

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 21. 012

血清 miR-21、miR-222 对高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌的诊断价值\*

周默含<sup>1</sup>, 李春艳<sup>1</sup>, 王琳辉<sup>2</sup>, 崔 敬<sup>1</sup>, 杜 晴<sup>2</sup>

河北省衡水市第二人民医院:1. 妇科;2. 检验科, 河北衡水 053000

**摘 要:****目的** 探讨血清 miR-21、miR-222 对高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)阳性患者发生宫颈癌(CC)的诊断价值。**方法** 选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月该院收治的 180 例 HR-HPV 阳性 CC 患者作为 CC 组,另选取同期该院收治的 180 例 HR-HPV 阳性宫颈良性病变(宫颈柱状上皮异位、宫颈炎)患者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 2 组血清 miR-21 和 miR-222 水平。采用 Pearson 相关分析 CC 组血清 miR-21、miR-222 水平与人乳头瘤病毒(HPV)载量、活性氧(ROS)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$  水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-21、miR-222 对 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的诊断价值。**结果** CC 组高水平 HPV 载量占比及 ROS、IL-6、IL-1 $\beta$ 、miR-21、miR-222 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示,CC 组血清 miR-21 和 miR-222 水平与 HPV 载量、ROS、IL-6、IL-1 $\beta$  水平均呈正相关( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,高水平 HPV 载量及血清 miR-21 和 miR-222 水平升高是 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的危险因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,二者联合诊断 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的曲线下面积(AUC)大于血清 miR-21 和 miR-222 单独诊断的 AUC( $Z=4.614, 5.952$ , 均  $P<0.001$ )。**结论** HR-HPV 阳性 CC 患者血清 miR-21 和 miR-222 水平均明显升高,且二者联合检测对 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的诊断效能较高,具有一定临床价值。

**关键词:** 高危型人乳头瘤病毒; miR-21; miR-222; 宫颈癌; 诊断价值

**中图法分类号:** R446. 1; R737. 33

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2025)21-2949-05

The diagnostic value of serum miR-21 and miR-222 for cervical cancer  
in high-risk HPV-positive patients\*

ZHOU Mohan<sup>1</sup>, LI Chunyan<sup>1</sup>, WANG Linhui<sup>2</sup>, CUI Jing<sup>1</sup>, DU Qing<sup>2</sup>

1. Department of Gynecology; 2. Department of Clinical Laboratory, Hengshui

Second People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China

**Abstract:****Objective** To investigate the diagnostic value of serum miR-21 and miR-222 for cervical cancer (CC) in high-risk human papillomavirus (HR-HPV) positive patients. **Methods** A total of 180 HR-HPV positive CC patients admitted to the hospital from June 2021 to June 2023 were selected as the CC group, and 180 HR-HPV positive cervical benign lesions (cervical columnar epithelial heterotopia, cervicitis) patients admitted to the hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of miR-21 and miR-222 were detected by quantitative real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum miR-21, miR-222 levels and human papillomavirus (HPV) load, reactive oxygen species (ROS), interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$  levels in CC group. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of CC in HR-HPV positive patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum miR-21 and miR-222 for CC in HR-HPV positive patients. **Results** Compared with the control group, the CC group had significantly higher proportion of high levels of HPV load and levels of ROS, IL-6, IL-1 $\beta$ , miR-21 and miR-222, and the differences were all statistically significant ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum miR-21 and miR-222 in CC group were positively correlated with HPV load, ROS, IL-6 and IL-1 $\beta$  levels ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that high level HPV load and elevated serum miR-21 and miR-222 levels were risk factors for CC in HR-HPV positive patients ( $P<0.05$ ). ROC

\* 基金项目:河北省衡水市科技计划项目(2023014059Z)。

作者简介:周默含,女,主治医师,主要从事妇科相关方向的研究。

引用格式:周默含,李春艳,王琳辉,等. 血清 miR-21、miR-222 对高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(21): 2949-2953.

curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combination of miR-21 and miR-222 in diagnosing CC in HR-HPV positive patients was greater than that of serum miR-21 and miR-222 alone ( $Z = 4.614, 5.952$ , both  $P < 0.001$ ). **Conclusion** The serum levels of miR-21 and miR-222 in HR-HPV positive CC patients are significantly increased, and the combined detection of miR-21 and miR-222 has a high diagnostic efficiency for CC, which has certain clinical value.

