

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 21. 018

宫颈癌患者血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平及临床意义^{*}

卫 伟, 王一娜

江苏省盐城市第三人民医院妇产科, 江苏盐城 224001

摘 要:**目的** 探讨宫颈癌(CC)患者血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平及临床意义。**方法** 选取 2019 年 8 月至 2023 年 12 月在该院诊治的 75 例 CC 患者作为 CC 组,另选取同期在该院确诊的 84 例宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅲ级患者作为 CIN 组,以及在该院体检的 80 例健康志愿者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 3 组血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平。采用多因素 Logistic 回归分析 CC 发生的影响因素。采用 Pearson 相关分析 CC 组血清 miR-498 表达水平与 miR-499b-5p 表达水平的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-498、miR-499b-5p 单独及联合检测对 CC 的诊断价值。**结果** CC 组 miR-498、miR-499b-5p 表达水平低于 CIN 组和对照组,且 CIN 组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平降低是 CC 发生的危险因素($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,CC 组血清 miR-498 表达水平与 miR-499b-5p 表达水平呈正相关($r=0.416, P<0.001$)。TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期、组织分级为Ⅲ级、淋巴结状态呈阳性、浸润深度 $>50\%$ 的 CC 患者血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平均低于 TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、组织分级为Ⅰ~Ⅱ级、淋巴结状态呈阴性、浸润深度 $\leq 50\%$ 的 CC 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-498、miR-499b-5p 单独诊断 CC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.805、0.822。2 项指标联合诊断 CC 的 AUC 为 0.908,大于血清 miR-498、miR-499b-5p 单独诊断的 AUC($Z=3.725, 3.330$, 均 $P<0.05$)。**结论** CC 患者血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平降低,并与 TNM 分期、组织分级、淋巴结状态、浸润深度等临床特征相关,二者表达水平呈正相关,且 2 项指标联合检测对 CC 的诊断价值较高,为临床诊断 CC 提供理论支持。

关键词: 宫颈癌; miR-498; miR-499b-5p; 诊断价值

中图分类号:R446.1;R711.74

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)21-2982-06

Expression levels and clinical significance of serum miR-498 and miR-499b-5p in patients with cervical cancer^{*}

WEI Wei, WANG Yi'na

Department of Obstetrics and Gynecology, Yancheng Third People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224001, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels and clinical significance of serum miR-498 and miR-499b-5p in patients with cervical cancer (CC). **Methods** Seventy-five patients with CC diagnosed and treated in the hospital from August 2019 to December 2023 were selected as the CC group, and 84 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade Ⅲ diagnosed in the hospital during the same period were selected as the CIN group, and 80 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital were selected as the control group. Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression levels of serum miR-498 and miR-499b-5p in the three groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of CC. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum miR-498 expression level and miR-499b-5p expression level in CC group. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum miR-498 and miR-499b-5p alone and in combination for CC. **Results** The expression levels of miR-498 and miR-499b-5p in CC group were lower than those in CIN group and control group, and those in CIN group were lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the decreased expression levels of serum miR-498 and miR-499b-5p were risk factors for the occurrence of CC

^{*} 基金项目:江苏省盐城市医学科技发展计划项目(YK2020075)。

作者简介:卫伟,女,副主任医师,主要从事妇科相关方向的研究。

引用格式:卫伟,王一娜. 宫颈癌患者血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(21): 2982-2987.

($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression level of serum miR-498 in CC group was positively correlated with the expression level of miR-499b-5p ($r=0.416, P<0.001$). The expression levels of serum miR-498 and miR-499b-5p in CC patients with TNM stage Ⅲ—Ⅳ, tissue grade Ⅲ, positive lymph node status and invasion depth $>50\%$ were lower than those in CC patients with TNM stage Ⅰ—Ⅱ, tissue grade Ⅰ—Ⅱ, negative lymph node status and invasion depth $\leq 50\%$, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum miR-498 and miR-499b-5p in the diagnosis of CC was 0.805 and 0.822 respectively. The AUC of the combined diagnosis of the two indicators was 0.908, which was greater than the AUC of serum miR-498 or miR-499b-5p alone ($Z=3.725, 3.330, \text{all } P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum miR-498 and miR-499b-5p in patients with CC are decreased, and they are positively correlated with TNM stage, histological grade, lymph node status, depth of invasion and other clinical characteristics. The combined detection of the two indicators has a high diagnostic value for CC, which provides theoretical support for clinical diagnosis of CC.

