 and miR-501 were related to the postoperative recurrence of patients with cervical cancer($P<0.05$). The receiver operating characteristic(ROC) curve showed that the AUCs of serum miR-155 and/or miR-501 in predicting postoperative recurrence were >0.7 . The decision curve showed that within the threshold range of 0.16~0.50, 0.59~0.61 and 0.77~0.87, the net benefit rate of prediction model combined with serum miR-155 and miR-501 in predicting postoperative recurrence was better than serum miR-155 or miR-501 alone. [Conclusion] The expression of serum miR-155 and miR-501 is closely related to postoperative recurrence, which may be used for evaluating the risk of postoperative recurrence in patients with cervical cancer.

Subject words: cervical cancer; microRNA-155; microRNA-501; operation; recurrence

宫颈癌是女性生殖系统的常见恶性肿瘤之一,

近年来发病率逐渐增加, 且发病年龄也呈年轻化趋势。虽多数早期宫颈癌患者经规范治疗后可长时间生存, 但仍有一部分患者会出现复发, 且复发患者的

通信作者: 陈静, E-mail: 1160322469@qq.com
收稿日期: 2022-08-01; 修回日期: 2022-08-28

治疗效果差,预后不良风险高,远期生存率较低。国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics,FIGO)发表的指南所示,FIGO 分期为 I B~II A 期宫颈癌患者的复发率为 11%~22%,复发率较高^[1]。因此,寻找可靠、有效的辅助判断复发的指标及方法在宫颈癌诊疗过程中具有重要意义。微小核糖核酸(microRNA,miR)是长约 22 nt 的非编码 RNA,目前已有越来越多的研究证实,miR 在肿瘤发生、发展和预后中起重要作用^[2-3]。血清 miR-155、miR-501 是 miR 家族中的两个重要成员,其中 miR-155 已被证实与乳腺癌、血液肿瘤等多种恶性肿瘤关系密切^[4]。另有研究指出,miR-501 作为重要的促癌因子,在多种肿瘤中发挥致癌基因作用,可能是肿瘤诊治的良好靶点^[5]。基于此,本研究通过检测宫颈癌患者血清 miR-155、miR-501 水平,分析两者与宫颈癌患者术后复发的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取东南大学医学院附属南京同仁医院 2016 年 1 月至 2021 年 3 月收治的 126 例宫颈癌患者,年龄 38~59 岁,平均年龄(47.82±5.59)岁;体质指数 17.10~23.70 kg/m²,平均(20.29±2.23) kg/m²;FIGO 分期: I B 期 45 例, II A 期 81 例;病理类型:鳞癌 78 例,腺癌 37 例,其他 11 例;肿瘤直径:≤4 cm 51 例,>4 cm 75 例。

全部患者均于术前 1 d 统一采集清晨空腹外周血。本研究经医院伦理委员会审核批准,且患者及其家属知晓并签署知情同意书。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:①宫颈癌符合《内科学(第 3 版)》^[6]中诊断标准;②经宫颈细胞学检查、宫颈活检等确诊;③FIGO 分期为 I B~II A 期;④符合手术治疗指征,行手术治疗;⑤患者意识清晰,可配合研究。

排除标准:①复发和转移性宫颈癌;②合并血液系统疾病和感染性疾病;③心、肝等脏器功能不全;④伴认知障碍、精神障碍;⑤既往有放、化疗史;⑥合并其他恶性肿瘤;⑦既往有盆腔手术史、阴道手术史;⑧有生殖需求。

脱落和剔除标准:①个人原因中途退出或失访;

②随访期间因其他原因病死者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法

全部患者均接受根治性手术+盆腔淋巴结清扫术,术后依据患者病情和实际情况实施相应的辅助放、化疗治疗,如体外照射放疗,1.8~2 Gy/次,5 次/周,总剂量 45~50 Gy,5~6 周;化疗方案采用顺铂联合的同步化疗方案:顺铂 50~70 mg/m²,紫杉醇 135~175 mg/m²,放疗第 1 天和 29 天时进行,采用顺铂+紫杉醇周疗方案:顺铂 25~30 mg/m²,紫杉醇 60~80 mg/m²,放疗第 1、8、15、22、29 和 36 天时进行,剂量可依据患者放化疗的不良反应进行调整。

