

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2016.09.016

• 综述 •

宫颈癌预后相关分子标志物的研究进展

黄璇, 张询

Advance of Prognostic Markers of Cervical Cancer

HUANG Xuan, ZHANG Xun

Department of Pathology, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract: Cervical cancer is one of the most common malignancies in female, seriously affecting the health of women, particularly in developing countries. The main cause of death is local recurrence and metastasis. Therefore, the selection of reasonable treatment plans, accurate assessment of the prognosis, and reducing the recurrence and metastasis are the keys to reduce the mortality of cervical cancer. Currently the main prognostic markers of cervical cancer include FIGO stage, lymph node metastasis, interstitial infiltration, tumor size, vascular invasion, but these clinical pathological features are not accurate enough in prognosis evaluation. So, we need to find new prognostic markers to accurately guide the treatment. In recent years, molecular tumor markers had been extensively studied, and some molecular markers associated with the prognosis have been confirmed. This article reviews the current status of molecular markers related to the prognosis of cervical cancer, and aims to explore new ideas for the follow-up study and provide a more reasonable basis for the treatment of cervical cancer.

Key words: Cervical Cancer; Molecular markers; Prognosis

摘要: 宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,严重影响女性健康,尤其以发展中国家更甚。其导致死亡的主要原因是局部复发和转移,因此,选择合理治疗方案,准确评估其预后,减少复发转移是降低宫颈癌死亡率的关键。目前宫颈癌的预后评估指标主要包括FIGO分期、淋巴结转移、间质浸润深度、肿瘤大小、脉管瘤栓等高危因素,但这些临床病理特征在预后评估方面尚不够精准,有必要寻找新的预后标志物来准确指导治疗。近年来肿瘤分子标志物被广泛研究,部分与预后具有相关性的分子标志物已逐渐被证实。本文综述与宫颈癌预后相关的分子标志物的现状,旨在为后续研究开拓新思路,为宫颈癌的综合治疗提供更为合理依据。

关键词: 宫颈癌; 分子标志物; 预后

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A

0 引言

随着宫颈癌筛查的普遍推广及治疗方法的日臻完善,宫颈癌已成为一种可防可治的疾病,然而其仍为女性恶性肿瘤死亡的主要原因^[1]。通常将FIGO分期晚、肿瘤体积大、间质浸润深、脉管瘤栓和淋巴结转移等因素作为评价宫颈癌预后差的重要指标,存在这些高危因素的患者常死于局部复发和转移。而这些指标主要是通过显微镜观察所获得,遗憾的是当出现上述高危因素时,通常已经失去了干预治疗的机会,因此,寻找新的预后评估标志物是十分必要的^[2-3]。目前,除了对

临床病理高危因素的分析,分子标志物作为新的预后标志物被广泛研究^[4]。肿瘤分子标志物是在肿瘤的发生和恶性转化时由肿瘤细胞所产生的一种生物化学物质,它可用于预后评估、早期检测、诊断、治疗及疾病管理多个方面,在蛋白、DNA、RNA等分子水平的分析更有助于肿瘤分型、评估治疗反应及预后^[5]。本文将对宫颈癌预后相关的分子标志物进行系统阐述,以便为宫颈癌预后研究提供新思路,准确指导临床治疗决策。

1 蛋白标志物

1.1 低氧相关蛋白

血管生成对肿瘤的生长和侵袭至关重要,血管再生不足将引起细胞缺氧,限制肿瘤生长,若肿瘤细胞适应了缺氧环境,则其恶性程度将明显增加,对治疗的敏感度也显著下降^[4]。低氧诱导因子-1 (HIF-1) 是肿瘤细胞应对缺氧状态的重要

收稿日期: 2015-11-16; 修回日期: 2016-01-22

作者单位: 100021 北京, 北京协和医学院 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所病理科

作者简介: 黄璇 (1990-), 女, 硕士在读, 主要从事妇科肿瘤的研究

调节蛋白，它是由两个亚基（HIF-1 α 和HIF-1 β ）组成的异二聚体。其中HIF-1 α 能活化70多种靶基因，调节红细胞、血管生成、细胞新陈代谢及基因稳定性^[6]。

