

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.05.004

HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后血清 miR-222、miR-362 对其 HR-HPV 感染转归的预测价值*

李俊, 曹作增[△]

上海健康医学院附属崇明医院妇科, 上海 202150

摘要:目的 探讨高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后血清微小 RNA(miR)-222、miR-362 对 HR-HPV 感染转归的预测价值。方法 选取 2020 年 5 月至 2023 年 5 月在该院进行手术治疗的 204 例 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者作为研究对象,根据术后 6 个月检查 HR-HPV 感染是否转阴分为未转阴组和转阴组。采用实时荧光定量反转录聚合酶链反应检测血清 miR-222、miR-362 水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-222、miR-362 对 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的影响因素。结果 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后血清 miR-222 水平明显低于术前,miR-362 水平明显高于术前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。未转阴组血清 miR-222 水平明显高于转阴组,miR-362 水平明显低于转阴组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-222、miR-362 联合检测预测 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的曲线下面积(AUC)明显大于二者单独检测的 AUC,差异均有统计学意义($Z = 3.178, 2.675, P = 0.002, 0.008$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,miR-222、miR-362 均为 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的影响因素($P < 0.05$)。结论 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后血清 miR-222、miR-362 水平与 HR-HPV 感染转归均有关,二者联合检测能够提高对 HR-HPV 感染转归的预测价值。

关键词:高危型人乳头瘤病毒; 宫颈上皮内瘤变; 微小 RNA-222; 微小 RNA-362; 转归

中图分类号:R711.74;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)05-0591-05

Predictive value of postoperative serum miR-222 and miR-362 in patients with HR-HPV infection combined with cervical intraepithelial neoplasia for the outcome of HR-HPV infection*

LI Jun, CAO Zuozeng[△]

Department of Obstetrics and Gynecology, Chongming Hospital Affiliated to Shanghai University of Health Sciences, Shanghai 202150

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum microRNA (miR)-222 and miR-362 in patients with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection combined with cervical intraepithelial neoplasia after surgery for HR-HPV infection outcome. **Methods** A total of 204 patients with HR-HPV infection combined with cervical intraepithelial neoplasia who underwent surgical treatment in this hospital from May 2020 to May 2023 were selected as the research objects. According to whether HR-HPV infection turned negative at 6 months after operation, they were divided into non-negative conversion group and negative conversion group. The serum levels of miR-222 and miR-362 were detected by real-time fluorescent quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum miR-222 and miR-362 for the outcome of HR-HPV infection in patients with HR-HPV infection combined with cervical intraepithelial neoplasia after surgery. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of HR-HPV infection outcome in patients with HR-HPV infection combined with cervical intraepithelial neoplasia after surgery. **Results** The level of serum miR-222 in patients with HR-HPV cervical intraepithelial neoplasia after surgery was significantly lower than that before surgery, and the level of miR-362 was significantly higher than that before surgery, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of serum miR-222 in the non-negative conversion group was significantly higher than that in the negative conversion group, and the level of miR-362 was significantly lower than that in the negative conversion group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$).

* 基金项目:上海市崇明区可持续发展科技创新行动计划项目(CKY2022-19)。

作者简介:李俊,男,主治医师,主要从事妇科肿瘤方面的研究。△ 通信作者,E-mail:andyczz1984@163.com。

ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of combined detection of serum miR-222 and miR-362 in predicting the outcome of HR-HPV infection was significantly larger than that of single detection of serum miR-222 and miR-362, and the differences were statistically significant ($Z = 3.178, 2.675, P = 0.002, 0.008$). Multivariate Logistic regression analysis showed that miR-222 and miR-362 were both influencing factors for the outcome of HR-HPV infection in patients with HR-HPV infection combined with cervical intraepithelial neoplasia after surgery ($P < 0.05$). **Conclusion** The postoperative serum levels of miR-222 and miR-362 in patients with HR-HPV infection combined with cervical intraepithelial neoplasia are related to the outcome of HR-HPV infection, and the combined detection of the two can improve the predictive value for the outcome of HR-HPV.

