

人乳头瘤病毒阳性宫颈癌和宫颈上皮内瘤变患者血浆 miR-155 的表达及临床意义

常春红, 冯磊, 管晓卿, 穆启梅, 汪新宇, 郭甜静
涿州市医院 妇产科, 河北涿州 072750

摘要: 目的 探讨血浆 miR-155 在人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 阳性宫颈癌和宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 患者中的表达及临床意义, 评估其对 HPV 阳性宫颈癌的早期诊断价值。方法 选取 2014 年 3 月 - 2017 年 3 月涿州市医院收治的 126 例 HPV 阳性宫颈癌患者 (宫颈癌组)、65 例 HPV 阳性 CIN 患者 (CIN 组) 和 65 例 HPV 单纯阳性/HPV 阳性子宫良性病变者 (对照组), 采用 RT-PCR 检测血浆 miRNA-155 水平, 分析 miRNA-155 表达与宫颈癌临床病理特征的关系。应用 ROC 曲线评价 miRNA-155、SCCA 及 CA125 对 HPV 阳性宫颈癌的诊断价值。Pearson 相关分析 HPV 阳性宫颈癌患者血浆 miRNA-155 与 SCCA、CA125 的相关性。结果 宫颈癌组血浆 miRNA-155、SCCA 及 CA125 表达水平均明显高于 CIN 组和对照组 [miRNA-155 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 15.28 ± 6.37 vs 9.53 ± 2.26 和 6.27 ± 1.48 ; SCCA (ng/ml): 10.25 ± 2.47 vs 3.57 ± 0.95 和 0.92 ± 0.24 ; CA125 (U/ml): 48.72 ± 11.93 vs 20.28 ± 7.46 和 16.73 ± 6.12 , P 均 < 0.01]。HPV 阳性宫颈癌患者血浆 miRNA-155 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 miRNA-155 诊断 HPV 阳性宫颈癌和 CIN 的最佳截值分别为 12.65、7.82, 敏感度分别为 87.2% 和 81.3%, 特异度分别为 84.6% 和 80.4%。宫颈癌组血浆 miRNA-155 与 SCCA 呈正相关 ($r=0.702$, $P < 0.01$)。结论 血浆 miRNA-155 在 HPV 阳性宫颈癌患者中异常高表达, 可作为 HPV 阳性宫颈癌早期诊断和 CIN 鉴别诊断的生物学标记物。

关键词: 微小核糖核酸-155; 宫颈癌; 宫颈上皮内瘤样病变; 人乳头瘤病毒

中图分类号: R 737.33 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2018)03-0243-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.03.016

网络出版时间: 2018-02-02 16:35

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20180202.1635.008.html>

Expression and clinical significance of miR-155 in HPV positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia

CHANG Chunhong, FENG Lei, GUAN Xiaoqing, MU Qimei, WANG Xinyu, GUO Tianjing

Department of Obstetrics and Gynecology, Zhuozhou City Hospital, Zhuozhou 072750, Hebei Province, China