**Key words:** high-risk human papillomavirus; miR-21; miR-222; cervical cancer; diagnostic value

宫颈癌(CC)是全球第 3 大妇科恶性肿瘤,也是女性癌症相关死亡的第 4 大主要原因<sup>[1]</sup>。据统计,超过 90% 的 CC 患者被发现感染人乳头瘤病毒(HPV),其中高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染会明显提高宫颈病变率,是 CC 发生的主要因素<sup>[2]</sup>。然而另有研究报道,除 HR-HPV 感染外,表观遗传、炎症反应、氧化应激等其他因素也会增加 CC 发生风险<sup>[3]</sup>。因此,寻找与以上因素相关的因子,可能对早期识别高风险癌变 HR-HPV 感染患者具有重要价值。微小 RNA(miRNA)可作为 CC 等多种癌症的治疗靶点和生物标志物,其中一些 miRNA 分子被证实与 HPV 感染有关<sup>[4]</sup>。miR-21 被认为是一种肿瘤生长调节剂,其在肿瘤血管生成、侵袭和转移中起着重要作用<sup>[5]</sup>。有研究表明,HR-HPV 感染可通过影响 miR-21 水平诱导癌变,导致 CC 发生<sup>[6]</sup>。而 miR-222 已被证实多种癌症中表达失调,且其与 HR-HPV 感染发生过程密切相关,并能通过炎症途径参与病情进展<sup>[7-8]</sup>。此外,近期有研究发现,miR-21 和 miR-222 在炎症反应和氧化应激中也发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。由此推测,二者可能通过以上途径参与 HR-HPV 感染患者发生 CC 的癌变过程。因此,本研究探讨了血清 miR-21 和 miR-222 对 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月本院收治的 180 例 HR-HPV 阳性 CC 患者作为 CC 组。纳入标准:(1)经组织学病理诊断,确诊为 CC;(2)经 HPV 检查为 HR-HPV 阳性;(3)近 1 周无性生活。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期女性;(2)伴有其他严重妇科疾病;(3)合并恶性肿瘤;(4)入组前使用过阴道内药物。另选取同期本院收治的 180 例 HR-HPV 阳性宫颈良性病变(宫颈柱状上皮异位、宫颈炎)患者作为对照组。CC 组年龄 45~60 岁,平均(51.21±4.24)岁;102 例绝经,78 例未绝经;106 例有分娩史,74 例无分娩史。对照组年龄 45~60 岁,平均(50.63±4.92)岁,87 例绝经,93 例未绝经;89 例有分娩史,91 例无分娩史。2 组年龄、绝经情况等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(HSEY2021-17),所有参与者签署知情同意书。

1.2 方法

**1.2.1 HPV 感染检查** 收集患者宫颈口分泌物,采用 HPV-DNA 分型检测试剂盒(广东凯普生物科技股

份有限公司)检测 HPV 分型及 HPV-DNA 载量。病毒载量值的检测结果计算为相对光单位/临界值(RLU/CO)比值。参照文献[10]的方法,将 RLU/CO 比值换算为 HPV-DNA 含量(pg/mL),并将  $\geq 100$  pg/mL 定义为高水平病毒载量, $<100$  pg/mL 定义为低水平病毒载量<sup>[10]</sup>。