HIF-1 α 与宫颈癌侵袭转移密切相关，可能的作用机制如下：（1）影响肿瘤进展过程中的多个基因；（2）调节多种信号通路。包括PIK3/AKT/mTOR、Notch及Myc等通路，进而促进肿瘤增生、去分化、侵袭和转移；（3）HPV感染是宫颈癌发生的重要条件，而HPV-16则通过促进HIF-1 α 及VEGF的表达来诱导血管生成。研究证实HIF-1 α 过表达与无病生存率（DFS）及总生存率（OS）呈负相关，是宫颈癌的独立预后不良因素^[6-7]。

HIF-1 α 在肿瘤细胞缺氧时通过上调通路上的c-Met、CA9和GLUT1来控制细胞代谢，促进肿瘤转移。有学者对以上四种蛋白与宫颈癌预后关系进行了研究，发现除了HIF-1 α ，c-Met也与淋巴结转移及肿瘤分期相关，可作为预后标志物，甚至可以用来侵袭性宫颈癌的治疗靶点^[8]。

1.2 凋亡相关蛋白

凋亡是一种细胞程序性死亡，其功能紊乱与肿瘤的发生关系密切。P53是控制细胞增殖及凋亡的重要蛋白。P53基因可分为野生型和突变型，野生型P53可阻碍肿瘤细胞的增殖。当DNA损伤时，野生型P53与CDK抑制物/细胞周期蛋白（包括P16、P27及P21）相互作用，使细胞周期停滞在G₁期，以利于DNA自我修复。若修复失败，则联合其他调节蛋白（如Bax、Bcl-2、c-myc）触发凋亡机制，清除损伤细胞^[9]。而当P53基因发生突变时，则无法与P21等CDK抑制物/细胞周期蛋白结合，导致细胞增殖失控，促进肿瘤的发生及进展。突变型P53蛋白半衰期长且稳定，可通过免疫组织化学方法检出，是一种简便有效的预后标志物。研究发现P53高表达与宫颈癌淋巴结转移及TNM临床分期密切相关，且与Ki-67表达成正比，提示P53高表达对宫颈癌预后差有重要意义^[9-10]。

Bcl-2家族同样是调节凋亡途径的关键蛋白，它由两组蛋白组成，一组为抗凋亡成员：Bcl-2、Bcl-x_L、Mcl-1，另一组为促凋亡成员：Bax、Bak、Bcl-XS。Bcl-2对细胞凋亡起重要调控作用，可延长细胞寿命，阻止细胞凋亡^[11]。Bcl-2高表达可以抑制P53诱导的细胞凋亡，导致细胞癌变。在多变量研究中证实Bcl-2与无病生存率（DFS）降低相关，具有预后意义，可作为独立预后指标^[4, 11-12]。

1.3 环氧合酶-2（COX-2）

环氧合酶（COX）是合成前列腺素（PGs）的限速酶，包括COX-1和COX-2两种亚型。COX-2可合成PGE₂，PGE₂通过G蛋白耦联受体通路（包括Ca²⁺、cAMP、PKA、PI3K）产生致癌作用。COX-2过表达也可抑制凋亡途径，促进血管生成，同时激活PI3K/AKT/COX-2通路以增加对放疗抵抗性^[13]，常常预示宫颈癌的侵袭和转移，因此COX-2是推测宫颈癌预后不良的重要分子标志物^[14]。

1.4 表皮生长因子受体（EGFR）

表皮生长因子受体（EGFR）是由原癌基因c-erbB-1（HER-1）表达的跨膜糖蛋白受体，通过与配体EGF结合形成二聚体，进而激活酪氨酸激酶，启动一系列信号转导通路，调节多种生物学功能，如细胞生长和分化^[15]。当EGFR调节通路障碍时，会引起细胞过度增殖，加速细胞恶性转化^[16]。

有学者对不同水平CIN病变及宫颈癌组织中EGFR表达情况进行研究，发现EGFR表达随病变恶性程度逐渐增高，提示其参与宫颈癌的进展过程。研究还指出EGFR在淋巴结转移患者中表达高于无转移者，表明其与宫颈癌转移侵袭有关。因此研究者认为EGFR高表达与宫颈癌预后差有相关性，可通过检测EGFR表达水平进行宫颈癌预后初步评估，是一种有效的预后分子标志物^[17-18]。