Key words: cervical cancer; miR-498; miR-499b-5p; diagnostic value

宫颈癌(CC)是一种发病率及病死率均较高的恶性肿瘤^[1]。CC发生在子宫颈的细胞内层,与人乳头状瘤病毒(HPV)感染相关,其发病的危险因素包含第1次性行为年龄过小、多个性伴侣、首次分娩年龄过小、怀孕次数增加、吸烟,以及长期使用口服避孕药等^[2]。早期CC通常没有任何症状,当患者出现阴道流血、盆腔疼痛、阴道分泌物异常和性交疼痛时,一般已经进入中晚期^[3]。因此,可靠的筛查和诊断方法可以降低女性发生CC的风险。

微小RNA(miRNA)是内源性小非编码RNA,可以在转录后调节基因表达,大约30%的蛋白质编码基因受miRNA调控^[4]。有研究揭示,miRNA的表达与细胞周期、细胞分化、免疫反应、病毒复制、代谢、衰老及细胞凋亡等多种生物过程存在关联^[5]。因此,miRNA是当前分子医学研究中重要的分子标志物。miR-498参与多种癌症的发生、发展进程,在下调长链非编码RNA miR-9-3HG抑制CC细胞增殖,同时促进其凋亡的过程中,发挥着重要的调节作用^[6]。miR-499b-5p在CC发生、发展过程中表达下调,也有

望成为治疗CC的有效靶点^[7]。目前,关于miR-498、miR-499b-5p在CC进展中的相关报道较少,基于此,本研究检测了CC患者血清miR-498、miR-499b-5p表达水平,探讨二者与CC患者临床病理特征的关系,为临床实践提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年8月至2023年12月在本院诊治的75例CC患者作为CC组。纳入标准:(1)符合《宫颈癌及癌前病变病理诊断规范》^[8]中CC的诊断标准,且经临床病理检查确诊为CC;(2)病历资料完整;(3)依从性良好。排除标准:(1)合并肺癌、直肠癌等其他恶性肿瘤;(2)之前接受过放化疗等抗肿瘤治疗;(3)合并自身免疫性疾病;(4)妊娠期或哺乳期妇女。另选取同期在本院确诊的84例宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅲ级患者作为CIN组,以及在本院体检的80例健康志愿者作为对照组。3组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性,见表1。本研究经本院医学伦理委员会批准(伦审-2019-77),所有参与者均签署知情同意书。

表 1 3 组一般资料比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	吸烟 (是)	饮酒 (是)	合并高血压 (是)	合并糖尿病 (是)	合并冠心病 (是)
对照组	80	56.31±11.24	21.86±2.21	37(46.25)	23(28.75)	20(25.00)	15(18.75)	25(31.25)
CIN 组	84	55.36±10.28	22.53±2.24	52(61.90)	35(41.67)	24(28.57)	22(26.19)	27(32.14)
CC 组	75	55.84±11.64	22.17±2.31	41(54.67)	26(34.67)	28(37.33)	17(22.67)	32(42.67)
<i>F/χ²</i>		0.152	1.819	4.051	3.010	2.946	1.297	2.726
<i>P</i>		0.859	0.165	0.132	0.222	0.229	0.523	0.256

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集CC组患者绝经情况、肿瘤最大径、TNM分期、组织分级、淋巴结状态、病理类型、分化程度、浸润深度等资料。

1.2.2 指标检测 采集CC组和CIN组入组次日及

对照组体检当天空腹静脉血5 mL,置于4℃环境下用离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司,型号:TSZ4-WS)以3 000 r/min离心10 min,取上层血清保存待用。采用Trizol试剂盒(北京天根生化科技有限公司,DP451)提取总RNA,采用反转录试剂盒(湖

南艾科瑞生物工程有限公司, AG11711) 将 RNA 反转录为互补 DNA(cDNA), 根据模板进行扩增, 以 U6 为内参, 采用荧光定量聚合酶链反应仪(上海艾研生

物科技有限公司, 型号: CFX96 TOUCH) 检测血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平。引物序列由北京擎科生物科技股份有限公司合成, 见表 2。

表 2 引物序列(5'-3')

基因	正向引物	反向引物
miR-498	AAGCCGGGGGCGTTT	GAACATGTCTGCGTATCTC
miR-499b-5p	GGTTTGAAGCCGGCGGTTTC	CAGTGCAGGGTCCGAGGTAT
U6	GCTGGACTCTAGGGTGCAAG	GAGCATACCGGTGGTAGTAG

