

引用本文:高荣理,陈兴壮,李强,等.宫颈癌病人血清微小RNA-145表达及与人乳头瘤病毒16型感染的关系[J].安徽医药,2021,25(3):541-545.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.027.

◇临床医学◇



宫颈癌病人血清微小RNA-145表达 及与人乳头瘤病毒16型感染的关系

高荣理,陈兴壮,李强,王丽娟

作者单位:三亚市中医院检验科,海南 三亚 572000

摘要: **目的** 探究宫颈癌病人血清微小RNA-145(miR-145)与人乳头瘤病毒16型(HPV16)感染相关性。**方法** 选取2015年5月至2019年5月三亚市中医院收治的宫颈癌病人83例,另选取同期在该院体检显示健康者83例为对照组。采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测所有入组者血清miR-145表达水平,采用多重PCR技术检测宫颈脱落细胞人乳头瘤病毒16型E6蛋白(HPV16 E6)DNA表达水平,采用logistic回归模型进行危险因素分析,采用Pearson法进行相关性分析,采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)进行miR-145诊断价值分析。**结果** 宫颈癌组病人流产次数>1比例、宫颈脱落细胞HPV16阳性率及HPV16 E6 mRNA表达水平显著高于对照组($P < 0.05$)。宫颈癌组血清miR-145水平(0.37 ± 0.11)显著低于对照组(1.02 ± 0.31)($P < 0.05$)。宫颈癌高、中、低分化病人血清miR-145水平分别为(0.42 ± 0.16)、(0.35 ± 0.12)、(0.33 ± 0.08),不同分化程度病人血清miR-145水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。FIGO分期I-II期、III/VI期病人血清miR-145水平分别为(0.45 ± 0.14)及(0.29 ± 0.07),有淋巴结转移及无淋巴结转移病人血清miR-145水平分别为(0.47 ± 0.18)及(0.31 ± 0.08),HPV16阴性及阳性病人血清miR-145水平分别为(0.44 ± 0.15)及(0.32 ± 0.09),FIGO分期III/VI期、有淋巴结转移、HPV16阳性病人血清miR-145水平明显低于FIGO分期I-II期、无淋巴结转移、HPV16阴性病人($P < 0.05$)。宫颈癌病人血清miR-145与宫颈脱落细胞中HPV16 E6 mRNA表达水平呈负相关($r = -0.372, P < 0.05$)。流产次数>1、HPV16阳性、miR-145低表达是影响宫颈癌发生独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 宫颈癌病人血清miR-145水平降低,宫颈脱落细胞HPV16阳性及HPV16 E6 mRNA表达水平升高;miR-145通过与HPV16相互作用,影响宫颈癌发生发展。

关键词: 宫颈肿瘤; 人乳头瘤病毒16; 微RNAs; 人乳头瘤病毒16型E6蛋白(HPV16 E6)mRNA; 相关性

Expression of miR-145 in serum of patients with cervical cancer and its relationship with HPV16 infection

GAO Rongli, CHEN Xingzhuang, LI Qiang, WANG Lijuan

Author Affiliation: Department of Laboratory, Sanya Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sanya, Hainan 572000, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between microRNA-145 (miR-145) and human papillomavirus (HPV) infection in patients with cervical cancer. **Methods** From May 2015 to May 2019, 83 patients with cervical cancer admitted to Sanya Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the research objects, in addition, the healthy persons who were examined in the hospital in the same period were selected as the control group. The expression of miR-145 in serum was detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), and the expression of HPV16 E6 DNA in cervical exfoliated cells was detected by multiplex polymerase chain reaction (Multiplex PCR). Logistic regression model was used to analyze the risk factors. Pearson method was used to analyze the correlation, and ROC curve was used to analyze the diagnostic value of miR-145. **Results** The percentage of patients with abortion times > 1, the positive rate of HPV16 and the expression level of HPV16 E6 mRNA in cervical exfoliated cells in cervical cancer group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The level of serum miR-145 in cervical cancer group (0.37 ± 0.11) was significantly lower than that in control group (1.02 ± 0.31), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum miR-145 in patients with high, medium and low differentiation of cervical cancer were (0.42 ± 0.16), (0.35 ± 0.12) and (0.33 ± 0.08) respectively, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of miR-145 were (0.45 ± 0.14) and (0.29 ± 0.07) in FIGO stage I-II and III / VI patients, respectively. The serum levels of miR-145 in patients with lymph node metastasis and without lymph node metastasis were (0.47 ± 0.18) and (0.31 ± 0.08) respectively. The serum levels of miR-145 in HPV16 negative and positive patients were (0.44 ± 0.15) and (0.32 ± 0.09), respectively. The levels of miR-145 in patients with FIGO stage III - VI, lymph node metastasis and HPV16 positive were significantly lower than those in patients with FIGO stage I - II, no lymph node metastasis and HPV16 negative ($P < 0.05$). The expression of serum miR-145 was negatively correlated with HPV16 E6 mRNA in cervical exfoliated cells ($r = -0.372, P < 0.05$). Abortion frequency > 1, positive HPV16 and miR-145 low expression were independent risk factors