2 DNA

持续高危型HPV感染是宫颈癌的主要危险因素，但并不足以直接致癌，仍需其他因素促进宫颈癌的发生和进展。基因是具有遗传效应的DNA片段，基因异常改变与宫颈癌的发展侵袭密不可分^[19-20]。

2.1 基因拷贝数改变（CNAs）

基因拷贝数改变（CNAs）可见于多种实体肿瘤中，有学者全面分析了宫颈癌的拷贝数改变区，认为基因改变以扩增多于缺失。多数基因扩增区位于1q、3q、5p、8q和19q，而基因缺失常见于4p、11q和13q^[21]。研究发现宫颈癌在染色体1q、3q、5p区上存在稳定持续扩增，与宫颈癌的预后差及侵袭紧密相关。这些区域扩增的基因包括LAMP3、PROX1、PRKAA1、hTERC，三者扩增均与淋巴结转移紧密相关，提示预后不良。LAMP3位于宫颈致癌作用相关的重要区域（3q26），其高表达将大大增加宫颈癌淋巴结转移的概率，且临床预后较差。PROX1（1q）为淋巴内皮特异性标志物，其高表达可能促进宫颈上皮细胞由良性向低分化表型转化，与宫颈癌进展密切相关。而PRKAA1（5p）则与肿瘤的恶性特

征有关,能导致细胞凋亡,同时协助肿瘤细胞克服低氧状态,是一种潜在的致癌标志物,能有效预测宫颈癌淋巴结转移状态^[22]。hTERC (3q26)高表达往往提示恶性转化^[21]。

此外,研究还发现基因拷贝数改变与蛋白表达的一致性较低,基因扩增可能会出现蛋白过表达、表达无变化甚至下调,因此CNAs仍是不可替代的预后分子标志物^[19, 23]。

2.2 染色体不稳定性 (CIN)

早在1914年,Boveri就曾提出染色体异常是肿瘤发生的基础。现代细胞遗传学及分子生物学研究表明,大多数肿瘤,尤其是实体肿瘤常表现为染色体不稳定性 (CIN)^[17]。CIN是指持续获得或缺失整个或部分染色体的状态,是癌的普遍特征。其发生机制主要包括中心体功能异常、纺锤体检验点功能紊乱、端粒功能障碍、细胞周期错误调控、染色体分离缺陷等^[24-25]。CIN主要发生在癌症早期,促进肿瘤的发生及发展,而3、8、5、7、X、18号染色体的非整倍体可能是宫颈癌发生的早期事件^[17, 24]。研究发现CIN可导致肿瘤异质性,与宫颈癌分级及侵袭性呈正相关,与预后差及多重耐药性密切相关,是宫颈癌的预后标志物^[24-25]。

2.3 单核苷酸多态性 (SNP)

单核苷酸多态性 (SNP)是指基因组中的一个核苷酸 (A、T、C或G)发生改变时引起的DNA序列变异,它有两种类型:转换 (同型碱基置换)和颠换 (异型碱基置换)^[26]。许多学者对其与宫颈癌的相关性进行了研究。例如:癌基因MDM2的过表达与肿瘤恶性转化相关,研究发现MDM2 SNP 309T > G可促进MDM2表达,进而促进宫颈癌的发生,而SNP 285G > C则使SNP 309T > G失效,起到保护机制^[27]。SNP TNF- α -376 G/A与宫颈癌发生相关,而G/G则是保护因素。但许多基因SNP (如SNP TOR1A)在不同地域、不同人群中与宫颈癌的相关性的研究结果有很大差异,需进一步研究^[28-29]。

2.4 HPV DNA

HPV持续感染是宫颈癌的明确病因,已经发现至少有13种亚型促进宫颈癌的发生,最常见的HPV亚型是16型和18型。高危型HPV编码的E6、E7蛋白可使P53及Rb蛋白失活,细胞周期失控,促进癌症发生^[14, 30]。