Key words: high-risk human papillomavirus; cervical intraepithelial neoplasia; microRNA-222; microRNA-362; outcome

人乳头瘤病毒(HPV)是一种较小的、无包膜的、双链的、环形的脱氧核糖核酸病毒^[1]。大多数 HPV 感染是短暂的,在首次发现后 24~48 个月内被免疫系统自发清除^[2-3]。然而,一些高危型 HPV(HR-HPV)持续感染可以整合到宿主基因组中,导致基因结构和功能发生变化,造成癌变^[4]。99%的宫颈癌是由持续感染 HR-HPV 引起的,严重威胁患者健康^[5]。对 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者常用宫颈冷刀锥切术、宫颈环形电切术、微波及激光等方式治疗,但术后可能与自身免疫有关而导致 HR-HPV 感染未转阴^[6]。若 HR-HPV 感染持续未转阴会严重增加宫颈上皮内瘤变甚至发生宫颈癌的风险,目前仍缺乏预测 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转阴的有关生物学指标^[7]。因此,寻找相关的生物学指标对 HR-HPV 感染转阴的评估有重要价值。微小 RNA(miRNA)失调与多种人类恶性肿瘤有关,如乳腺癌、肺癌、结肠癌和宫颈癌^[8], miR-222 的致癌作用已在上述几种类型的人类恶性肿瘤中得到证实,尤其是乳腺癌^[9]。miR-222 水平在多囊性卵巢综合征患者的血清和组织中均明显升高,表明其与多囊卵巢综合征病因密切相关^[10]。miR-362-3p 已被证明可以通过各种机制抑制结直肠癌、神经胶质瘤、卵巢癌和宫颈腺癌的细胞增殖和侵袭^[11]。miR-362-3p 在肾细胞癌中起抑癌基因的作用,也可能作为治疗肾细胞癌的潜在分子靶点^[12]。目前关于血清 miR-222、miR-362 水平与 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 转归关系的相关研究很少见。因此,本研究对血清 miR-222、miR-362 水平进行分析,旨在为预测 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 转归提供新的数据支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 5 月至 2023 年 5 月在本院进行手术治疗的 204 例 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者作为研究对象,其中宫颈上皮内瘤变^[13] I 级 58 例, II 级 94 例, III 级 52 例;年龄 33~45 岁,平均(38.26±4.09)岁;平均体质量指数(BMI)为(21.29±2.22)kg/m²。纳入标准:(1)符合《宫颈癌及

癌前病变规范化诊疗指南(试行)》^[14]中有关 HR-HPV 感染及宫颈上皮内瘤变相关诊断标准;(2)年龄 33~45 岁。排除标准:(1)恶性肿瘤患者;(2)其他传染性疾病患者;(3)既往有宫颈手术的患者;(4)免疫性疾病患者;(5)妊娠期患者。根据 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 6 个月检查 HR-HPV 感染是否转阴分为未转阴组(58 例)和转阴组(146 例)。未转阴组年龄 33~45 岁,平均(38.30±4.12)岁;平均 BMI 为(21.30±2.20)kg/m²;产次 47 次;宫颈上皮内瘤变分级: I 级 10 例, II 级 30 例, III 级 18 例。转阴组年龄 33~45 岁,平均(38.25±4.08)岁;平均 BMI 为(21.28±2.23)kg/m²;产次 111 次;宫颈上皮内瘤变分级: I 级 48 例, II 级 64 例, III 级 34 例。未转阴组和转阴组年龄、BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2019-0125)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有研究对象的手术方式、HR-HPV 感染种类、既往病史(冠心病、高脂血症、糖尿病、高血压)、宫颈癌家族史、绝经情况、HR-HPV 感染分型。