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*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; 采用多因素 Logistic 回归分析 CC 发生的影响因素; 采用 Pearson 相关分析 CC 组血清 miR-498 表达水平与 miR-499b-5p 表达水平的相关性; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-498、miR-499b-5p 单独及联合检测对 CC 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平比较 CC 组血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平均低于 CIN 组和对照组, 且 CIN 组均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-498	miR-499b-5p
对照组	80	1.28 ± 0.41	1.15 ± 0.36
CIN 组	84	1.04 ± 0.32 ^a	1.08 ± 0.34 ^a
CC 组	75	0.71 ± 0.19 ^{ab}	0.68 ± 0.21 ^{ab}
<i>F</i>		61.034	50.584
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 CIN 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 CC 发生的影响因素 以 CC 是否发生作为因变量(发生 = 1, 未发生 = 0), 血清 miR-498、miR-499b-5p 为自变量(均原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平降低是 CC 发生的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.3 CC 组血清 miR-498 表达水平与 miR-499b-5p 表达水平的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, CC 组血清 miR-498 表达水平与 miR-499b-5p 表

达水平呈正相关($r = 0.416, P < 0.001$)。

2.4 不同临床特征的 CC 患者血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平比较 TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期、组织分级为Ⅲ级、淋巴结状态呈阳性、浸润深度 > 50% 的 CC 患者血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平均低于 TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、组织分级为Ⅰ~Ⅱ级、淋巴结状态呈阴性、浸润深度 ≤ 50% 的 CC 患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同年龄、绝经情况、肿瘤最大径、病理类型、分化程度的 CC 患者血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 血清 miR-498、miR-499b-5p 单独及联合检测对 CC 的诊断价值 以是否发生 CC 状态变量(否 = 0, 是 = 1), 以血清 miR-498、miR-499b-5p 单项及联合为检验变量, 绘制 ROC 曲线。结果显示, 血清 miR-498、miR-499b-5p 单独诊断 CC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.805、0.822。2 项指标联合诊断 CC 的 AUC 为 0.908, 大于血清 miR-498、miR-499b-5p 单独诊断的 AUC($Z = 3.725, 3.330$, 均 $P < 0.05$)。见图 1、表 6。

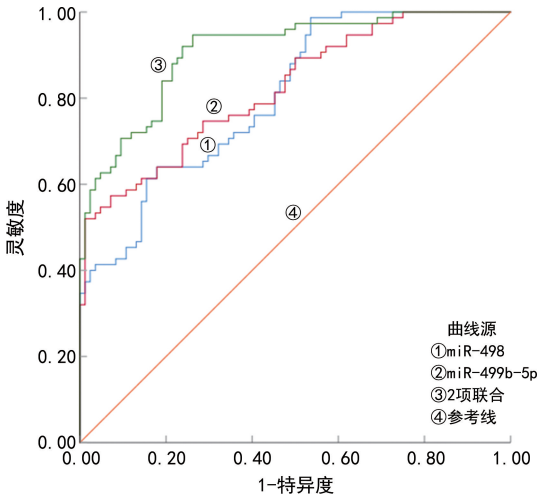


图 1 血清 miR-498、miR-499b-5p 单独及联合检测诊断 CC 的 ROC 曲线

表 4 多因素 Logistic 回归分析 CC 发生的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
miR-498	-0.557	0.257	4.695	0.030	0.573	0.346~0.948
miR-499b-5p	-0.467	0.183	6.507	0.011	0.627	0.438~0.898

表 5 不同临床特征的 CC 患者血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)							
临床特征	<i>n</i>	miR-498			miR-499b-5p		
		水平	<i>t</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.614	0.111		1.236	0.220
<55	38	0.68±0.15			0.65±0.20		
≥55	37	0.75±0.22			0.71±0.22		
绝经			1.572	0.120		0.843	0.402
是	37	0.67±0.21			0.70±0.22		
否	38	0.75±0.23			0.66±0.19		
肿瘤最大径(cm)			1.333	0.187		1.553	0.125
≤2	42	0.74±0.25			0.72±0.23		
>2	33	0.67±0.19			0.64±0.21		
TNM 分期			3.266	0.002		2.649	0.010
Ⅰ～Ⅱ期	43	0.78±0.25			0.74±0.23		
Ⅲ～Ⅳ期	32	0.61±0.18			0.61±0.18		
组织分级			2.528	0.014		2.104	0.039
Ⅰ～Ⅱ级	45	0.76±0.24			0.72±0.22		
Ⅲ级	30	0.63±0.18			0.62±0.17		
淋巴结状态			3.302	0.001		4.212	<0.001
阴性	41	0.78±0.23			0.78±0.24		
阳性	34	0.62±0.18			0.57±0.18		
病理类型			1.722	0.089		1.951	0.055
鳞状细胞癌	39	0.75±0.24			0.73±0.24		
腺癌	36	0.66±0.21			0.63±0.20		
分化程度			0.921	0.360		1.585	0.117
高分化	46	0.73±0.24			0.71±0.21		
中低分化	29	0.68±0.21			0.64±0.14		
浸润深度			3.372	0.001		3.560	0.001
≤50%	43	0.78±0.23			0.76±0.24		
>50%	32	0.62±0.16			0.58±0.18		