The first author: CHANG Chunhong. Email: 13730265139@163.com

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of plasma miR-155 in human papilloma virus (HPV) positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and evaluate its diagnostic value for HPV positive cervical cancer. **Methods** One hundred and twenty-six patients with HPV positive cervical cancer (cervical cancer group), and 65 patients with HPV positive CIN (CIN group) and 65 patients with HPV infection or HPV positive uterine benign lesions (control group) were selected in Zhuozhou City Hospital from March 2014 to March 2017. The plasma miRNA-155 level was detected by RT-PCR, and the relationship between expression of miRNA-155 and clinicopathological features of cervical cancer was analyzed. The ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of miRNA-155, SCCA and CA125 in patients with HPV positive cervical cancer. Correlation of plasma miRNA-155 and SCCA, CA125 in patients with HPV positive cervical cancer was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The levels of miRNA-155, SCCA and CA125 in the cervical cancer group were significantly higher than those in the CIN group and the control group [(miRNA-155 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 15.28 ± 6.37) vs 9.53 ± 2.26) and (6.27 ± 1.48) ; SCCA (ng/ml): 10.25 ± 2.47) vs (3.57 ± 0.95) and (0.92 ± 0.24) ; CA125 (U/ml): 48.72 ± 11.93) vs (20.28 ± 7.46) and (16.73 ± 6.12) , all $P < 0.01$]. The expression of plasma miRNA-155 in HPV positive cervical cancer was correlated with clinical stage, lymph node metastasis and depth of invasion (all $P < 0.05$). The optimal cut-off values of plasma miRNA-155 for diagnosis of HPV positive cervical cancer and CIN were 12.65 and 7.82, and the sensitivity and specificity were 87.2% and 84.6%, 81.3% and 80.4%, respectively. There was a positive correlation between plasma miRNA-155 and SCCA in cervical cancer group ($r=0.702$, $P < 0.01$). **Conclusion** Plasma miRNA-155 is highly expressed in patients with HPV positive cervical cancer and can be used as a biological marker for early diagnosis of HPV positive cervical cancer and for differential diagnosis of CIN.

Keywords: miRNA-155; cervical cancer; cervical intraepithelial neoplasia; human papilloma virus

收稿日期: 2017-11-27

基金项目: 河北省保定市科学计划与发展指导计划项目 (16ZF196)

Supported by the Science and Technology Research and Development Project of Baoding City (16ZF196)

作者简介: 常春红, 女, 本科, 主治医师。研究方向: 临床妇产科疾病。Email: 13730265139@163.com

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤,其发病率为逐年上升和年轻化的趋势,已成为严重威胁女性生命健康的恶性肿瘤之一^[1]。人乳头瘤病毒(human papilloma 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,早期诊断和治疗CIN对于预防宫颈癌有着重要的意义。近年研究表明,微小核糖核酸(miRNA, miRNA)在肿瘤的增殖、凋亡、侵袭和转移等多种生物学过程中起着重要的作用,其中miRNA-155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^[2-3]。另有研究表明,持续高风险HPV感染会引起细胞癌基因或有抑癌作用的miRNA表达失调^[4],进而导致细胞增殖及恶性转化。本研究通过检测血浆miRNA-155在HPV阳性宫颈癌患者中的表达情况,分析其早期诊断宫颈癌的价值,旨在为宫颈癌的早期诊断及靶向治疗提供依据。

资料和方法

1 一般资料 选取2014年3月-2017年3月本院妇产科收治的HPV阳性宫颈癌患者126例(宫颈癌组),年龄29~74(46.82±10.63)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;2)高危型HPV(HR-HPV)阳性,如HPV16、18、31、33、35、39、45;3)术前未接受放射治疗、化疗及生物免疫治疗;4)能配合本次研究且病历资料完整。宫颈癌临床分期:I期47例,II期59例,III期14例,IV期6例;病理类型:鳞状细胞癌118例,腺癌8例;病理分级:G1 19例,G2 45例,G3 62例;有淋巴结转移22例,无淋巴结转移104例。另取同期与宫颈癌患者年龄匹配的HPV阳性宫颈上皮内瘤病变患者65例(CIN II 21例、CIN III 44例)作为CIN组,HPV单纯阳性或HPV阳性子宫良性病变者65例作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

2 miRNA-155检测 所有研究对象均于清晨空腹抽静脉血5 ml,离心分离血浆后保存于-80℃冰箱待检。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)。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(50 U/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:1.00 μl TaqMan Small RNA Assay(20×)溶液,10 μl TaqMan ⑧ 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: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miRNA-155的相对表达水平,其中 $\Delta Ct = Ct_{目的基因} - Ct_{U6}$ 。

3 SCCA及CA125检测 分别采用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,操作过程严格按照说明书进行。

4 分析指标 分析miRNA-155表达与宫颈癌临床病理特征的关系,ROC曲线评价miRNA-155对HPV阳性CIN及宫颈癌的诊断价值。

5 统计学方法 采用SPSS17.0统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用SNK-*q*检验;两组间比较采用两独立样本*t*检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC)评价血浆miRNA-155等指标对HPV阳性宫颈癌的诊断价值,曲线下面积(area under curve, AUC)的比较采用*Z*检验。相关性分析采用Pearson相关检验。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