有学者认为HPV感染亚型可能与宫颈癌预后相关。研究发现HPV-18和HPV-33是早期宫颈癌的独立预后因素,HPV-18相关宫颈癌的死亡风险较

HPV-16相关宫颈癌高两倍。研究还发现同时感染一种以上HPV亚型时,患者的DFS及疾病特异生存 (DSS)均降低。然而有些学者则认为16、18、33型HPV感染与生存率无关,因此HPV DNA的预后价值尚不明确^[4, 14]。

3 RNA

最新基因序列研究发现,人类基因组中只有不足2%是蛋白编码基因,超过90%的基因转化为非编码RNA (ncRNAs)。ncRNAs根据核苷酸片段的大小可分为两类,长度小于200个核苷酸的短链非编码RNAs (包括MicroRNAs)及大于200 nt的长链非编码RNA (LncRNAs)^[31]。目前对ncRNAs功能的了解并不全面,但许多学者对MicroRNAs及部分LncRNAs进行了相关研究,揭示了两者与宫颈癌预后的关系^[31-39]。

3.1 微小核糖核酸 (MicroRNAs)

MicroRNAs (miRNAs)是由18~25 nt组成的具有调控功能的非编码RNA,其生物学效应是识别并结合靶RNA,阻遏mRNA的翻译或指导miRNA-mRNA复合物降解。研究发现miRNA失调参与宫颈癌的发生过程,具有潜在诊断和评估预后功能。miR-145可抑制其下游靶基因表达CDK6,抑制HeLa细胞系 (宫颈癌细胞系)扩增,是一种肿瘤抑制物,有学者对miR-145与临床病理特征的相关性进行研究,发现其表达下调与肿瘤分化、FIGO分期、淋巴结转移、血管侵犯及HPV感染相关,是一种独立预后标志物^[32]。miR-21位于HPV整合区,可能参与促进HPV感染及宫颈癌的进展^[33]。miR-31表达上调可抑制肿瘤细胞凋亡,促进癌组织的侵袭转移^[34]。研究表明miR-21和miR-31表达上调与临床预后危险因素正相关,可作为评估预后的分子标志物。此外miR-214、miR-375、miR-23b、miR-20能调节宫颈癌细胞的运动性和侵袭性,可作为宫颈癌侵袭的预后标志物^[35]。

3.2 长链非编码RNA (LncRNAs)

目前研究较多的宫颈癌相关LncRNAs种类包括HOTAIR、GAS5、LET、MALAT1等。HOTAIR主要通过上调侵袭相关基因及上皮细胞-间充质转化 (EMT)基因,使VEGF、MMP-9、E-cadherin、 β -catenin、Vimentin等表达增加,产生促转移效应^[35]。GAS5下调可以调节CDK6的表达使肿瘤细胞扩增^[36]。核因子90 (NF90)蛋白通过乏氧机制抑制肿瘤细胞侵袭,而LncRNA-LET的表达下调可破坏NF90蛋白的稳定性,从而促进肿瘤转

移^[37]。MALAT1通过激活不同信号通路以促进不同肿瘤的侵袭转移,已知Wnt途径与膀胱癌相关,ERK/MAPK途径促进胆囊癌转移,PI3K/Akt的激活则与骨肉瘤相关,只是目前MALAT1在宫颈癌中的作用机制尚不明确^[38-39]。尽管如此,多名学者仍认为上述四种LncRNA均与肿瘤分化、FIGO分期、淋巴结转移、血管侵犯密切相关,是宫颈癌的有效预后标志物。

4 总结及展望

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤之一,早期宫颈癌(I~IIA)以根治性手术及放疗为主,预后较好,5年生存率>65%,但仍有15%~30%的I~II期宫颈癌患者在接受根治性手术后出现术后复发转移。而晚期宫颈癌(II B~IV)治疗则以联合放化疗为主,预后较差,IV期5年生存率不足15%^[2,40]。目前对宫颈癌预后不良评估主要依据下列因素:FIGO分期晚、肿瘤体积大、间质浸润深、脉管瘤栓、淋巴结转移,但有时这些临床病理特征并不足以准确评估宫颈癌复发转移风险,且有一定滞后性及局限性^[40]。当前宫颈癌的分子标志物被广泛研究,是在蛋白、DNA、RNA水平上分析解释肿瘤的发生、发展及预后,能有效评估宫颈癌复发转移风险,指导临床治疗。尽管许多分子标志物已经被证实与宫颈癌预后有一定相关性,但有些作用机制尚不明确。因此,与宫颈癌预后相关的分子标志物还需进一步深入研究,以期达到正确指导临床治疗,准确评估预后,为宫颈癌患者选择合理治疗方案提供新的依据。

参考文献:

[1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, *et al.* The Global Burden of Cancer 2013[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(4): 505-27.