1.3.2 实验室指标检测方法

(1)血常规:对血液样本经四川蜀科仪器有限公司的 LG-25M 立式离心机进行离心处理(3 000 r/min,离心 10 min,半径 8 cm),离心后取血清,于-80 ℃环境下保存待检。使用日本希森美康 XN9000 全自动血细胞分析仪测定血红蛋白(hemoglobin,Hb)、白细胞计数(white blood cell,WBC)、红细胞计数(red blood cell count ,RBC)及血小板(blood platelet,PLT)。正常值范围:Hb:男性 120~160 g/L,女性 110~150 g/L;RBC:男性 (4.0~5.5)×10¹²/L,女性 (3.5~5.0)×10¹²/L;WBC:成人 (4.0~10.0)×10⁹/L;PLT:(100~300)×10⁹/L。(2)高危人乳头瘤病毒(high-risk human papilloma virus,HR-HPV)持续阳性:擦净宫颈或阴道残端表面分泌物,使用毛刷深入宫颈管中,旋转 3~5 圈,术后无宫颈者可用毛刷在阴道残端尽量多次全方面刷。使用美国 Digene 公司的试剂盒检测 HR-HPV 感染,以患者术前及术后连续检测 HPV 值均≥1.0 标本的相对光单位值(relative light unit,RLU)/阳性定标阈值(cut off)视为 HPV 持续阳性。(3)鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen,SCC-Ag)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen,CA125)、miR-155 和 miR-501 检测:对血液样本进行离心处理(3 000 r/min,10 min,15 cm),离心后取血清待检。使用深圳市新产业生物医学工程股份有限公司的 Maglumi 2000 Plus 全自动化学发光仪,采用化学发光免疫法测定 SCC-Ag 水平。使用德国罗氏 E-601 全自动生化分析仪,采用电化学发光免疫分析法测定 CA125 水平。采用荧光实时定量聚合酶链反应检测血清 miR-155、miR-501 水平,采

用 Trizol 法提取血清中总 RNA, 反转录为 cDNA, 进行 PCR 扩增反应。以 U6 为内参基因, 反应条件: 94 °C 5 s, 58 °C 20 s, 72 °C 30 s, 45 个循环。使用上海生工生物工程有限公司的试剂盒, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清 miR-155 和 miR-501 相对表达量。正常值范围: SCC-Ag: 0~1.5 $\mu\text{g/L}$, CA125: 0~35 U/mL。

1.3.3 宫颈癌患者术后复发随访及分组方法

全部患者均于术后随访 1 年, 每 3~6 个月复查 1 次, 随访内容包括妇科检查、阴道脱落细胞学检查、血常规等, 对于疑似复发患者进一步接受病理活检确诊, 确诊复发(复发部位见于远处转移或局部复发, 远处转移为治疗区域外出现肿瘤新发病灶, 如淋巴结、肺、骨转移等; 局部复发为盆腔内的肿瘤复发, 包括宫颈、阴道、子宫体复发及盆腔淋巴结复发)即停止随访。将随访期间确诊复发的患者纳入复发组, 其余患者纳入未复发组。

1.4 统计学处理

采用 PASS 软件计算样本量; 实验数据以 SPSS 25.0 软件处理, Shapiro-Wilk 正态检验计量资料, 组间比较用独立样本 t 检验; 偏态分布的数据, 以中位数(25%位数, 75%位数)表示, 组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验; 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验; 若期望值 <5 , 则采用连续校正卡方检验; 采用 Cox 回归分析检验相关性, 绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC) 检验预测价值, 以曲线下面积(area under curve, AUC) 评价: $\text{AUC} \leq 0.50$: 无预测价值, $0.50 < \text{AUC} < 0.70$: 预测价值较低, $0.70 \leq \text{AUC} \leq 0.90$: 预测价值中等, $\text{AUC} > 0.90$: 预测价值较高。绘制决策曲线, 分析血清 miR-155、miR-501 联合的预测模型对宫颈癌患者术后复发的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌患者术后复发情况

经过 1 年的随访, 126 例行手术治疗的宫颈癌患者中, 有 26 例患者因随访期间失访、其他原因病死等原因剔除, 最终以 100 例为实际研究样本量。100 例宫颈癌患者中, 18 例出现复发, 复发率为 18.00%(18/100)。全部患者术后随访时间 1~12 个

月, 中位随访时间 12.00(12.00, 12.00)个月。

2.2 两组患者基线资料、实验室指标比较

复发组 HPV 持续阳性比例高于未复发组, 且血清 SCC-Ag、CA125、miR-155 相对表达量和 miR-501 相对表达量均高于未复发组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 组间其他基线资料和实验室指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(Table 1)。

