

妇癌专题

• 综述 •

子宫颈癌相关生物标志物研究进展*

胡艳霞 综述, 张国楠[△] 审校

610071 成都, 成都中医药大学 研究生院(胡艳霞); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 妇科肿瘤中心(张国楠)

[摘要] 子宫颈癌是发展中国家女性死亡的主要原因之一, 高危型人乳头瘤病毒 (high risk human papilloma virus, HR-HPV) 感染被认为是致病因素之一。虽然宫颈癌的筛查诊断方法日益完善, 但是传统的手术、化疗、放疗治疗方式仍未能达到令人满意的治疗效果, 晚期患者预后不佳。生物标志物通常存在于血液、组织或其他体液中, 作为正常或异常病理状态的标志; 可以通过遗传学、蛋白组学、细胞或分子学方法对生物标志物进行检测, 目前一些宫颈癌相关生物标志物被广泛认可, 已运用于临床。近年来, 研究发现某些长链非编码 RNA (long-chain non-coding RNAs, lncRNA)、微小 RNA (MicroRNA) 在宫颈癌的筛查、诊断、预后、治疗反应评估以及检测癌症复发方面具有一定的价值。现就相关研究进展作一综述。

[关键词] 宫颈癌; 生物标志物; 长链非编码 RNA; 微小 RNA

[中图分类号] R737.33 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2019.02.008

引文格式: Hu YX, Zhang GN. Progress of research on cervical cancer-related bio-markers[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2): 148-153. [胡艳霞, 张国楠. 宫颈癌相关生物标志物研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 148-153.]

Progress of Research on Cervical Cancer-related Bio-markers

Hu Yanxia, Zhang Guonan

Graduate School in Chengdu University of TCM, Chengdu 610071, Sichuan, China (Hu Yanxia); Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Zhang Guonan)

Corresponding author: Zhang Guonan, E-mail: zhanggn@hotmail.com

This study was supported by Sichuan Key Subjects and key specialist construction (No. 407)

[Abstract] Cervical cancer is one of the leading causes of death in developing countries. High risk human papillomavirus infection is considered to be one of the pathogenic factors. Although the screening and diagnosis methods of cervical cancer are increasingly perfect, traditional surgery, chemotherapy, and radiotherapy have not achieved satisfactory therapeutic effects, and the prognosis of patients in advanced stage is poor. Bio-markers commonly found in blood, tissue or other body fluids as a marker of normal or abnormal pathological state can be detected via genetics, proteomics, cellular or molecular methods. Currently, some cervical cancer-related markers have been widely recognized and used clinically. In recent years, studies have found that some long-chain non-coding RNAs and microRNAs have certain value in screening, diagnosis, prognosis, treatment response assessment, and detection of cancer recurrence. A review of relevant research progress is now available.

[Key words] Cervical cancer; Bio-markers; Long-chain non-coding RNAs; microRNA

[收稿日期] 2018-08-09 **[修回日期]** 2019-01-08

[基金项目] * 四川省医学重点学科和重点专科建设 (编号: 川卫办发[2007]407号)

[通讯作者] [△] 张国楠, E-mail: zhanggn@hotmail.com

宫颈癌在发展中国家是除了乳腺癌外, 在女性中第 2 常见的癌症^[1], 根据最近的统计数据, 中国 30 ~ 44 岁年龄阶段女性的宫颈癌发病率为 28.2/1 000^[2]。宫颈癌可分为两种主要的组织学类型, 鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC; 约占 80%) 和腺癌

(adenocarcinomas, ADC; 约占 5%~20%)^[3]。宫颈癌的发生与多种因素相关,其中高危型人乳头瘤病毒(high risk human papilloma virus, HR-HPV)感染是主要原因之一^[4],HR-HPV 的癌蛋白 E6 和 E7 通过失活细胞内的抑癌蛋白 p53 和 pRb 引起宫颈癌的发生^[5]。大多数 HPV 感染(约 90%)可被宿主免疫系统清除,然而,大约 10%~12% 持续感染特定类型高危型致癌 HPV 的人群,可发展为侵袭性宫颈癌。近年来宫颈癌疫苗的应用(二价疫苗、四价疫苗、九价疫苗)、筛查手段的完善(如液基细胞学检查、HPV-DNA 检测、阴道镜等),以及标准化治疗的实施,在预防及治疗宫颈癌方面发挥了重要作用。但是仍有大约 40% 的宫颈癌复发^[6],宫颈癌在发展中国家的死亡率仍高达 87%^[7]。因此,需要探索新的与宫颈癌密切相关的生物标志物来预测宫颈癌的发生发展。本文综述了目前为国内外接受、运用于临床的几种宫颈癌生物标志物,以及 RNA 作为宫颈癌的标志物的相关研究进展。