**1.2.2 血清氧化应激及炎症相关指标水平检测** 采集所有患者入院次日清晨空腹静脉血 2 mL,在室温下静置 30 min,待析出血清后置于 4℃ 环境中,以 3 000 r/min 离心 15 min,收集上清液,转至-80℃ 冰箱中保存待测。采用荧光染色法检测血清活性氧(ROS)水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清白细胞介素(IL)-6 和 IL-1 $\beta$  水平,根据试剂盒说明书操作步骤,加入待测血清及相应抗体,待反应终止,采用 C16200 型全自动生化分析仪(美国 Bio-Rad 公司)测定。人 IL-6、IL-1 $\beta$  ELISA(货号:E-EL-H6156、E-EL-H0149)均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

**1.2.3 血清 miR-21 和 miR-222 水平检测** 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 miR-21 和 miR-222 水平。采用 Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司)提取 1.2.2 中已制备并保存的部分血清的总 RNA 后,使用琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 完整性,按照反转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司)说明书合成互补 DNA(cDNA),以 cDNA 为模板,进行 qRT-PCR 扩增反应,其反应体系共 20.0  $\mu$ L,包括上、下游引物各 0.5  $\mu$ L、cDNA 2.0  $\mu$ L、SYBR Green Mix(美国 Applied Biosystems 公司) 10.0  $\mu$ L,加 ddH<sub>2</sub>O 至 20.0  $\mu$ L。将上述体系置于 CFX Opus 96 实时 qRT-PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)中,盖上反应板并设置反应程序:预变性 95℃、2 min,变性 95℃、2 s,退火 55℃、5 s,延伸 72℃、30 s,共 40 个循环。进行 3 次平行试验,取 Ct 值平均值。以 U6 为内参,根据 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算血清 miR-21 和 miR-222 水平。引物序列见表 1。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;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。采用 Pearson 相关分析 CC 组血清 miR-21、miR-222 水平与 HPV 载量、ROS、IL-6、IL-1 $\beta$  水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-21、

miR-222 对 HR-HPV 阳性患者发生 CC 预测价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 引物序列(5′-3′)

| 基因      | 正向引物                    | 反向引物                     |
|---------|-------------------------|--------------------------|
| miR-21  | CTCAACTGGTGTCTGGAGTCGGC | AATTTCAGTTGAGTCAACATC    |
| miR-222 | CGCAGCTACATCTGGCTACTG   | GTGCAGGGTCCGAGGT         |
| U6      | CTCAGAGCGTGGTTCTCCGTCAC | TATAAATCTTTACCCTGTTGGAGT |

2 结 果

**2.1** HR-HPV 患者感染类型 CC 组患者感染 HR-HPV 类型包括 15 种,分别为 HR-HPV16、HR-HPV18、HR-HPV31、HR-HPV33、HR-HPV35、HR-HPV39、HR-HPV45、HR-HPV51、HR-HPV52、HR-HPV53、HR-HPV56、HR-HPV58、HR-HPV59、HR-HPV66、HR-HPV68。

**2.2** 2 组临床资料比较 CC 组高水平 HPV 载量占比及 ROS、IL-6、IL-1β、miR-21、miR-222 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组临床资料比较[ $n(\%)$ 或  $\bar{x}\pm s$ ]

| 项目          | 对照组<br>( $n=180$ ) | CC 组<br>( $n=180$ ) | $\chi^2/t$ | $P$    |
|-------------|--------------------|---------------------|------------|--------|
| HPV 分型      |                    |                     | 0.432      | 0.806  |
| HPV16       | 69(38.33)          | 75(41.67)           |            |        |
| HPV18       | 71(39.45)          | 68(37.78)           |            |        |
| 其他分型        | 40(22.22)          | 37(20.55)           |            |        |
| HPV 载量      |                    |                     | 9.368      | 0.002  |
| 低水平         | 100(55.56)         | 71(39.44)           |            |        |
| 高水平         | 80(44.44)          | 109(60.56)          |            |        |
| ROS(U/mL)   | 593.57±59.68       | 718.19±75.50        | 17.373     | <0.001 |
| IL-6(ng/mL) | 326.24±37.83       | 373.22±49.59        | 10.106     | <0.001 |
| IL-1β(pg/L) | 30.26±7.53         | 35.12±8.67          | 5.678      | <0.001 |
| miR-21      | 1.02±0.27          | 1.44±0.32           | 13.458     | <0.001 |
| miR-222     | 1.04±0.24          | 1.35±0.30           | 10.826     | <0.001 |