2.3 宫颈癌患者术后复发的影响因素分析

宫颈癌患者术后复发作为因变量(1=复发, 0=未复发), 将上述结果有差异的指标作为自变量[HPV 持续阳性(1=是, 0=否), 其余均为计量资料], 建立 Cox 回归分析, 结果显示, HPV 持续阳性、血清 SCC-Ag、CA125、miR-155 相对表达量和 miR-501 相对表达量与宫颈癌患者术后复发有关($P < 0.05$)(Table 2)。

2.4 血清 miR-155、miR-501 对宫颈癌患者术后复发的预测效能

以宫颈癌患者术后复发作为状态变量(1=复发, 0=未复发), 将血清 miR-155、miR-501 作为检验变量, 绘制 ROC 曲线显示, 血清 SCC-Ag、CA125、miR-155、miR-501 单独及联合预测宫颈癌患者术后复发的 AUC 分别为 0.770、0.712、0.771、0.789、0.833, 均有一定预测价值, 且以联合预测的价值最好(Table 3, Figure 1)。

2.5 血清 miR-155、miR-501 预测宫颈癌患者术后复发的决策曲线

以净收益率为纵坐标, 高风险阈值为横坐标, 绘制决策曲线(Figure 2), 当高风险阈值为 0~1.0 时, 净收益率 >0 , 有临床意义, 且高风险阈值越小, 净收益率越大; 在阈值 0.16~0.50、0.59~0.61、0.77~0.87 范围内, 联合血清 miR-155、miR-501 的预测模型预测宫颈癌患者术后复发净收益率优于单纯血清 miR-155 或 miR-501 检测。

3 讨论

宫颈癌的临床治疗中主张早期手术治疗, 但术后复发仍是该疾病面临的重要难题, 研究指出, 宫颈癌复发患者的预后较差, 是患者病死的重要原因之一^[7]。林武华等^[8]研究指出, I B~II A 期宫颈癌患者根治术后复发率约为 34.55%, 复发风险较高。本研

Table 1 Comparison of baseline data and laboratory indicators between 2 group

Index	Recurrence group (%)	Non-recurrence group (%)	Statistics	P
Age(years old)	46.44±4.94	47.85±5.51	t=1.000	0.320
Body mass index(kg/m ²)	20.23±2.07	20.08±1.89	t=0.305	0.761
FIGO stages				
I B	8(44.44)	31(37.80)	$\chi^2=0.274$	0.601
II A	10(55.56)	51(62.20)		
Pathological types				
Squamous cell carcinoma	10(55.56)	57(69.51)	$\chi^2=1.475^*$	0.478*
Adenocarcinoma	6(33.33)	17(20.73)		
Others	2(11.11)	8(9.76)		
Tumor diameter(cm)				
≤4	8(44.44)	33(40.24)	$\chi^2=0.108$	0.743
>4	10(55.56)	49(59.76)		
Continuous positive HPV				
Yes	13(72.22)	31(37.80)	$\chi^2=7.096$	0.008
No	5(27.78)	51(62.20)		
Postoperative chemoradiotherapy				
Yes	13(72.22)	69(84.15)	$\chi^2=0.729$	0.393
No	5(27.78)	13(15.85)		
Hb(g/L)	108.12±10.38	111.29±11.67	t=1.066	0.289
WBC(×10 ⁹ /L)	6.90±1.22	6.84±1.23	t=0.188	0.851
RBC(×10 ¹² /L)	4.71±0.52	4.78±0.59	t=0.494	0.622
PLT(×10 ⁹ /L)	252.67±35.11	249.41±30.85	t=0.395	0.694
SCC-Ag(μg/L)	4.09±1.16	2.76±1.16	t=4.401	<0.001
CA125(U/mL)	36.56±12.84	29.11±8.88	t=2.955	0.004
Relative expression of miR-155	4.79±1.67	3.27±1.13	t=4.755	<0.001
Relative expression of miR-501	1.28±0.31	0.99±0.27	t=4.036	<0.001

Note:*,adopted continuous correction Chi square test

Table 2 Cox regression analysis results of indexes and postoperative recurrence of cervical cancer patients