[2] Liu T, Liu Y, Bao X, *et al.* Overexpression of TROP2 predicts poor prognosis of patients with cervical cancer and promotes the proliferation and invasion of cervical cancer cells by regulating Erk signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75864.

[3] Dasari S, Wudayagiri R, Valluru L. Cervical cancer: Biomarkers for diagnosis and treatment[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 445: 7-11.

[4] Noordhuis MG, Eijssink JJ, Roossink F, *et al.* Prognostic Cell Biological Markers in Cervical Cancer Patients Primarily Treated With (Chemo)radiation: A Systematic Review[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(2): 325-34.

[5] Flepisi BT, Bouic P, Sissolak G, *et al.* Biomarkers of HIV-associated Cancer[J]. *Biomark Cancer*, 2014, 6: 11-20.

[6] Huang M, Chen Q, Xiao J, *et al.* Overexpression of hypoxia-

inducible factor-1 α is a predictor of poor prognosis in cervical cancer: a clinicopathologic study and a Meta-analysis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(6): 1054-64.

[7] Seeber LM, Horr e N, Vooijs MA, *et al.* The role of hypoxia inducible factor-1 α in gynecological cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 78(3): 173-84.

[8] Kim BW, Cho H, Chung JY, *et al.* Prognostic assessment of hypoxia and metabolic markers in cervical cancer using automated digital image analysis of immunohistochemistry[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 185.

[9] Prunoiu VM, Marinca MA, Cirimbei C, *et al.* The configuration of biomolecular markers in cancer of the uterine cervix. Personalized Therapy. Monitoring and Prognosis[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2015, 110(2): 144-50.

[10] Liu L, Li XD, Chen HY, *et al.* Significance of Ebp1 and p53 protein expression in cervical cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 11860-6.

[11] Protrka Z, Arsenijevic S, Dimitrijevic A, *et al.* Co-overexpression of bcl-2 and c-myc in uterine cervix carcinomas and premalignant lesions[J]. *Eur J Histochem*, 2011, 55(1): e8.

[12] 王乃峰. 宫颈鳞状上皮癌中Bcl-2、P53的表达及其相关临床研究[J]. *中国实用医刊*, 2011, 38(6): 122-3. [Wang NF. Expression of Bcl-2 and P53 in cervical squamous cell carcinoma and its clinical research[J]. *Zhongguo Shi Yong Yi Kan*, 2011, 38(6): 122-3.]

[13] Iida M, Banno K, Yanokura M, *et al.* Candidate biomarkers for cervical cancer treatment: Potential for clinical practice (Review)[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(5): 647-55.

[14] Gadducci A, Guerrieri ME, Greco C. Tissue biomarkers as prognostic variables of cervical cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 86(2): 104-29.

[15] Soonthornthum T, Arias-Pulido H, Joste N, *et al.* Epidermal growth factor receptor as a biomarker for cervical cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(10): 2166-78.

[16] 周素英, 冯国飞, 陈国荣, 等. 子宫颈鳞癌组织中表皮生长因子受体的表达及其基因状态分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(11): 843-6. [Zhou SY, Feng GF, Chen GR, *et al.* Analysis of growth factor receptor expression and gene expression status in tissue microarray of cervical squamous cell carcinoma[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2013, 48(11): 843-6.]

[17] Li Q, Tang Y, Cheng X, *et al.* EGFR protein expression and gene amplification in squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinomas of the cervix[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2): 733-41.

[18] Reyes HD, Thiel KW, Carlson MJ, *et al.* Comprehensive Profiling of EGFR/HER Receptors for Personalized Treatment of Gynecologic Cancers[J]. *Mol Diagn Ther*, 2014, 18(2): 137-51.