结果

1 各组血浆miRNA-155、SCCA及CA125表达水平比较 宫颈癌组血浆miRNA-155、SCCA及CA125表达水平均明显高于CIN组和对照组,差异有统计学意义(*P*均 < 0.01);CIN组血浆miRNA-155表达水平明显高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表1。

2 HPV阳性宫颈癌组血浆miRNA-155表达与临床病理特征的关系 随着宫颈癌临床分期的进展,miRNA-155表达水平逐渐升高,III~IV期HPV阳性宫颈癌患者miRNA-155表达水平明显高于I~II期患者,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。血

表 1 各组血浆 miRNA-155、SCCA 及 CA125 表达水平比较

Tab. 1 Comparison of levels of plasma miRNA-155, SCCA and CA125 in each group ($\bar{x} \pm s$)

	Control group (n=65)	CIN group (n=65)	Cervical cancer group (n=126)	F	P
miRNA-155 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	6.27 ± 1.48	9.53 ± 2.26 ^a	15.28 ± 6.37 ^{ab}	18.264	< 0.001
SCCA (ng/ml)	1.38 ± 0.36	3.25 ± 0.92	10.25 ± 2.47 ^{ab}	15.183	< 0.001
CA125 (U/ml)	16.73 ± 6.12	20.28 ± 7.46	48.72 ± 11.93 ^{ab}	9.263	< 0.001

^aP < 0.01, vs control group; ^bP < 0.01, vs CIN group

表 2 HPV 阳性宫颈癌患者血浆 miRNA-155 表达与临床病理特征的关系

Tab. 2 Relationship between plasma miRNA-155 expression and clinicopathological characteristics in patients with HPV positive cervical cancer

Characteristics	n	miRNA-155 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	t/F	P
Age (yrs)			0.493	0.472
< 45	59	15.05 ± 6.35		
≥ 45	67	16.13 ± 6.42		
Clinical stages			20.246	< 0.001
I - II stage	106	13.63 ± 5.28		
III - IV stage	20	21.46 ± 8.75		
Pathological type			0.725	0.419
Squamous cell carcinoma	118	15.74 ± 6.51		
Adenocarcinoma	8	15.06 ± 6.38		
Pathological grading			0.506	0.468
G ₁	19	15.08 ± 6.14		
G ₂	45	15.35 ± 6.29		
G ₃	62	15.43 ± 6.62		
Tumor size			0.937	0.264
≤ 4 cm	70	15.18 ± 7.03		
> 4 cm	56	15.72 ± 6.47		
Lymph node metastasis			23.816	< 0.001
Yes	22	25.83 ± 9.14		
No	104	13.57 ± 5.36		
Menopause			0.427	0.526
Yes	40	15.42 ± 6.71		
No	86	15.15 ± 6.24		
Depth of infiltration			5.813	0.004
≤ 1/2 Muscle layer	47	14.26 ± 5.83		
> 1/2 Muscle layer	79	18.35 ± 7.47		

浆 miRNA-155 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 均 > 0.05)。见表 2。

3 血浆 miRNA-155、SCCA 及 CA125 对 HPV 阳性 CIN 的诊断价值 血浆 miRNA-155 诊断 HPV 阳性 CIN 的 AUC(95%CI) 为 [0.832(0.751 ~ 0.908)], 显著高于 SCCA[0.705(0.627 ~ 0.784)] 及 CA125[0.628(0.552 ~ 0.703)]($Z=6.713, 4.705, P$ 均 < 0.05); SCCA 与 CA125 差异无统计学意义 ($Z=1.043, P > 0.05$)。血浆 miRNA-155 诊断 HPV 阳性 CIN 的最佳截值为 7.82, 敏感度和特异度为 81.3% 和 80.4%。见图 1 和表 3。