表 6 血清 miR-498、miR-499b-5p 单独及联合检测对 CC 的诊断价值							
指标	AUC	AUC 的 95%CI	<i>P</i>	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-498	0.805	0.735~0.863	<0.001	0.896	64.00	82.14	0.461
miR-499b-5p	0.822	0.753~0.878	<0.001	0.814	52.00	98.81	0.508
2 项联合	0.908	0.852~0.948	<0.001	—	94.67	73.81	0.685

注:—表示无数据。

3 讨 论

CC 是由正常宫颈上皮通过 CIN 逐渐发展而来,也与 HPV 感染、侵袭相关,具有较高的发病率和病死率,是全球常见的妇科恶性肿瘤^[9-10]。HPV 感染宫颈上皮导致宿主基因组改变,引发抑癌因子的沉默和促癌因子的激活,这是 CC 发展过程中的主要驱动因素,早期 HPV 感染是无症状的,如果不及时筛查,最终容易导致 CC^[11-12]。由于目前较缺乏 HPV 疫苗接种计

划、适当的性教育等,CC 的发病率较高,且大部分 CC 患者确诊时已为晚期^[13-14]。CC 的有效治疗手段为手术和放化疗的同步进行,CC 的治愈率取决于诊断时的分期,早期 CC 患者的治愈率为 80%,而晚期 CC 因易发生远处转移及局部疾病的复发,患者生存率为 20%左右^[15-16]。另外治愈的 CC 患者也会面临淋巴水肿、更年期症状、性功能或阴道功能下降等后遗症,降低其生活质量^[17]。因此,寻找能筛查早期 CC 的生物

标志物能够很大程度上减少 CC 的发生,还能够及时进行干预治疗,改善预后。

miRNA 是含有 19~25 个核苷酸的非编码小 RNA 分子,通过影响细胞信号转导等多种机制来调节细胞功能和信使 RNA 的活动,包括细胞增殖、脂肪代谢、肿瘤发生、耐受压力、神经发育等,都是通过 miRNA 操纵和指导的^[18]。有研究报道,miRNA 通过结合具有共享应答元件的基因参与肿瘤的发病机制,miRNA 在肿瘤中异常表达,通过沉默肿瘤抑制因子起到促进肿瘤进展的作用^[19]。还有一些 miRNA 的表达与肿瘤抑制和细胞凋亡有关,这些 miRNA 下调表达可能与肿瘤的增殖、侵袭和转移相关^[20-22]。miR-498 调节人类肿瘤疾病的不同生物学过程,例如 miR-498 表达水平在胃癌细胞和组织中降低,miR-498 过表达能逆转癌胚抗原相关细胞黏附分子 5 过表达引起的胃癌细胞增殖、迁移等生物学过程,说明 miR-498 在胃癌中起到抑癌基因的作用^[23]。本研究中,CC 组血清 miR-498 表达水平低于 CIN 组和对照组,且 CIN 组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),且多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-498 表达水平降低是 CC 发生的独立危险因素($P<0.05$),这与上述研究结论相符。提示 miR-498 调控 CC 发展,并发挥抑癌基因作用。本研究结果还显示,TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期、组织分级为Ⅲ级、淋巴结状态呈阳性、浸润深度 $>50\%$ 的 CC 患者血清 miR-498 表达水平低于 TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、组织分级为Ⅰ~Ⅱ级、淋巴结状态呈阴性、浸润深度 $\leq 50\%$ 的 CC 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明 CC 患者血清 miR-498 表达水平与 TNM 分期、组织分级、淋巴结状态、浸润深度等临床特征相关,提示血清 miR-498 表达水平越低,患者临床特征越明显,疾病严重程度越重。董胜鉴等^[24]研究结果表明,血清 miR-498 单独诊断肺腺癌发生的 AUC 为 0.788,具有一定的临床诊断价值。而在本研究中,血清 miR-498 单独诊断 CC 的 AUC 为 0.805,特异度较高,提示血清 miR-498 单独检测对 CC 具有一定的诊断价值,可作为诊断 CC 的潜在生物标志物。