Index	B	SE	Wald	P	HR(95%CI)
SCC-Ag	0.747	0.193	15.057	<0.001	2.112(1.448~3.080)
CA125	0.066	0.020	10.935	0.001	1.069(1.027~1.112)
Relative expression of miR-155	0.304	0.126	5.824	0.016	1.355(1.059~1.734)
Relative expression of miR-501	2.608	0.874	8.900	0.003	13.565(2.446~75.236)
Continuous HPV positive	1.500	0.575	6.812	0.009	4.480(1.453~13.815)

Table 3 Predictive efficacy of serum miR-155 and miR-501 for postoperative recurrence of cervical cancer patients

Index	AUC(95%CI)	Standard error	P	Cut-off value	Specificity	Sensitivity	Youden index
Relative expression of miR-155	0.771(0.662~0.880)	0.056	<0.001	3.63	0.634	0.778	0.412
Relative expression of miR-501	0.789(0.668~0.910)	0.062	<0.001	1.11	0.683	0.778	0.461
Combination of miR-155 and miR-501	0.833(0.721~0.945)	0.057	<0.001	—	0.744	0.833	0.577
SCC-Ag	0.770(0.672~0.868)	0.050	<0.001	2.78 μg/L	0.585	0.722	0.307
CA125	0.712(0.662~0.863)	0.077	0.005	31.42 U/mL	0.659	0.667	0.326

究发现,100例宫颈癌患者的术后复发率为18.00%,远低于上述研究结果,分析原因可能与本研究随访时间较短有关。

目前,国外已有研究证实,HPV持续性感染是宫颈癌患者术后复发的一大因素,HPV在患者体内会持续发挥作用,抑制患者免疫功能,影响细胞凋亡机制,并加速肿瘤细胞的增殖,促进肿瘤的形成和发展,从而促使宫颈癌术后复发^[9]。刘渝等^[10]研究指出,HPV持续感染可能提示患者存在盆腔复发,但该检查方式主要采集患者阴道残端上皮细胞,对于远处转移的患者,检测HPV的结果为阴性,预测价值有限。血清SCC-Ag、CA125均为重要的血清肿瘤标志物,在宫颈癌的诊治、治疗效果监测和预后判断中发挥重要作用,但研究指出,肿瘤标志物虽可提示在某种程度上肿瘤的存在,但因临界值不同,灵敏度和特异度较低,尤其是单个指标对肿瘤诊断的参考意义较低,且诊疗后病情可能会出现假阳性^[11]。因此,还需探析更多、更新的相关指标,以辅助用于判断宫颈癌患者病情、监测治疗效果和

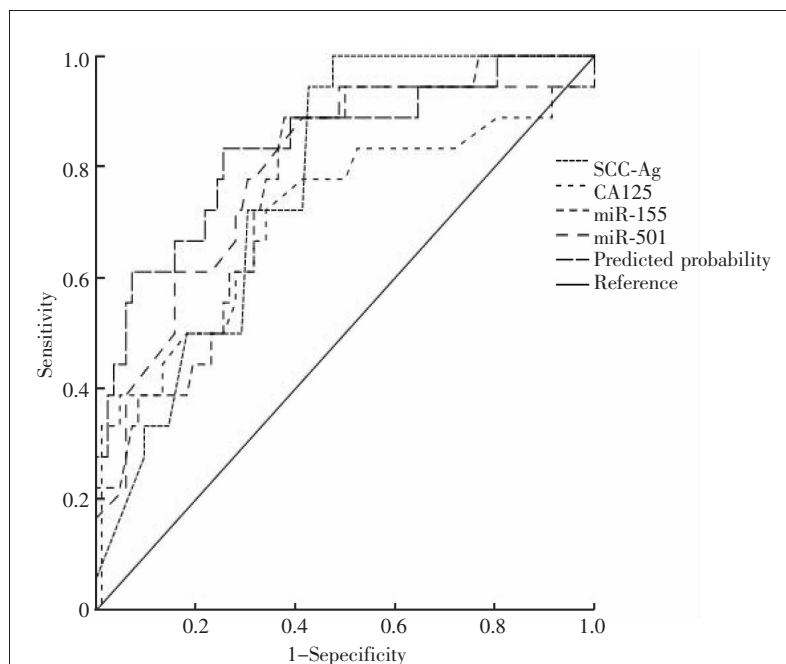


Figure 1 ROC curve of serum miR-155 and miR-501 on postoperative recurrence of cervical cancer patients