**2.3** CC 组血清 miR-21、miR-222 水平与 HPV 载量、ROS、IL-6、IL-1β 水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,CC 组血清 miR-21 和 miR-222 水平与

HPV 载量、ROS、IL-6、IL-1β 水平均呈正相关( $P<0.05$ )。见表 3。

**2.4** 多因素 Logistic 回归分析 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的影响因素 以 HR-HPV 阳性患者是否发生 CC 为因变量(是=1,否=0),以 HPV 载量(高水平=1,低水平=0)及 ROS(原值输入)、IL-6(原值输入)、IL-1β(原值输入)、miR-21(原值输入)和 miR-222(原值输入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,高水平 HPV 载量及血清 miR-21 和 miR-222 水平升高是 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的危险因素( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 CC 组血清 miR-21 和 miR-222 水平与临床相关指标水平的相关性

| 指标     | miR-21 |        | miR-222 |        |
|--------|--------|--------|---------|--------|
|        | $r$    | $P$    | $r$     | $P$    |
| HPV 载量 | 0.432  | <0.001 | 0.465   | <0.001 |
| ROS    | 0.385  | <0.001 | 0.344   | <0.001 |
| IL-6   | 0.374  | <0.001 | 0.380   | <0.001 |
| IL-1β  | 0.397  | <0.001 | 0.375   | <0.001 |

**2.5** 血清 miR-21 和 miR-222 对 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的诊断价值 以 HR-HPV 阳性患者是否发生 CC 为状态变量(否=0,是=1),以血清 miR-21 和 miR-222 单独及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 miR-21 和 miR-222 单独及联合诊断 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.836、0.796、0.922,二者联合诊断 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的 AUC 大于血清 miR-21 和 miR-222 单独诊断的 AUC( $Z=4.614$ 、 $5.952$ ,均  $P<0.001$ )。见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的影响因素

| 因素      | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | $P$   | OR    | OR 的 95%CI  |
|---------|---------|-------|---------------|-------|-------|-------------|
| 病毒载量    | 0.751   | 0.264 | 8.101         | 0.004 | 2.120 | 1.264~3.557 |
| ROS     | 0.544   | 0.325 | 2.802         | 0.094 | 1.723 | 0.911~3.258 |
| IL-6    | 0.286   | 0.160 | 3.194         | 0.074 | 1.331 | 0.973~1.821 |
| IL-1β   | 0.360   | 0.205 | 3.092         | 0.079 | 1.434 | 0.960~2.143 |
| miR-21  | 0.473   | 0.189 | 6.267         | 0.012 | 1.605 | 1.108~2.325 |
| miR-222 | 0.587   | 0.237 | 6.128         | 0.013 | 1.798 | 1.130~2.861 |

表 5 血清 miR-21 和 miR-222 对 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的诊断价值

| 项目      | AUC   | 最佳截断值 | AUC 的 95%CI | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数  | P     |
|---------|-------|-------|-------------|--------|--------|-------|-------|
| miR-21  | 0.836 | 1.30  | 0.794~0.873 | 68.89  | 82.78  | 0.517 | <0.05 |
| miR-222 | 0.796 | 1.26  | 0.751~0.837 | 65.00  | 86.67  | 0.517 | <0.05 |
| 二者联合    | 0.922 | —     | 0.890~0.948 | 87.78  | 86.11  | 0.739 | <0.05 |