for cervical cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of miR-145 in patients with cervical cancer is lower, the positive of HPV16 and the expression level of HPV16 E6 mRNA in cervical exfoliated cells are higher, and miR-145 affects the development of cervical cancer through interaction with HPV16.

Key words: Uterine cervical neoplasms; Human papillomavirus 16; MicroRNAs; HPV16 E6 mRNA; Correlation

宫颈癌是一种发于子宫颈部的妇科常见恶性肿瘤,多发于40~60岁女性群体,其病死率高居妇科肿瘤第二^[1]。由于病毒感染、生活习惯、性行为、妊娠、分娩、经济条件等影响,我国宫颈癌发病率呈上升趋势^[2]。虽然近年来关于宫颈癌相关研究较多,但病人病死率仍处于较高水平,早期有效诊断有助于提高宫颈癌治疗效果和改善病人预后^[3]。人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)感染与宫颈癌密切相关,经调查研究发现,高危型HPV之一的人乳头瘤病毒16型(HPV16)感染是我国宫颈癌发生的主要影响因素^[4]。Hong等^[5]研究表明,高水平的HPV16载量预示宫颈癌恶性程度加深。有研究发现,随着HPV16阳性率升高,宫颈癌病人的国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期升高、病死率增大^[6]。有研究报道,微小RNA-145(Micro ribonucleic acid-145, miR-145)在非小细胞肺癌细胞系中表达下调,过表达miR-145可能通过抑制上皮间充质转化过程抑制癌细胞迁移和入侵,发挥抑癌作用^[7]。段亚男等^[8]研究报道,肺腺癌病人血清miR-145表达水平明显降低,与TNM分期、病理分级、淋巴结转移等密切相关。由于宫颈癌血清中miR-145与宫颈脱落细胞HPV关系未见报道,本研究通过检测宫颈癌病人血清miR-145表达水平,分析与病人临床病理特征及HPV感染关系,探究其对宫颈癌诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年5月至2019年5月三亚市中医院收治的宫颈癌病人83例,年龄范围为37~78岁,年龄(51.34 ± 16.18)岁。纳入标准:①经病理切片及临床诊断,确诊为宫颈癌。②均为首次患病,且临床及病理资料完整。③入组前未进行放、化疗及药物治疗。④病人及其近亲属同意并签署知情同意书。排除标准:①合并患有其他部位肿瘤。②患有其他生殖系统疾病。③合并患有高血压、糖尿病者。④妊娠期或哺乳期病人。根据FIGO分期系统^[9],将入组病人分为:鳞癌47例,腺癌36例;根据肿瘤直径分为: < 4 cm 34例, ≥ 4 cm 49例;根据分化程度分为:高、中分化40例,低分化43例;根据间质浸润深度分为: $< 1/2$ 45例, $\geq 1/2$ 38例;根据是否发生淋巴结转移分为:无淋巴结转移72例,有淋巴结转移11例。另选取同期在该院体检显示健康者83例为对照组,对照组对本研究知情并签署知

情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 主要仪器和试剂 实时荧光定量PCR(Quantitative Real-time Polymerase Chain Reaction, qRT-PCR)仪(型号7900,美国Applied Biosystems公司)、普通PCR仪(型号GT9612,无锡百泰克生物技术有限公司)、电泳仪(型号1658001,美国伯乐公司)、qRT-PCR试剂盒(批号RR820A,宝日医生物技术有限公司)、多重PCR试剂盒(批号N555-KIT,美国Amresco公司)、RNA提取试剂盒(批号R1200-100,北京索莱宝科技有限公司)、DNA提取试剂盒(批号D3892-02,美国Omega公司)。