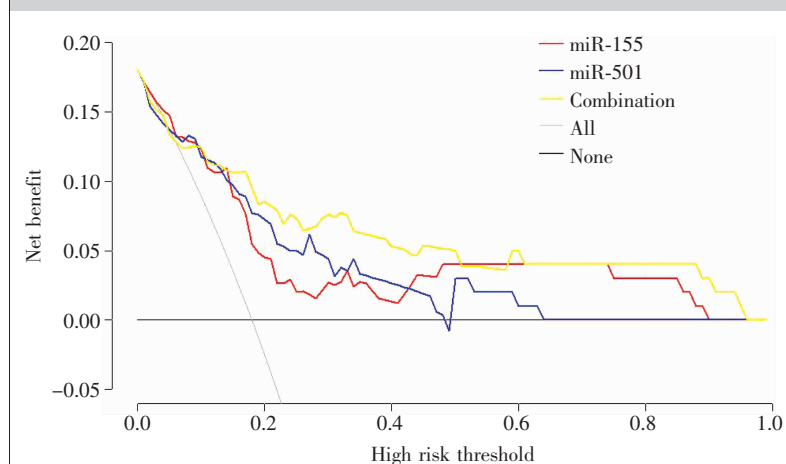


Figure 2 Decision curve of serum miR-155 and miR-501 in predicting postoperative recurrence of cervical cancer patients

预后评估,或可为后续诊治提供良好的靶点。

miR 在众多肿瘤中表达明显异常,扮演着促癌或抑癌的角色,在宫颈癌的发生、发展中也起重要作用^[12]。miR-155 是一种典型的多功能 miR,位于人类 21 号染色体的非编码转录本 (B cell integration cluster, BIC) 第 3 个外显子内, BIC 转录水平和 miR 加工等均可调控 miR-155 水平^[13]。陈淑如等^[14]研究表明,乳腺癌患者 miR-155 水平显著升高,降低其水平可抑制 MCF-7 细胞的增殖和耐药相关蛋白的表达,以抑制肿瘤生长和耐药性的产生,还可诱导细胞

凋亡。有研究指出, miR-501 在宫颈癌组织的水平明显高于正常宫颈组织,且 miR-501 过表达与肿瘤恶性程度、大小、分期和淋巴结转移呈正相关^[15],可作为宫颈癌的潜在治疗靶点。

本研究显示,宫颈癌复发患者血清 miR-155、miR-501 的表达水平更高,可能与宫颈癌患者术后复发存在一定的关系。Cox 回归分析显示,血清 miR-155、miR-501 与宫颈癌患者术后复发有关。miR-155 相当于癌基因的作用,可通过促进间质-上皮转化 (mesenchymal-epithelial transition, MET) 的过程,促进肿瘤转移灶的形成,且能够参与肿瘤增殖和迁移,在肿瘤细胞的生长、增殖、免疫逃逸和化疗耐药中具有重要作用^[16]。从上述机制可以看出, miR-155 有助于促进肿瘤的生长和转移,增加宫颈癌患者术后复发风险。miR-501 在宫颈癌中可促进细胞增殖、迁移和侵袭,提高淋巴结转移风险,帮助肿瘤细胞逃避免疫清除机制,且在细胞凋亡的调控机制中也具有一定的作用,促进患者术后复发^[17-18]。但针对 miR-155 和 miR-501 在宫颈癌中的具体作用机制仍有待深入研究。本研究还验证了两者预测宫颈癌患者术后复发的价值,结果显示预测价值高于常规肿瘤标志物,未来临床可将两者作为宫颈癌患者术后复发的早期辅助预测指标。

综上所述,宫颈癌患者血清 miR-155、miR-501 水平与术后复发具有相关性,两者水平越高,复发风险越高;且检测血清 miR-155、miR-501 可作为宫颈癌术后复发的辅助预测方法,具有一定的临床价值。但对于血清 miR-155、miR-501 在宫颈癌的形成和发展中的作用机制仍需进一步分析。

参考文献:

- [1] Matsumoto YK, Kido A, Moribata Y, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for International