注:—表示无数据。

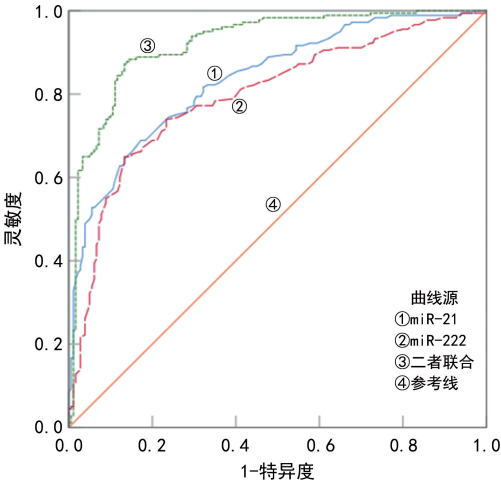


图 1 血清 miR-21、miR-222 诊断 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的 ROC 曲线

3 讨 论

众所周知,HPV 感染与癌症发生有关,其中 CC 是与 HPV 密切相关的癌症类型之一,几乎所有的 CC 病例都是由慢性 HPV 感染引起的<sup>[11-12]</sup>。但流行病学数据和临床研究表明,其实大多数 HPV 感染是短暂的,通常在感染后数月至 2 年内会自发消退,并有相关研究证实,只有 HR-HPV 持续性感染才会导致宫颈癌及其前体病变的发展<sup>[13]</sup>。既往多数研究显示,导致 HR-HPV 持续感染的危险因素众多,如性伴侣数量、频率、初次性行为、年龄等因素均可影响 HR-HPV 持续感染风险,然而也有研究发现,以上因素与 HR-HPV 感染的自发清除率无明显关联<sup>[14-15]</sup>。因此,探讨与 HR-HPV 持续感染相关标志物,准确识别患 CC 高风险 HR-HPV 阳性患者,对临床在预防和治疗 CC 方面具有重要意义。

miR-21 作为重要的肿瘤相关 miRNA,已被证实参与多种癌症的增殖、侵袭及转移过程<sup>[16-18]</sup>。程明艳等<sup>[6]</sup>研究也显示,HR-HPV 阳性 CC 患者血清 miR-21 水平明显高于癌前病变患者,且其表达与病毒载量有关。本研究发现,CC 组血清 miR-21 水平高于对照组,且其表达与 HPV 载量、氧化应激指标(ROS)及炎症因子指标(IL-6、IL-1 $\beta$ )水平呈正相关。结合既往研究,miR-21 的异常表达可能与 HPV 基因组整合至宿主染色体特定区域(如 17q23.2)有关<sup>[19]</sup>。推测 HPV 的整合可能干扰邻近基因(包括 miR-21)的调控,导致其过表达。此外,miR-21 可通过靶向抑癌基因促进细胞增殖并抑制凋亡<sup>[20-21]</sup>,从而可能加速宫颈上皮细胞的恶性转化。本研究进一步发现,血清 miR-21

水平升高是 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的危险因素,提示其可能通过介导 HPV 感染后的信号通路失调直接参与癌变过程。此外,miR-21 与氧化应激和炎症反应的关系表明,其可能通过加剧组织微环境的损伤,为癌细胞的生长和侵袭提供有利条件。这一发现与 MASOUMI 等<sup>[9]</sup>的研究一致,即 miR-21 在氧化应激相关疾病中发挥调控作用。

miR-222 作为另一关键 miRNA,其异常表达在 CC 中已被报道<sup>[22-23]</sup>。本研究显示,CC 组血清 miR-222 水平高于对照组,且其表达同样与 HPV 载量、ROS 及 IL-6、IL-1 $\beta$  水平呈正相关。机制上,miR-222 可能与 HPV 癌蛋白 E6 的调控密切相关。相关研究表明,miR-222 与 HR-HPV 基因组所编码的 E6 癌蛋白密切相关,而 E6 不仅是维持 HPV 阳性癌细胞恶性特征的重要癌蛋白,其在 CC 细胞增殖信号转导、逃避肿瘤抑制因子、刺激组织侵袭和转移及促进血管生成等过程中发挥着重要作用<sup>[24-27]</sup>。由此推测,miR-222 可能通过靶向抑癌基因进一步加速细胞周期进程。此外,本研究发现 miR-222 与炎症反应(IL-6、IL-1 $\beta$ )的强相关性,提示其可能通过激活炎症通路,促进局部微环境的免疫逃逸,从而加速 HR-HPV 感染向癌变的转化。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-222 水平升高是 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的危险因素,进一步支持其作为诊断标志物的潜力。吴晨辉等<sup>[8]</sup>的研究也表明,HR-HPV 感染可诱导 miR-222 过表达,与本研究结果互为印证。