1.2.2 血清 miR-222、miR-362 水平检测 采集所有研究对象术前 1 d 及术后 24 h 内空腹静脉血 10 mL,以 4 500 r/min 离心 15 min,离心半径 10 cm,取上清液置于-80 °C 冰箱保存待检。采用 Trizol 试剂(货号:15596018,购于深圳子科生物科技有限公司)提取血清总 RNA,反转录为互补 DNA 后采用实时荧光定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)对 miR-222、miR-362 采用反转录试剂盒(货号:AG11711,购于艾科瑞生物科技有限公司)进行扩增。反应条件为:96 °C 30 s;95 °C 8 s;56 °C 40 s,72 °C 30 s,45 个循环。反应体系为 20 μL:cDNA 1 μL,正、反向引物各 1 μL,miDETECT A Track miRNA qRT-PCR Starter Kit(货号:C10712-1,购于锐博生物科技有限公司)10 μL,ddH₂O 7 μL。以 U6 作为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-222、miR-362 水平。引物构建由武汉金凯瑞生物工程有限公司完成;qRT-PCR 仪(型号:

05815916001)购于广州翔博生物科技有限公司。引物序列见表 1。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试

者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-222、miR-362 对 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 qRT-PCR 引物序列

引物名称	正向(5'-3')	反向(5'-3')
miR-222	GTACCTAGCGCATGCGACTAGCTAG	CTACCTGATCATCTATCTACTA
miR-362	GCCGAAACACACCTATTCAAG	TATGGTTTTGACGACTGTGTGAT
U6	ATTGGAACGATACAGAGAAGATT	GGAACGCTTCACGAATTTG

2 结 果

2.1 未转阴组和转阴组临床资料比较 未转阴组和转阴组手术方式、HR-HPV 感染种类、既往病史、宫

颈癌家族史、绝经情况、HR-HPV 分型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 未转阴组和转阴组临床资料比较[n(%)]

组别	n	手术方式				HR-HPV 感染种类		
		宫颈环形电切术	宫颈冷刀锥切术	微波	激光	1 种	2 种	≥3 种
未转阴组	58	17(29.31)	26(44.83)	5(8.62)	10(17.24)	34(58.62)	19(32.76)	5(8.62)
转阴组	146	44(30.14)	65(44.52)	12(8.22)	25(17.12)	80(54.80)	45(30.82)	21(14.38)
χ^2		0.019				1.240		
<i>P</i>		0.999				0.538		

组别	n	既往病史				宫颈癌家族史		绝经情况	
		冠心病	高脂血症	糖尿病	高血压	有	无	是	否
未转阴组	58	3(5.17)	10(17.24)	3(5.17)	4(6.90)	10(17.24)	48(82.76)	18(31.03)	40(68.97)
转阴组	146	8(5.48)	24(16.44)	7(4.79)	11(7.53)	16(10.96)	130(89.04)	30(20.55)	116(79.45)
χ^2		0.066	0.019	0.061	0.020	1.473		2.537	
<i>P</i>		0.798	0.890	0.805	0.889	0.225		0.111	

组别	n	HR-HPV 分型						
		16 型	18 型	31 型	33 型	35 型	52 型	多重亚型
未转阴组	58	20(34.48)	18(31.03)	4(6.90)	4(6.90)	3(5.17)	2(3.45)	7(12.07)
转阴组	146	51(34.93)	46(31.51)	10(6.85)	11(7.54)	7(4.79)	6(4.11)	15(10.27)
χ^2		0.211						
<i>P</i>		>0.999						

2.2 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术前、术后血清 miR-222、miR-362 水平比较 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后血清 miR-222 水平明显低于术前,miR-362 水平明显高于术前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术前、术后血清 miR-222、miR-362 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	n	miR-222	miR-362
术前	204	1.15 ± 0.18	0.85 ± 0.12
术后	204	1.06 ± 0.16	0.97 ± 0.15
<i>t</i>		13.745	-22.520
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 未转阴组和转阴组血清 miR-222、miR-362 水平比较 未转阴组血清 miR-222 水平明显高于转阴组,miR-362 水平明显低于转阴组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 未转阴组和转阴组血清 miR-222、miR-362 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-222	miR-362
未转阴组	58	1.20 ± 0.20	0.84 ± 0.14
转阴组	146	1.01 ± 0.14	1.02 ± 0.15
<i>t</i>		7.687	-7.876
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 血清 miR-222、miR-362 对 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的预测价值 以转阴组作为阴性样本,未转阴组作为阳性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 miR-222、miR-362 单独检测预测 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的曲线下面积