1.3 方法

1.3.1 样本采集 所有入组者于入院时清晨(7:00—9:00)空腹采集外周静脉血5 mL,4℃、3 000 r/min条件下离心20 min后收集上清液,分装于无菌EP管中,保存于-80℃超低温冰箱备用。

所有入组者于宫颈脱落细胞检查时,使用宫颈刷采集宫颈脱落细胞,置于pH 7.0的PBS缓冲液中静置后,在4℃、3 000 r/min条件下离心20 min富集细胞,保存于-80℃超低温冰箱备用。

1.3.2 miR-145、人乳头瘤病毒16型E6蛋白(HPV16 E6)mRNA表达水平检测 采用qRT-PCR检测所有入组者血清miR-145及宫颈脱落细胞HPV16 E6 mRNA表达水平。使用RNA提取试剂盒(Trizol法)提取总RNA,使用反转录试剂盒进行反转录,所得互补DNA(cDNA)用于qRT-PCR实验。qRT-PCR反应体系(20 μ L)如下:cDNA 2 μ L,正、反向引物各0.8 μ L,反应混合物(Mix) 10 μ L,荧光基团(ROX)0.4 μ L,无酶水6.0 μ L。具体反应步骤如下:95℃、36 s,1循环;95℃、5 s;62℃、34 s,40循环。每个样本重复3次,用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算血清miR-145和宫颈脱落细胞HPV16 E6 mRNA表达水平。qRT-PCR实验所用引物如表1所示。

1.3.3 HPV16感染水平检测 采用多重PCR技术检测HPV16 E6 DNA表达水平。使用DNA提取试剂盒和PCR试剂盒提取宫颈脱落细胞DNA并进行PCR实验,所得产物进行凝胶电泳成像。若HPV16 E6 DNA为阳性则判定HPV16为阳性。

1.4 统计学方法 用SPSS 19.0软件对本文中数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,多组数据比较采用单因素方差分

表1 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-145	AGGCTAACTGAATCCATTGG	GAGCAGGATGCCTACGTATT
HPV16 E6	CCTGCCGTAGCCTAGTGCAC	TTGCTTCAGGCATATTACAC
U6	AGTACCTAACGTACAGCGAA	GGACGTTACGGATTAGCTTG
β -actin	AGGCGTAGAAGATACCGACC	GAAGTACCGCCTAGCCACAC

注:HPV16 E6为人乳头瘤病毒16型E6蛋白,U6为内参基因序列, β -actin为 β -肌动蛋白。

析,方差分析有统计学意义者再进一步采用LSD- t 检验;计数资料用例(%)表示,用 χ^2 检验。采用Pearson法进行相关性分析,采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)进行miR-145诊断价值分析。采用logistic回归模型进行危险因素分析,按照向前逐步回归法筛选自变量,行LR检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料对比 两组年龄、已婚比例、怀孕次数 > 2 比例、绝经比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。宫颈癌组病人流产次数 > 1 比例显著高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组血清miR-145及宫颈脱落细胞HPV16感染水平比较 宫颈癌组血清miR-145水平显著低于对照组($P < 0.05$),宫颈脱落细胞HPV16阳性率及HPV16 E6 mRNA表达水平明显高于对照组($P < 0.05$),见表3。

表3 健康体检者与宫颈癌血清miR-145水平及人乳头瘤病毒16型(HPV16)感染水平比较

组别	例数	血清miR-145/ $\bar{x} \pm s$	HPV16阳性率/例(%)	HPV16 E6 mRNA/ $\bar{x} \pm s$
对照组	83	1.02 $\pm$ 0.31	10(12.05)	1.03 $\pm$ 0.33
宫颈癌组	83	0.37 $\pm$ 0.11	68(81.92)	5.28 $\pm$ 1.69
$t(\chi^2)$ 值		18.003	(78.574)	22.486
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:HPV16为人乳头瘤病毒16型,HPV16 E6为人乳头瘤病毒16型E6蛋白。

2.3 血清miR-145水平与宫颈癌病人临床病理特征关系 年龄、病理类型、肿瘤直径、间质浸润深度与病人血清miR-145水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同分化程度病人血清miR-145水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。FIGO分期Ⅲ/Ⅵ期、有淋巴结转移、HPV16阳性病人血清miR-145水平明显低于FIGO分期Ⅰ/Ⅱ期、无淋巴结转移、