本研究结果还表明,miR-21 和 miR-222 对 HR-HPV 阳性患者发生 CC 的具有一定诊断效能,且联合诊断的 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.922、87.78% 和 86.11%,诊断价值较高,说明 miR-21 和 miR-222 可作为诊断标志物,对早期识别高风险癌变 HR-HPV 阳性患者有一定作用。此外,CC 组高水平 HPV 载量占比明显多于对照组,且多因素 Logistic 回归分析结果显示,高水平 HPV 载量是 HR-HPV 阳性患者发生 CC 独立危险因素,与 FENG 等<sup>[15]</sup>研究结果一致,其表明高水平 HPV 载量与 HR-HPV 阳性患者发生 CC 密切相关。进一步提示在 HR-HPV 持续感染的监测体系中,HPV 载量或许可作为个体化风险评估的补充指标,尤其对于高水平 HPV 载量患者需加强长期随访。

综上所述,联合检测 HR-HPV 阳性患者血清 miR-21 和 miR-222 水平对 CC 发生具有较高诊断效能,具有一定临床价值。但本研究还存在不足之处,

其一,本研究虽表明 miR-21 和 miR-222 表达与 HPV 载量有关,但未对不同类型 HPV 载量 CC 患者进行细分,而 HPV-DNA 检测作为当前临床早期筛查 CC 的重要技术,后续有必要对此不足之处进行完善;其次,miR-21 和 miR-222 表达在 CC 中的具体作用机制有待进一步阐明,以期临床在预防和治疗 CC 方面提供理论依据。

# 参考文献

- [1] RAO X Y,JIANG J,WANG Y F,et al. Clinical value of serum miR-106a in the diagnosis and prognosis of human papillomavirus-positive cervical cancer[J]. *Intervirology*, 2023,66(1):54-62.
- [2] ZHANG J Y,CHENG K Y,WANG Z L. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China:a Meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2020,302(6):1329-1337.
- [3] 黄永杰,王桂珍,吕朋举,等. 高危型 HPV 阳性患者血清 lncRNA SNHG8 表达对宫颈癌的预测价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*,2023,15(7):1099-1102.
- [4] 聂明月,叶红. 高危型人乳头瘤病毒阴性宫颈癌的研究进展[J]. *中国计划生育和妇产科*,2019,11(10):37-39.
- [5] 杜小林,王襄阳,毛修月,等. miR-21-3p 与肿瘤研究进展[J]. *医学综述*,2019,25(24):4892-4897.
- [6] 程明艳,孙亚男,周书杰,等. 血清 TGF- $\beta$ 1、INF- $\epsilon$  及 microRNA-21 在宫颈癌及癌前病变中的表达变化及与 HPV 感染的相关性[J]. *中国处方药*,2023,21(4):156-159.
- [7] 徐宙,寇玉彬. miR-222-3p 靶向 GPR68 通过 mTOR 信号轴干预胰腺癌机制研究进展[J]. *中国现代医生*,2023,61(30):110-111.
- [8] 吴晨辉,孔菲菲,李金泽,等. 高危型 HPV 感染与孕妇血清 miR-222、miRNA-21、miR-18a 表达的关联[J]. *中华医院感染学杂志*,2024,34(5):754-758.
- [9] MASOUMI A Y,NAJAFIPOUR H,NASRI H R,et al. Moderate endurance training and MitoQ improve cardiovascular function, oxidative stress, and inflammation in hypertensive individuals:the role of miR-21 and miR-222:a randomized, double-blind, clinical trial[J]. *Cell J*,2022,24(10):577-585.
- [10] DALSTEIN V,RIETHMULLER D,PRÉTET J L,et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions:a longitudinal French cohort study[J]. *Int J Cancer*,2003,106(3):396-403.
- [11] 章清,卢洪洲. 人类免疫缺陷病毒感染预防人乳头瘤病毒相关肿瘤的研究现状[J]. *中国感染与化疗杂志*,2021,21(5):624-628.
- [12] CAO F,LI Y Z,ZHANG D Y,et al. Human papilloma-virus infection and the risk of cancer at specific sites other than anogenital tract and oropharyngeal region: an umbrella review[J]. *EBio Medicine*,2024,104(1):105155.
- [13] 李锦花,梁晓燕,刘银凤. 阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈癌的价值[J]. *中国计划生育和妇*