(AUC)分别为 0.788、0.813,二者联合检测预测 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的 AUC 为 0.879,血清 miR-222、miR-362 联合检测预测 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的 AUC 明显大于二者单独检测的 AUC,差异均有统计学意义($Z = 3.178、2.675, P = 0.002、0.008$)。见图 1、表 5。

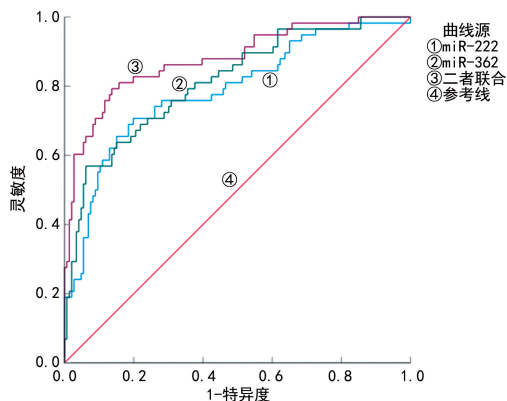


图 1 血清 miR-222、miR-362 预测 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的 ROC 曲线

表 5 血清 miR-222、miR-362 对 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度	特异度	约登指数	P
miR-222	1.119	0.788(0.725~0.842)	70.7	87.1	0.578	<0.001
miR-362	0.877	0.813(0.752~0.864)	56.9	93.8	0.507	<0.001
二者联合	—	0.879(0.826~0.920)	79.3	85.3	0.646	<0.001

注:—表示无数据。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的影响因素 以 HR-HPV 感染转归(转阴=0,未转阴=1)作为因变量,以血清 miR-222 ($\geq 1.119 = 1, < 1.119 = 0$)、miR-362 ($< 0.877 = 1, \geq 0.877 = 0$)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 miR-222、miR-362 均为 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的影响因素($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 多因素 Logistic 回归分析 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
miR-222	0.397	0.108	13.496	<0.001	1.487(1.203~1.838)
miR-362	-1.008	0.254	15.745	<0.001	0.365(0.222~0.600)

3 讨论

HR-HPV 主要包括 HPV16 型、18 型、31 型、33 型、35 型、39 型、45 型、51 型、52 型、56 型、58 型、59 型、66 型和 68 型,是宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的明确影响因素,99.7%的宫颈癌是由持续性 HR-HPV 感染引起的^[15-16]。尽管 HR-HPV 感染在世界各地的女

性中都显示出很高的患病率,但大多数感染是短暂的^[17]。HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者经过手术治疗会有明显好转,但部分患者仍未转阴^[4]。因此,寻找与 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归相关的生物学指标有重要临床价值。

miRNA 是由大约 22 个核苷酸组成的小型非编码 RNA,通过不同的信号通路调节基因表达,miRNA 在调节各种肿瘤细胞迁移、侵袭、增殖和分化方面均有特殊功能^[7]。miR-222 通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂发挥其致癌能力^[18]。miR-222 通过靶向 p27 诱导细胞生长和细胞周期进程,已在许多类型的癌症中观察到 miR-222 呈过表达^[9]。miR-222 过表达通过增强蛋白激酶 B 信号传导在肝细胞癌中具有促进细胞迁移的优势^[19]。在胶质母细胞瘤中 miR-222 过表达通过靶向蛋白酪氨酸磷酸酶增加侵袭潜力^[20]。在 HR-HPV 感染者宫颈脱落细胞中 miR-222 水平明显升高,miR-222 为 HR-HPV 感染的影响因素^[21]。本研究结果显示,HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后血清 miR-222 水平明显低于术前,未转阴组血清 miR-222 水平明显高于转阴组,表明 miR-222 水平与 HR-HPV 感染转归有关。推测原因为 miR-222 在 HR-HPV 感染转归过程中与多种细胞信号通路相关,调控细胞周期、细胞凋亡及增殖,以及间充质转化,促进 HR-HPV 感染转归^[9]。本文中多因素 Logistic 回归分析结果显示,miR-222 是 HR-HPV 感染转归的影响因素,进一步表明监测 miR-222 水平的变化对术后 HR-HPV 感染转归有重要意义。