4 血浆 miRNA-155、SCCA 及 CA125 对 HPV 阳性宫颈癌的诊断价值 血浆 miRNA-155 诊断 HPV 阳性宫颈癌的 AUC(95%CI) 为 [0.885(0.803 ~ 0.967)], 显著高于 SCCA[0.783(0.715 ~ 0.865)] 及 CA125[0.681(0.604 ~ 0.757)]($Z=7.115, 5.108, P$ 均 < 0.05); SCCA 与 CA125 差异无统计学意义 ($Z=1.630, P > 0.05$)。血浆 miRNA-155 诊断 HPV 阳性宫颈癌的最佳截值为 12.65, 敏感度和特异度为 87.2% 和 84.6%。见图 2 和表 4。

5 HPV 阳性宫颈癌患者血浆 miRNA-155 与 SCCA、CA125 的相关性分析 Pearson 相关分析显示, 血浆 miRNA-155 与 SCCA 呈正相关 ($r=0.702, P < 0.01$); 血浆 miRNA-155 与 CA125 无明显相关性 ($r=0.115, P > 0.05$)。见图 3。

表 3 血浆 miRNA-155、SCCA 及 CA125 对 HPV 阳性 CIN 的诊断价值

Tab. 3 Value of plasma miRNA-155, SCCA and CA125 in diagnosis of HPV positive CIN

	Optimum cut-off	S \bar{x}	AUC (95% CI)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
miRNA-155	7.82	0.047	0.832(0.751-0.908)	81.3	80.4	84.5	78.3
SCCA	2.46 ng/ml	0.058	0.705(0.627-0.784)	72.4	70.5	73.6	69.2
CA125	16.84 U/ml	0.068	0.628(0.552-0.703)	64.8	66.2	69.5	61.7

表 4 血浆 miRNA-155、SCCA 及 CA125 对 HPV 阳性宫颈癌的诊断价值

Tab. 4 Value of plasma miRNA-155, SCCA and CA125 in diagnosis of HPV positive cervical cancer

	Optimum cut-off	S \bar{x}	AUC (95% CI)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
miRNA-155	12.65	0.034	0.885(0.803-0.967)	87.2	84.6	87.5	84.6
SCCA	8.27 ng/ml	0.048	0.783(0.715-0.865)	80.5	77.0	80.2	77.8
CA125	38.25 U/ml	0.061	0.681(0.604-0.757)	74.2	65.8	62.7	71.8

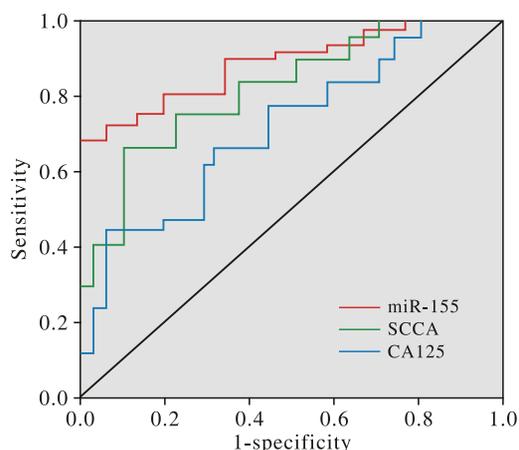


图 1 血浆 miRNA-155、SCCA 及 CA125 诊断 HPV 阳性 CIN 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of plasma miRNA-155, SCCA and CA125 in diagnosis of HPV positive CIN

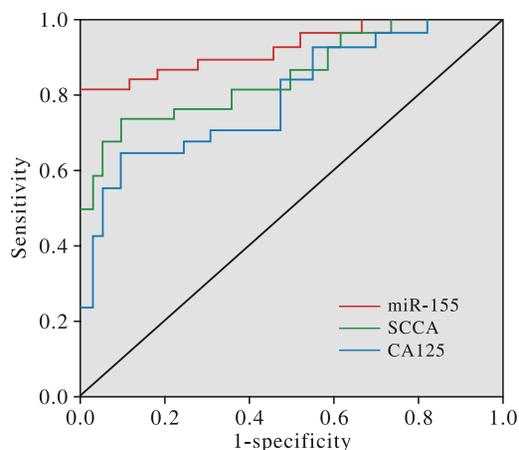


图 2 血浆 miRNA-155、SCCA 及 CA125 诊断 HPV 阳性宫颈癌的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of plasma miRNA-155, SCCA and CA125 in diagnosis of HPV positive cervical cancer