产科,2024,16(4):37-40.

- [14] 郝春雪,齐智慧,刘丽娜,等. 宫颈上皮内瘤变患者术后高危型 HPV 持续感染危险因素及其预测模型评价[J]. *中华医院感染学杂志*,2023,33(20):3117-3121.
- [15] FENG T,CHENG B,SUN W C,et al. Outcome and associated factors of high-risk human papillomavirus infection without cervical lesions[J]. *BMC Womens Health*,2023,23(1):599.
- [16] ARGHIANI N,MATIN M M. MiR-21:a key small molecule with great effects in combination cancer therapy[J]. *Nucleic Acid Ther*,2021,31(4):271-283.
- [17] SYED R U,BANU H,ALSHAMMRANI A,et al. MicroRNA-21 (miR-21) in breast cancer: from apoptosis dysregulation to therapeutic opportunities[J]. *Pathol Res Pract*,2024,262(1):155572.
- [18] QIU L,WENG G. The diagnostic value of serum miR-21 in patients with ovarian cancer:a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Ovarian Res*,2022,15(1):51-62.
- [19] HAN Y,LI Q,LING C,J,et al. HPV-induced miR-21 promotes epithelial mesenchymal transformation and tumor progression in cervical cancer cells through the TGF $\beta$  R2/hTERC pathway[J]. *Contrast Media Mol Imaging*,2022,2022(1):6297694.
- [20] AGUILAR-MARTÍNEZ S Y,CAMPOS-VIGURI G E,MEDINA-GARCÍA S E,et al. MiR-21 regulates growth and migration of cervical cancer cells by RECK signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*,2024,25(7):4086-4093.
- [21] 林冬红,何红玉. 中晚期宫颈癌患者放疗前后血清 miR-21、miR-34a 及 miR-200a 的变化及意义[J]. *中国妇幼保健*,2023,38(10):1890-1894.
- [22] 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.
- [23] MAZAHERI-TEHRANI S,ROUZBAHANI S,HEIDARIBENI M. The association between anti-neoplastic effects of curcumin and urogenital cancers:a systematic review[J]. *Biomed Res Int*,2024,2024(1):9347381.
- [24] JIANG S,ZHOU Y,YE M,et al. Construction of an immune-related ceRNA network in cervical cancer based on HPV E6 splicing[J]. *Front Oncol*,2022,12(1):979884.
- [25] LETAFATI A,OMID S A,SEYED M J,et al. Unraveling the multifaceted molecular interactions of HPV E6 in carcinogenesis[J]. *Curr Res Med Sci*,2023,7(2):58-70.
- [26] WALD A I,HOSKINS E E,WELLS S I,et al. Alteration of microRNA profiles in squamous cell carcinoma of the head and neck cell lines by human papillomavirus[J]. *Head Neck*,2011,33(4):504-512.
- [27] CHIANTORE M V,MANGINO G,IULIANO M,et al. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins affect the expression of cancer-related microRNAs: additional evidence in HPV-induced tumorigenesis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2016,142(8):1751-1763.