miR-362 已被证实参与各种生物过程的调节,包括细胞分化、细胞凋亡、细胞增殖、动脉粥样硬化、炎症反应和肿瘤的发生。有研究发现,miR-362 在几种类型的癌症中充当肿瘤抑制因子,miR-362 直接下调 E2F 转录因子 1、上游刺激因子 2 和蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 1 的表达,并导致结肠癌细胞周期破坏^[22]。miR-362 还可以通过降低乳腺癌抗雌性激素耐药蛋白相关底物的表达抑制乳腺癌的发展^[23]。有研究发现,miR-362 水平在宫颈癌中下调,并且作为肿瘤抑制因子发挥作用^[24]。miR-362-3p 具有卵巢癌抑制作用,miR-362-3p 通过直接结合靶基因纤溶酶原激活物抑制剂 RNA 结合蛋白 1 抑制卵巢癌的发生和发展,表明 miR-362-3p 可能作为卵巢癌的潜在治疗靶点^[25]。有研究表明,HR-HPV 阳性的宫颈癌组织中 miR-362 水平明显低于 HR-HPV 阴性的宫颈癌组织^[26]。本研究结果显示,HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后血清 miR-362 水平明显高于术前,未转阴组血清 miR-362 水平明显低于转阴组,提示 HR-HPV 感染能够造成 miR-362 水平降低,参与患者 HR-HPV 感染转阴的过程,与赵虹等^[26]研究结果类似,miR-362 与 Nemo 样蛋白激酶参与一定的分子

机制或调控通路,进一步密切参与 HR-HPV 感染的过程。本文中多因素 Logistic 回归分析结果显示, miR-362 是 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的影响因素,提示 miR-362 低表达对 HR-HPV 感染具有促进作用。

本研究结果显示,miR-222、miR-362 水平在 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的预测中表现出不同的应用价值,血清 miR-222、miR-362 联合检测预测 HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后 HR-HPV 感染转归的 AUC 明显大于二者单独检测,表明二者联合检测能够提高对 HR-HPV 感染转归的预测价值,监测血清 miR-222、miR-362 水平可尽快了解 HR-HPV 感染的转归状况。

综上所述,HR-HPV 感染合并宫颈上皮内瘤变患者术后血清 miR-222、miR-362 水平与其 HR-HPV 感染转归均有关,二者联合检测能够提高对 HR-HPV 感染转归的预测价值。但本研究样本量有限,转归的随访时间较短,后续将扩大样本量及延长研究时间进一步深入探讨。

参考文献

[1] 邹恋. 人乳头状瘤病毒-脱氧核糖核酸检测(HPV-DNA)和宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)在宫颈癌筛查中的应用效果评价[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(3): 61-62.

[2] 严璐媛, 王乐丹. 阴道微环境因子对高危型 HPV 感染者 24 个月后转归的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(11): 2587-2592.

[3] 刘晓丽, 毕颖, 王绍海, 等. HR-HPV 宫颈上皮内瘤变术后 miR-145、miR-135a-5p、miR-365 的表达与 HR-HPV 转归的关系及预测价值[J]. 南昌大学学报(医学版), 2022, 67(4): 47-52.

[4] 陈丽华, 董滨华, 孙蓬明. 人乳头瘤病毒 E2 基因与 E6 基因比值与宫颈病变的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(5): 476-478.