HPV16阴性病人($P < 0.05$)。见表4。

表4 宫颈癌83例血清miR-145水平与临床病理特征关系/

		$\bar{x} \pm s$		
临床病理特征	例数	miR-145	$t(F)$ 值	P 值
年龄			1.242	0.218
< 51岁	32	0.38 $\pm$ 0.13		
≥ 51 岁	51	0.35 $\pm$ 0.09		
病理类型			1.452	0.150
鳞癌	47	0.36 $\pm$ 0.12		
腺癌	36	0.40 $\pm$ 0.13		
肿瘤直径			1.554	0.124
< 4 cm	34	0.39 $\pm$ 0.15		
≥ 4 cm	49	0.34 $\pm$ 0.14		
分化程度			(4.113)	0.019
高	18	0.42 $\pm$ 0.16		
中	22	0.35 $\pm$ 0.12		
低	43	0.33 $\pm$ 0.08		
间质浸润深度			1.903	0.061
< 1/2	45	0.41 $\pm$ 0.16		
$\geq 1/2$	38	0.35 $\pm$ 0.12		
FIGO分期			3.706	< 0.001
Ⅰ~Ⅱ	72	0.45 $\pm$ 0.14		
Ⅲ~Ⅵ	11	0.29 $\pm$ 0.07		
淋巴结转移			2.893	0.005
无	72	0.47 $\pm$ 0.18		
有	11	0.31 $\pm$ 0.08		
HPV16			2.974	0.004
阴性	68	0.44 $\pm$ 0.15		
阳性	15	0.32 $\pm$ 0.09		

注:FIGO为国际妇产科联合会,HPV16为人乳头瘤病毒16型。

2.4 宫颈癌病人血清miR-145与HPV16 E6 mRNA表达水平相关性 如图1所示,宫颈癌病人血清miR-145与宫颈脱落细胞中HPV16 E6 mRNA表达水平呈负相关($r = -0.372, P = 0.001$)。

2.5 影响宫颈癌发生危险因素分析 以年龄、绝经、怀孕次数、流产次数、HPV16水平、miR-145水平

表2 健康体检者与宫颈癌一般资料对比

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	已婚/例(%)	怀孕次数 > 2 /例(%)	流产次数 > 1 /例(%)	绝经/例(%)
对照组	83	50.73 $\pm$ 15.05	57(68.67)	32(38.55)	20(24.10)	46(51.81)
宫颈癌组	83	51.34 $\pm$ 16.18	59(71.08)	45(54.22)	41(49.40)	42(50.60)
$t(\chi^2)$ 值		0.251	(0.029)	(3.488)	(10.367)	(0.218)
P 值		0.802	0.866	0.062	0.001	0.641

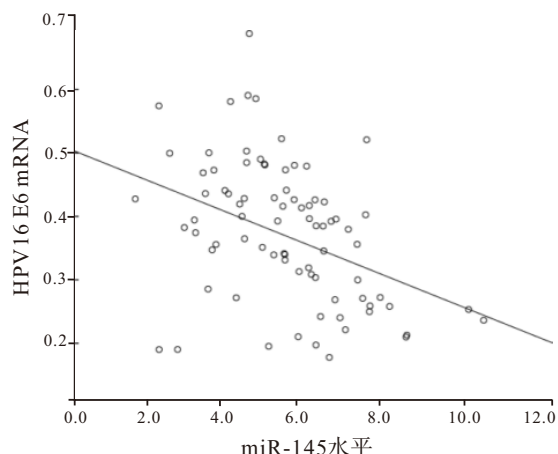


图1 宫颈癌83例miR-145与人乳头瘤病毒16型E6蛋白(HPV16 E6)mRNA表达水平相关性

为自变量,以宫颈癌是否发生为因变量建立非条件 logistic 回归模型,赋值 1=发生,0=未发生,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 51 、绝经、怀孕次数 > 2 与宫颈癌发生无关($P > 0.05$)。流产次数 > 1 、HPV16 阳性、miR-145 低表达是影响宫颈癌发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 miR-145 对宫颈癌诊断价值 ROC 曲线分析显示,miR-145 预测宫颈癌发生的曲线下面积为 0.887,灵敏度为 85.50%,特异度为 86.70%,见图 2。