讨论

宫颈癌的发生是多基因、多因素和多阶段共同作用的过程，其病理机制目前尚不完全明确。

微小核糖核酸 (miRNA) 是一类内源性非编码的小 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 miRNA，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。近期的研究发现，血浆 miRNA-155 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^[7-8]。然而，血浆 miRNA-155 能否作为宫颈癌早期诊断的分子标记物，目前尚未明确。

本研究结果显示，宫颈癌组血浆 miRNA-155、SCCA 及 CA125 表达水平均明显高于 CIN 组和对照组，CIN 组血浆 miRNA-155 表达水平明显高于对照组。在 HPV 阳性宫颈癌患者临床病理分期中，Ⅲ~Ⅳ期患者血浆 miRNA-155 的表达水平明显高于 I~II 期患者。说明血浆 miRNA-155 在 HPV 阳性宫颈癌患者中异常高表达，对细胞的癌基因和抑癌基因具有调控作用，可作为癌基因或抑癌基因参与肿瘤的发生发展。既往研究表明，miRNA-155 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^[9]。Gocze 等^[10]研究认为，宫颈癌患者 miRNA-155 表达水平异常升高，miRNA-155 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，miRNA-155 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记物和治疗靶点^[11]。此外，进一步分析 miRNA-155 表达与宫颈癌临床病理特征的相关性

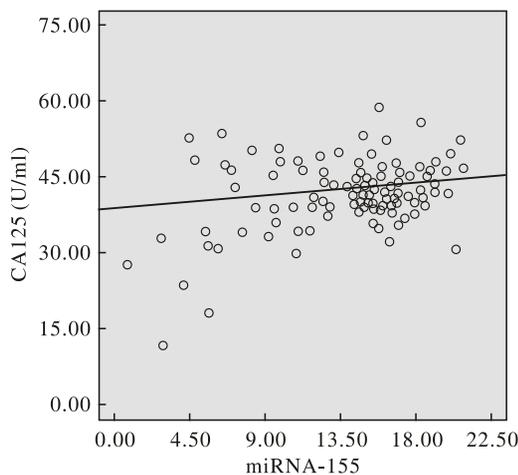
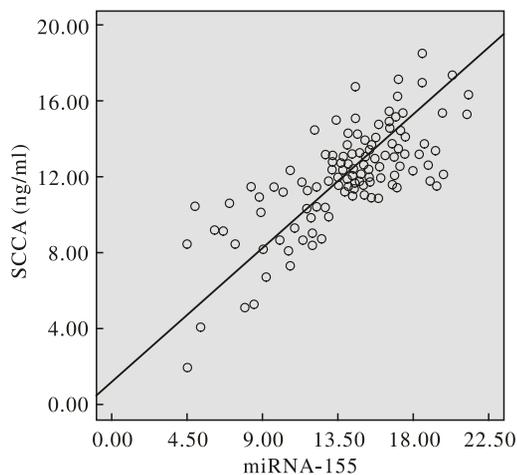


图 3 miRNA-155 与 SCCA、CA125 的相关性

Fig.3 Correlation of miRNA-155 and SCCA, CA125

系,发现有淋巴结转移及浸润深度 > 1/2 肌层的宫颈癌患者 miRNA-155 表达水平明显升高,提示 miRNA-155 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 miRNA 进入血液,同时可抑制机体原有的具有抑癌作用的 miRNA 水平表达,进而导致机体 miRNA 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 miRNA 表达水平升高越明显。Lao 等^[12]研究也证实,miRNA-155 是宫颈癌病理过程的重要调节因子,miRNA-155 上调可促进宫颈癌细胞的增殖,miR-155 下调可抑制宫颈癌细胞的生长。