[5] 冯晓霞, 谢林森, 张婷. HR-HPV 感染对宫颈癌患者阴道菌群、微量元素、Th17/Treg 细胞及相关细胞因子的影响[J]. 中国卫生工程学, 2022, 21(6): 1044-1046.

[6] 冯吉. 宫颈环形电切术与冷刀宫颈锥切术治疗高级别宫颈上皮内瘤变患者的效果比较[J]. 中国民康医学, 2021, 33(24): 147-149.

[7] 石磊. 宫颈上皮内瘤变组织微生物多样性分析及中医药对其的防治作用[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[8] 贾西云, 张自森. miRNA-22 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 河南医学研究, 2022, 31(10): 1913-1917.

[9] CHEN W X, HU Q, QIU M T, et al. miR-221/222: promising biomarkers for breast cancer [J]. Tumour Biol, 2013, 34(3): 1361-1370.

[10] 林燕玲, 王瑛, 黄颖, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 miR-143-3p、miR-222-3p 及抗苗勒管激素水平检测及其临床价值[J]. 中华全科医学, 2022, 20(11): 1881-1883.

[11] LI C, YANG Y, WANG H M, et al. miR-362-3p suppresses ovarian cancer by inhibiting LRP8[J]. Transl Oncol, 2022, 15(1): 101284.

[12] 朱翮嘉. miR-362-3p 在肾细胞癌中的抑癌作用及其分子机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.

[13] 韦梦娜, 余艳琴, 徐慧芳, 等. 中国大陆地区不同宫颈病变人群中人乳头瘤病毒感染率及型别分布的系统研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(2): 133-137.

[14] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J]. 慢性病学杂志, 2013, 15(6): 401-410.

[15] YANG A, FARMER E, WU T C, et al. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development[J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 75.

[16] SCARTH J A, PATTERSON M R, MORGAN E L, et al. The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation [J]. J Gen Virol, 2021, 102(3): 001540.

[17] 何珏, 华宇, 徐妍, 等. HR-HPV 持续感染患者中医证候分析及清肝益肾方的干预效果[J]. 西部中医药, 2022, 35(1): 12-16.

[18] YAMASHITA R, SATO M, KAKUMU T, et al. Growth inhibitory effects of miR-221 and miR-222 in non-small cell lung cancer cells[J]. Cancer Med, 2015, 4(4): 551-564.

[19] LIU K, LIU S, ZHANG W, et al. miR-222 regulates sorafenib resistance and enhance tumorigenicity in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Oncol, 2021, 59(6): 100-110.

[20] QUINTAVALLE C, GAROFALO M, ZANCA C, et al. miR-221/222 overexpression in human glioblastoma increases invasiveness by targeting the protein phosphate PTP μ [J]. Oncogene, 2012, 31(7): 858-868.

[21] 李阳芳, 程群仙, 徐灵, 等. 高危型 HPV 感染对宫颈阴道微生态菌群及 miR-222、miR-18a 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(4): 389-393.

[22] WANG A J, WANG J. E2F1-Induced overexpression of long noncoding RNA SBF2-AS1 promotes non-small-Cell lung cancer metastasis through regulating miR-362-3p/GRB2 axis[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(7): 1290-1298.

[23] ZHANG K, WANG Y Y, XU Y, et al. A two-miRNA signature of upregulated miR-185-5p and miR-362-5p as a blood biomarker for breast cancer[J]. Pathol Res Pract, 2021, 222: 153458.

[24] 李景, 吴华珍, 刘继琐. miR-362 靶向 Six1 抑制宫颈癌细胞增殖、迁移的作用机制研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(4): 310-316.

[25] CAO S J, LI N, LIAO X H. miR-362-3p acts as a tumor suppressor by targeting SERBP1 in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 23.

[26] 赵虹, 张芬, 张振东. 宫颈癌中高危型 HPV 感染与 miR-362-3p、Nemo 样激酶表达的相关性研究[J]. 病毒学报, 2021, 37(6): 1363-1369.