miR-499b-5p 是一种具有研究前景的抑癌 miRNA,参与调控多种癌症发生过程,如膀胱癌中,长链非编码 RNA DDX11-AS1 发挥促癌基因的作用,加剧膀胱癌的进展,但过表达 miR-499b-5p 能够逆转其促癌作用,说明 miR-499b-5p 可作为新的癌症治疗靶点^[25]。神经源性基因 Notch 同源蛋白 1 信号通路在细胞发育、增殖、分化和凋亡中发挥作用,并与癌症的恶性表型相关,如在 CC 患者中与肿瘤分期、肿瘤转移和预后有关,是研究 CC 恶化的潜在重要靶点。有研

究发现,miR-499b-5p 通过靶向这一信号通路抑制 CC 细胞的增殖并诱导癌细胞凋亡,可作为治疗 CC 的潜在靶点^[26]。本研究中,CC 组血清 miR-499b-5p 表达水平低于 CIN 组和对照组,且 CIN 组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),且多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-499b-5p 表达水平降低是 CC 发生的独立危险因素($P<0.05$),提示血清 miR-499b-5p 在 CC 进展中也发挥抑癌基因作用,其表达水平越低,CC 严重程度越重。李玲玲等^[27]研究发现,miR-499b-5p 在卵巢癌组织和细胞系中表达下调,过表达组小鼠皮下肿瘤体积明显变小,细胞周期进展延缓。说明 miR-499b-5p 可以抑制卵巢癌细胞生长,调控细胞周期。本研究中,TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期、组织分级为Ⅲ级、淋巴结状态呈阳性、浸润深度 $>50\%$ 的 CC 患者血清 miR-499b-5p 表达水平低于 TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、组织分级为Ⅰ~Ⅱ级、淋巴结状态呈阴性、浸润深度 $\leq 50\%$ 的 CC 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 miR-499b-5p 表达水平与 TNM 分期、组织分级、淋巴结状态、浸润深度相关。本研究还分析了 CC 患者血清 miR-498 表达水平与 miR-499b-5p 表达水平的相关性,结果显示二者表达水平呈正相关($r=0.416, P<0.001$)。本研究进一步进行 ROC 曲线分析,结果显示,2 项指标联合诊断 CC 的 AUC 为 0.908,大于血清 miR-498、miR-499b-5p 单独诊断的 AUC($Z=3.725, 3.330$,均 $P<0.05$),提示 miR-498 与 miR-499b-5p 可能共同调控某一通路参与 CC 进展,2 项指标联合检测对 CC 具有较高诊断价值,可作为潜在的诊断 CC 的生物标志物指导临床实践。

综上所述,血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平降低为 CC 发生的危险因素,且血清 miR-498、miR-499b-5p 表达水平与 TNM 分期、组织分级等多个临床特征有关。血清 miR-498、miR-499b-5p 联合检测对 CC 具有较高的诊断价值,可作为诊治 CC 的关键靶点。miR-498 与 miR-499b-5p 之间存在相关性,可能同一通路上发挥作用,但具体调控机制还需进一步进行相关试验证实。

参考文献

- [1] TING Y, SIJUAN T, JUAN Z, et al. LncRNA ABHD11-AS1 activates EGFR signaling to promote cervical cancer progression by preventing FUS-mediated degradation of ABHD11 mRNA[J]. Cell Cycle, 2023, 12(7): 11-14.
- [2] YUAN Y Z, MAN C, CHUAN P L, et al. Causal effect of age first had sexual intercourse and lifetime number of sexual partners on cervical cancer[J]. Heliyon, 2024, 10(1): e23758.