应用 ROC 曲线分析,结果显示血浆 miRNA-155 对 HPV 阳性宫颈癌和 CIN 的诊断效能明显优于传统肿瘤标记物 SCCA 和 CA125,其敏感度和特异度分别为 87.2% 和 84.6%, 81.3% 和 80.4%。相关性分析显示,血浆 miRNA-155 与 SCCA 呈正相关。说明血浆 miRNA-155 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。有研究表明,miRNA 作为一种新的生物标记物,可用于监测宫颈癌的进展和诊断 HPV 感染导致的宫颈癌^[13]。Liu 等^[14]研究也表明,miRNA 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记物。本研究中,血浆 miRNA-155 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 miRNA-155 可独立作为宫颈癌早期诊断的分子标记物。Chen 等^[15]研究认为,miRNA 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。Wang 等^[16]研究也发现,miR-155 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记物。另有研究表明,血浆 miR-155 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记物^[17]。由此可见,血浆 miR-155 测定提供了一种无创的宫颈癌检测/辅助诊断方法,在未来有较好的应用前景。

综上所述,血浆 miRNA-155 在 HPV 阳性宫颈癌患者中异常高表达,与 SCCA 和 CA125 传统肿瘤标记物相比,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 鉴别诊断的生物学标记物。但本研究为单中心的临床研究,其结果可能存在一定的偏差,尚需多中心、大样本的前瞻性研究来进一步验证。

参考文献

- 1 Suh DH, Kim JW, Kang S, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2013 [J]. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25 (3): 236-248.
- 2 Han JG, Jiang YD, Zhang CH, et al. A novel panel of serum miR-21/miR-155/miR-365 as a potential diagnostic biomarker for breast cancer [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2017, 92 (2): 55-66.
- 3 Shikeeva AA, Kekeeva TV, Zavalishina LE, et al. Expression of microRNA let-7a, miR-155, and miR-205 in tumor and tumor-adjacent histologically normal tissue in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Arkh Patol*, 2016, 78 (3): 3-10.
- 4 Xia YF, Pei GH, Wang N, et al. miR-3156-3p is downregulated in HPV-positive cervical cancer and performs as a tumor-suppressive miRNA [J]. *Virology*, 2017, 14 (1): 20.
- 5 Shi L, Zhang L, Wang C, et al. Expression of serum microRNA-378 and its clinical significance in renal cell carcinoma [J]. *Genet Mol Biol*, 2017, 40 (2): 525-529.
- 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 Boro A, Bauer D, Born W, et al. Plasma levels of miRNA-155 as a powerful diagnostic marker for dedifferentiated liposarcoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6 (2): 544-552.
- 8 Hou Y, Wang J, Wang X, et al. Appraising MicroRNA-155 as a Noninvasive Diagnostic Biomarker for Cancer Detection: A Meta-Analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (2): e2450.
- 9 Petrovic N, Kolakovic A, Stankovic A, et al. MiR-155 expression level changes might be associated with initial phases of breast cancer pathogenesis and lymph-node metastasis [J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16 (3): 385-394.
- 10 Gocze K, Gombos K, Juhasz K, et al. Unique microRNA expression profiles in cervical cancer [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33 (6): 2561-2567.
- 11 Fang H, Shuang D, Yi Z, et al. Up-regulated microRNA-155 expression is associated with poor prognosis in cervical cancer patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 64-69.
- 12 Lao G, Liu P, Wu Q, et al. Mir-155 promotes cervical cancer cell proliferation through suppression of its target gene LKB1 [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35 (12): 11933-11938.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Chen J, Yao D, Li Y, et al. Serum microRNA expression levels can predict lymph node metastasis in patients with early-stage cervical squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32 (3): 557-567.
- 16 Wang X, Wang HK, McCoy JP, et al. Oncogenic HPV infection interrupts the expression of tumor-suppressive miR-34a through viral oncoprotein E6 [J]. *RNA*, 2009, 15 (4): 637-647.
- 17 Lv ZC, Fan YS, Chen HB, et al. Investigation of microRNA-155 as a serum diagnostic and prognostic biomarker for colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36 (3): 1619-1625.