[19] Medina-Martinez I, Barr n V, Roman-Bassaure E, *et al.* Impact of Gene Dosage on Gene Expression, Biological Processes and Survival in Cervical Cancer: A Genome-Wide Follow-Up Study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97842.

- [20] Mine KL, Shulzhenko N, Yambartsev A, *et al.* Gene network reconstruction reveals cell cycle and antiviral genes as major drivers of cervical cancer[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1806.
- [21] Kuglik P, Smetana J, Vallova V, *et al.* Genome-wide screening of DNA copy number alterations in cervical carcinoma patients with CGH+SNP microarrays and HPV-FISH[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(8): 5071-82.
- [22] Wangsa D, Heselmeyer-Haddad K, Ried P, *et al.* Fluorescence *in situ* hybridization markers for prediction of cervical lymph node metastases[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(6): 2637-45.
- [23] Vazquez-Mena O, Medina-Martinez I, Juárez-Torres E, *et al.* Amplified Genes May Be Overexpressed, Unchanged, or Downregulated in Cervical Cancer Cell Lines[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32667.
- [24] How C, Bruce J, So J, *et al.* Chromosomal instability as a prognostic marker in cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 361.
- [25] Dewhurst SM, McGranahan N, Burrell RA, *et al.* Tolerance of whole-genome doubling propagates chromosomal instability and accelerates cancer genome evolution[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(2): 175-85.
- [26] Yin G, Zhu T, Li J, *et al.* CXCL12 rs266085 and TNF- α rs1799724 polymorphisms and susceptibility to cervical cancer in a Chinese population[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5768-74.
- [27] Roszak A, Misztal M, Sowińska A, *et al.* Murine Double-Minute 2 Homolog Single Nucleotide Polymorphisms 285 and 309 in Cervical Carcinogenesis[J]. *Mol Diagn Ther*, 2015, 19(4): 235-44.
- [28] Nieves-Ramirez ME, Partida-Rodriguez O, Alegre-Crespo PE, *et al.* Characterization of Single-Nucleotide Polymorphisms in the Tumor Necrosis Factor α Promoter Region and in Lymphotoxin α in Squamous Intraepithelial Lesions, Precursors of Cervical Cancer[J]. *Transl Oncol*, 2011, 4(6): 336-44.
- [29] Zhou Q, Chen Y, Yang J, *et al.* Association analysis of TOR1A polymorphisms rs2296793 and rs3842225 in a Chinese population with cervical dystonia[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 612: 185-8.
- [30] Tornesello ML, Buonaguro L, Giorgi-Rossi P, *et al.* Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 519619.
- [31] Huang L, Liao LM, Liu AW, *et al.* Overexpression of long noncoding RNA HOTAIR predicts a poor prognosis in patients with cervical cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(4): 717-23.
- [32] Wang Q, Qin J, Chen A, *et al.* Downregulation of microRNA-145 is associated with aggressive progression and poor prognosis in human cervical cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3703-8.
- [33] Han Y, Xu GX, Lu H, *et al.* Dysregulation of miRNA-21 and their potential as biomarkers for the diagnosis of cervical cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7131-9.
- [34] Wang N, Zhou Y, Zheng L, *et al.* MiR-31 is an independent prognostic factor and functions as an oncomir in cervical cancer via targeting ARID1A[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(1): 129-37.
- [35] Kim HJ, Lee DW, Yim GW, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 521-30.
- [36] Cao S, Liu W, Li F, *et al.* Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6776-83.
- [37] Jiang S, Wang HL, Yang J. Low expression of long non-coding RNA LET inhibits carcinogenesis of cervical cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 806-11.
- [38] Yang L, Bai HS, Deng Y, *et al.* High MALAT1 expression predicts a poor prognosis of cervical cancer and promotes cancer cell growth and invasion[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(17): 3187-93.
- [39] Dong Y, Liang G, Yuan B, *et al.* MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells by activating the PI3K/Akt pathway[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1477-86.
- [40] Liang H, Li Y, Luo RY, *et al.* MicroRNA-215 is a potential prognostic maker for cervical cancer[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol(Med Sci)*, 2014, 34(2): 207-12.

[编辑校对: 周永红]