- Federation of Gynecology and Obstetrics 2018 I B to II B cervical cancer staging: comparison among magnetic resonance sequences and pathologies[J]. J Comput Assist Tomogr, 2021, 45(6): 829–836.
- [2] Gao J, Feng X, Wang F, et al. microRNA-448 inhibits the progression of non-small-cell lung cancer through regulating IRS2 [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8): 13453–13463.
- [3] Mitra T, Elangovan S. Cervical cancer development, chemoresistance, and therapy: a snapshot of involvement of microRNA[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(12): 4363–4385.
- [4] Witten L, Slack FJ. miR-155 as a novel clinical target for hematological malignancies [J]. Carcinogenesis, 2020, 41(1): 2–7.
- [5] 葛凌, 陈何健, 徐航娣. miR-501 靶向 BLID 介导吉非替尼耐药性非小细胞肺癌的恶性表型[J]. 中国医药导报, 2020, 17(12): 18–22, 27.
- Ge L, Chen HJ, Xu HD. The malignant phenotype of gefitinib-resistant non-small cell lung cancer mediated by miR-501 targeted BLID[J]. China Medical Herald, 2020, 17(12): 18–22, 27.
- [6] 沈铿, 马丁. 妇产科学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 313.
- Shen K, Ma D. Obstetrics and gynecology [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 313.
- [7] Levinson K, Beavis AL, Purdy C, et al. Beyond sedlis-a novel histology-specific nomogram for predicting cervical cancer recurrence risk: an NRG/GOG ancillary analysis [J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(3): 532–538.
- [8] 林武华, 袁海汀, 崔剑雄, 等. I b~II a 期宫颈癌术后放疗后复发的相关因素分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(9): 1096–1098.
- Lin WH, Yuan HT, Cui JX, et al. Analysis of factors related to recurrence of stage I b–II a cervical cancer after radiotherapy[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2020, 48(9): 1096–1098.
- [9] Dana H, Birgit E, Gray BS, et al. Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening[J]. Br J Cancer, 2020, 122(11): 1715–1723.
- [10] 刘渝, 李力, 陈建昆, 等. 高危型人乳头瘤病毒与鳞状细胞癌抗原对宫颈癌患者术后复发的预测价值 [J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(11): 1033–1037.
- Liu Y, Li L, Chen JK, et al. Predictive value of HR-HPV and SCC-Ag assessment during follow-up for recurrence of postoperative cervical cancer [J]. Journal of Army Medical University, 2018, 40(11): 1033–1037.
- [11] 冯明明, 周林, 张洁, 等. 宫颈癌术后复发的危险因素及 SCC-Ag, HR-HPV 对复发的预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(8): 1583–1587.
- Feng MM, Zhou L, Zhang J, et al. The risk factors of post-operative recurrence of cervical cancer and the predictive value of SCC Ag and HR-HPV[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2020, 20(8): 1583–1587.
- [12] Liu Q, Liu S, Wang D. Overexpression of microRNA-21 decreased the sensitivity of advanced cervical cancer to chemoradiotherapy through SMAD7[J]. Anticancer Drugs, 2020, 31(3): 272–281.
- [13] Zhao XS, Han B, Zhao JX, et al. MiR-155-5p affects Wilms' tumor cell proliferation and apoptosis via targeting CREB1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(22): 6826.
- [14] 陈淑如, 黄宇康, 吴楚成, 等. miR-155 对乳腺癌细胞增殖、凋亡及耐药蛋白表达的调控作用研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(2): 108–111.
- Chen SR, Huang YK, Wu CC, et al. Regulatory effect of miR-155 on the proliferation, apoptosis and expression of breast cancer resistance protein [J]. Chinese Clinical Oncology, 2015, 20(2): 108–111.
- [15] 胥琳琳, 陈宗宁, 崔蕾蕾, 等. 血清 miR-501 和 miR-195 检测对宫颈癌临床诊断及预后价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(12): 1690–1692, 1696.
- Xu LL, Chen ZN, Cui LL, et al. Value of serum miR-501 and miR-195b levels for diagnosing and predicting prognosis of cervical cancer [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2019, 27(12): 1690–1692, 1696.
- [16] Zou Z, Lu H, Zhang W, et al. Association of miR-155 and MIR155HG polymorphisms with cancer risk: a meta-analysis[J]. J Cancer Res Ther, 2021, 17(5): 1209–1218.
- [17] Jayasingam SD, Citartan M, Mat Zin AA, et al. An eleven-microRNA signature related to tumor-associated macrophages predicts prognosis of breast cancer [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 6994.
- [18] 张涛, 刘宁宁, 田睿红. SCCA, miR-501 在宫颈癌患者血清中的表达水平及临床意义[J]. 医学临床研究, 2021, 38(7): 1024–1027.
- Zhang T, Liu NN, Tian RH. Analysis of serum SCCA and miR-501 in clinical diagnosis and prognostic value of cervical cancer[J]. Journal of Clinical Research, 2021, 38(7): 1024–1027.