- [3] COSTA S, VERBERCKMOES B, CASTLE P E, et al. Offering HPV self-sampling kits: an updated Meta-analysis of the effectiveness of strategies to increase participation in cervical cancer screening[J]. Br J Cancer, 2023, 128(5):805-813.
- [4] CUI X, CHEN J, ZHENG Y, et al. Circ_0000745 promotes the progression of cervical cancer by regulating miR-409-3p/ATF1 axis[J]. Cancer Biother Radio, 2022, 37(9):766-778.
- [5] SUN Q, QI X, ZHANG W, et al. Knockdown of circRNA_0007534 suppresses the tumorigenesis of cervical cancer via miR-206/GREM1 axis[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(25):1-14.
- [6] LI F, LIANG Y, YING P. Knockdown of MiR-9-3HG inhibits proliferation and promotes apoptosis of cervical cancer cells by miR-498 via EP300[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5):748-756.
- [7] HAN Y H, MA D Y, LEE S J, et al. Bioinformatics analysis of novel targets for treating cervical cancer by immunotherapy based on immune escape[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2023, 20(4):383-397.
- [8] 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病学组. 宫颈癌及癌前病变病理诊断规范[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(4):265-269.
- [9] CURTY G, DE CARVALHO P S, SOARES M A. The Role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1):222-235.
- [10] SAHASRABUDDHE V V. Cervical cancer: precursors and prevention[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2024, 38(4):771-781.
- [11] OLUSOLA P, BANERJEE H N, PHILLEY V, et al. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities[J]. Cells, 2019, 8(6):622-628.
- [12] 颜瑞雪, 高芳圆, 苗瑞宁, 等. 高危型 HPV 感染患者血清 miR-361, miR-326, miR-138 水平对宫颈癌的辅助诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(7):1187-1193.
- [13] GHANBARI A, LE GRESLEY A, NAUGHTON D, et al. Biological activities of ficus carica latex for potential therapeutics in human papillomavirus (HPV) related cervical cancers[J]. Sci Rep, 2019, 221(37):1013-1024.
- [14] EL-ZEIN M, FRANCO E L. Evolution and future of cervical cancer screening: from cytology to primary HPV testing and the impact of vaccination[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2025, 25(5):157-164.
- [15] SHERER M V, KOTHA N V, WILLIAMSON C, et al. Advances in immunotherapy for cervical cancer: recent developments and future directions[J]. Int J Gynecol Cancer, 2022, 32(3):281-287.
- [16] MAEDA M, HISA T, KURAHASHI H, et al. Surgical management for transposed ovarian recurrence of cervical cancer: a systematic review with our experience[J]. Curr Oncol, 2022, 29(10):7158-7170.
- [17] GARDNER A B, CHARO L M, MANN A K, et al. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes[J]. Clin Exp Metastas, 2020, 37(24):107-113.
- [18] 王永宝, 肖跃华, 刘伟, 等. VEGF、SCCAg、miRNA let-7a 对喉癌转移及复发的预测价值[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(3):401-405.
- [19] JOVANA R, MARKO M, SANDRA D, et al. Genetic analysis and allele-specific expression of SMAD7 3' UTR variants in human colorectal cancer reveal a novel somatic variant exhibiting allelic imbalance[J]. Gene, 2023, 85(29):147217-147223.
- [20] 张殿宝, 郝吉庆, 张宪芬, 等. LncRNA TUG1 调控 miR-142-5p/PD-L1 轴促进非小细胞肺癌细胞增殖、迁移与侵袭能力[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(3):297-304.
- [21] PARAYATH N N, GANDHAM S K, AMIJI M M. Tumor-targeted miRNA nanomedicine for overcoming challenges in immunity and therapeutic resistance[J]. Nanomedicine (Lond), 2022, 17(19):1355-1373.
- [22] COCKS A, DEL VECCHIO F, MARTINEZ-RODRIGUEZ V, et al. Pro-tumoral functions of tumor-associated macrophage EV-miRNA[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(1):58-63.
- [23] ZHANG L, ZHANG C, LIU N. CEACAM5 targeted by miR-498 promotes cell proliferation, migration and epithelial to mesenchymal transition in gastric cancer[J]. Transl Oncol, 2022, 24(36):101491-101504.
- [24] 董胜鉴, 黄丽丽, 李树锦. 肺腺癌患者血清中 miR-498, miR-339-5p 和 miR-210-3p 水平表达的临床诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2):58-60.
- [25] LI Q, WANG S, WU Z, et al. DDX11-AS1 exacerbates bladder cancer progression by enhancing CDK6 expression via suppressing miR-499b-5p[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127(43):110164-110178.
- [26] LIU H M, JI F, LU Y, et al. MiR-499b-5p inhibits cervical cancer cell proliferation and induces apoptosis by targeting the Notch1 signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(20):6220-6231.
- [27] 李玲玲, 王玉珏, 岳军, 等. miR-449b-5p 通过靶向 Cyclin E2 抑制卵巢癌细胞生长和细胞周期进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(2):143-150.