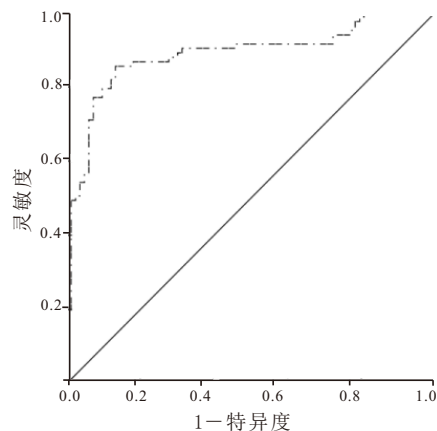


图2 miR-145 对宫颈癌 83 例诊断效能

3 讨论

宫颈癌病人早期无明显症状,可能出现轻微阴道出血、阴道排液和性交痛等,只能通过临床检测

诊出。但多数病人由于筛查不及时而使病情进展至中晚期,主要症状有不规则阴道出血、排液、下肢肿痛,引起其他器官病变如尿毒症等,生存率极低。早期诊断可使病人进行及时有效治疗,提高生存率和生活质量^[3]。有研究报道,吸烟、被动吸烟、人工流产次数增加、过早生育等因素可能增加宫颈癌发生风险^[10]。本研究结果显示,宫颈癌组病人流产次数 > 1 比例显著高于对照组,提示流产次数增加可能影响宫颈癌发生。

HPV 是一种环状 DNA 病毒,有 8 个开放阅读框,包括编码区和非编码区。HPV 与多种人类生殖系统感染类疾病有关^[11]。HPV16 属于高危型 HPV,参与宫颈炎、子宫肌瘤、宫颈癌等疾病进展。有研究表明,宫颈脱落细胞中 HPV16 检出率随病变程度提高而升高^[12]。本研究结果显示,宫颈癌病人宫颈脱落细胞 HPV16 阳性率明显高于对照组,提示 HPV16 可能与宫颈癌发生有关。Baedyananda 等^[13]研究报道,HPV16 靶蛋白 E1 在宫颈癌组织中表达水平升高,与疾病进展密切相关,可能作为宫颈癌预后标志物。有研究证实,HPV E6 在人宫颈角化细胞致癌转化过程中发挥重要作用^[14]。本研究结果显示,宫颈癌病人宫颈脱落细胞 HPV16 E6 mRNA 表达水平明显高于对照组,提示 HPV16 可能通过影响癌细胞增殖,影响宫颈癌发展。

微小 RNA 是一类具有调控功能的短链非编码 RNA,与疾病进展有关。Zhong 等^[15]研究发现,miR-1225 在胰腺癌细胞中表达下调,miR-1225 过表达增加了胰腺癌细胞凋亡。Tan 等^[16]研究报道,乳腺癌细胞中 miR-708 表达水平降低,与病人化疗反应和预后不良有关,在癌细胞自我更新和耐药中发挥抑癌作用。提示 miRNA 参与肿瘤发生发展。有研究报道,miR-145 在宫颈癌中表达水平低于正常组织,与 FIGO 分期晚期、淋巴结转移和病人生存率低有关,可能是宫颈癌潜在预后标志物^[17]。本研究结果显示,miR-145 在宫颈癌病人血清中表达水平显著低于对照组,且与肿瘤分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移有关,与 Azizmohammadi 等^[17]研究结果一致,提示 miR-145 可能与宫颈癌发生发展有关。Yin 等^[7]

表 5 宫颈癌发生危险因素的 166 例 logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% 置信区间
年龄 ≥ 51 岁	0.356	0.347	1.054	0.304	1.428	0.723~2.819
绝经	0.463	0.426	1.182	0.277	1.589	0.689~3.662
怀孕次数 > 2	0.387	0.394	0.966	0.326	1.473	0.680~3.188
流产次数 > 1	1.107	0.503	4.840	0.028	3.024	1.128~8.105
HPV16 阳性	1.150	0.422	7.429	0.006	3.159	1.381~7.224
miR-145 低表达	1.187	0.401	8.757	0.003	3.276	1.493~7.189

注:HPV16 为人乳头瘤病毒 16 型。

研究证实,miR-145可能通过抑制转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)蛋白表达,抑制上皮间充质转化,减少非小细胞癌细胞迁移和侵袭,抑制肿瘤形成。提示miR-145可能通过影响TGF- β 诱导的上皮间充质转化,参与宫颈癌进展。

Tao等^[18]研究报道,口咽鳞状细胞癌中TGF- β 可能通过调控HPV16水平,影响癌症发生风险。Liu等在非小细胞肺癌研究中表明,HPV16 E6蛋白在癌细胞中通过上调上皮间充质转化水平,促进癌症发生发展^[19]。本研究发现,HPV16阳性病人血清miR-145水平明显低于HPV16阴性病人,且宫颈癌病人血清miR-145与宫颈脱落细胞HPV16 E6 mRNA表达水平呈正相关,提示miR-145可能通过TGF- β 调控HPV16水平,影响上皮间充质转化过程,促进宫颈癌发生发展。

本研究还发现,流产次数>1、HPV16阳性、miR-145低表达是影响宫颈癌发生独立危险因素,且miR-145预测宫颈癌发生的曲线下面积为0.887,灵敏度为85.50%,特异度为86.70%,诊断价值较高。进一步提示miR-145低表达可能作为早期宫颈癌诊断标志物,为临床诊治宫颈癌提供一定帮助。

综上所述,与对照组相比,宫颈癌组血清miR-145水平显著降低,宫颈脱落细胞HPV16阳性率及HPV16 E6 mRNA表达水平显著升高,miR-145可能与HPV16相互作用,共同影响宫颈癌发生发展。但由于本研究样本量较少,研究较为基础,具体机制尚需进行大量实验进一步验证。

参考文献

- [1] 张冬娟. 局部晚期宫颈癌的放射治疗进展[J]. 重庆医学, 2017, 46(22): 3147-3150.
- [2] 张宁, 刘笑梅. 宫颈人乳头瘤病毒持续性感染的临床研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2018, 41(4): 348-353.
- [3] 刘萍. 中国大陆13年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-45.
- [4] 王静, 王涛, 宋洁, 等. 谷胱甘肽硫转移酶M1多态性及HPV16感染与宫颈癌的关系[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1606-1608.
- [5] HONG D, LIU J, HU Y, et al. Viral E6 is overexpressed via high viral load in invasive cervical cancer with episomal HPV16[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 136-136.
- [6] HANG D, JIA M, MA H, et al. Independent prognostic role of human papillomavirus genotype in cervical cancer[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 391.
- [7] YIN Q, YANG H, ZHU D, et al. miR-145 and miR-497 suppress TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer by targeting MTDH[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18(1): 105.
- [8] 段亚男, 胡智慧, 董英辉, 等. miR-145和CTGF在肺腺癌中的表达关系及意义[J]. 现代医学, 2019, 47(3): 299-304.
- [9] 吴小华. 宫颈癌的新分期与临床意义[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(6): 406-407.
- [10] 王东营, 张琨, 许天敏. 宫颈癌患病危险因素及一级预防[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(11): 1827-1830.
- [11] 单玮, 张涛, 张铁军, 等. 我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(1): 89-93.
- [12] 樊石磊, 丁玲, 任志英, 等. 细胞外信号调节激酶1/2表达与HPV16感染及其交互效应在子宫颈癌变中的作用[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(1): 96-101.
- [13] BAEDYANANDA F, CHAIWONGKOT A, BHATTARAKOSOL P. Elevated HPV16 E1 expression is associated with cervical cancer progression[J]. Intervirology, 2017, 60(5): 171-180.
- [14] YOSHIMATSU Y, NAKAHARA T, TANAKA K, et al. Roles of the PDZ-binding motif of HPV 16 E6 protein in oncogenic transformation of human cervical keratinocytes[J]. Cancer Sci, 2017, 108(7): 1303-1309.
- [15] ZHONG R, LI S, FANG K, et al. MicroRNA-1225 inhibit apoptosis of pancreatic cancer cells via targeting JAK1[J]. Cell Cycle, 2019, 18(9): 990-1000.
- [16] TAN W, TANG H, JIANG X, et al. Metformin mediates induction of miR-708 to inhibit self-renewal and chemoresistance of breast cancer stem cells through targeting CD47[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(9): 5994-6004.
- [17] AZIZMOHAMMADI S, SAFARI A, AZIZMOHAMMADI S, et al. Molecular identification of miR-145 and miR-9 expression level as prognostic biomarkers for early-stage cervical cancer detection[J]. QJM, 2017, 110(1): 11-15.
- [18] TAO Y, STURGIS EM, HUANG Z, et al. A TGF- β 1 genetic variant at the miRNA187 binding site significantly modifies risk of HPV16-associated oropharyngeal cancer[J]. Int J Cancer, 2018, 143(6): 1327-1334.
- [19] LIU J, HUANG B, XIU Z, et al. PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway mediates HPV-16 oncoprotein-induced expression of EMT-related transcription factors in non-small cell lung cancer cells[J]. J Cancer, 2018, 9(19): 3456-3466.

(收稿日期:2019-11-08,修回日期:2019-11-24)