1 临床使用的宫颈癌标志物

1.1 鳞状细胞癌抗原

鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SccAg)是一种特异性很好的 SCC 肿瘤标志物, Kato 等^[8]首先在肿瘤抗原 4 的中性和酸性亚分组中描述了 SccAg。大约 80% 的宫颈癌是 SCC 类型,因此 SccAg 目前被认为是子宫颈 SCC 随访的首选标志物,并且也是欧洲肿瘤标志物协会认定管理宫颈癌患者最有用的标志物^[9]。在 28%~88% 的宫颈 SCC 中检测到血清 SCC-Ag 水平升高^[10]。一些研究表明血清 SCC-Ag 水平升高与治疗反应差、生存率低和预后不良有关^[11]。Takeda 等^[12]对 FIGO 分期为 IB~IIB 的宫颈 SCC 患者进行根治性子宫颈切除术,同时测定术前血清 SccAg 水平。作者发现 SCC-Ag 的水平与疾病的分期、肿瘤的大小和宫颈间质侵犯的深度、淋巴结转移有关,可用于术前评估宫颈 SCC 患者淋巴结的转移情况及判断预后。血清 SCC-Ag 是子宫颈 SCC 的常用血清标记物,治疗前血清 SCC-Ag 水平升高与较短的无进展生存期和总生存期(overall survival, OS)相关,此外,血清 SCC-Ag 水平能够反映患者对治疗的反应。SCC-Ag 水平通常在临床检测宫颈癌复发之前就已经升高,因此 SCC-Ag 可作为检测 FIGO 分期为 I~II 期宫颈 SCC 患者早期复发的标志^[13]。

1.2 癌抗原 125

癌抗原 125(cancer antigen 125, CA125)是 1981

年由 Bast 等采用卵巢浆液性囊 ADC 细胞系 ovca433 免疫小鼠,并与骨髓瘤细胞杂交得到的单克隆抗体所能识别的抗原,也称为 MUC16 蛋白,其在胚胎期体腔上皮来源的胸腹膜及输卵管、子宫内膜等组织有表达,研究发现血清 CA125 浓度通常在宫颈 ADC 中升高^[14],血清 CA125 水平可作为宫颈 ADC 患者的独立预后标志物^[15]。研究发现无淋巴结转移的早期宫颈 ADC 患者术前血清 CA125 水平高,与宫颈间质侵犯程度深、淋巴管浸润范围广相关^[16]。CA125 可用于在治疗前预测宫颈癌尤其是宫颈 ADC 患者的预后以及术前预测宫颈癌尤其是宫颈腺癌患者淋巴结转移的存在^[17]。

1.3 癌胚抗原

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是一种糖蛋白,最初由 Gold 和 Freedman 定义^[18]。研究认为,CEA 可作为早期癌症标志物以及预后指标。CEA 可用于在治疗前预测宫颈癌患者的预后;术前预测宫颈癌尤其是宫颈 ADC 患者淋巴结转移的存在,以及治疗前预测宫颈癌患者对新辅助化疗的临床反应^[17]。

2 宫颈癌相关 RNA 分子标志物

2.1 长链非编码 RNA

长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸的 RNA 转录物,没有明显的蛋白质编码潜力^[19]。其功能包括^[20]:(1)通过在蛋白质编码基因的上游启动子区域的转录来干扰下游基因表达;(2)通过抑制 RNA 聚合酶的活性来影响多个下游基因的表达或通过染色质重塑和组蛋白修饰;(3)干扰 mRNA 剪接模式,以通过与 mRNA 前体的互补结合产生不同的剪接变体;(4)通过直接结合调节蛋白质活性;(5)作为支架形成 RNA-蛋白质复合物;(6)调节特定蛋白质的亚细胞定位;(7)作为微小 RNA 的转录前体,也可以调节基因表达。

最近越来越多的研究表明,lncRNA 的表达异常与多种肿瘤(包括宫颈癌在内)的发生、发展有密切的相关性,lncRNA 可通过改变肿瘤相关基因的表达、影响细胞周期和干扰 miRNA 功能等途径,来促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,因此 lncRNA 正在成为肿瘤治疗的新靶点^[21-22]。

Chen 等^[23]研究结果表明:CCHE1 是一种新发现的 lncRNA,在宫颈癌组织高表达。高表达的 CCHE1 与 FIGO 分期($P = 0.014$),肿瘤大小($P = 0.007$),淋巴结转移($P = 0.022$)和 HPV 阳性($P =$

0.001)密切相关; *CCHE1* 低表达的患者的 OS 和无病生存期长于高表达 *CCHE1* 的患者, 研究提示 *CCHE1* 是宫颈癌的潜在预后生物标志物。有研究^[24]发现 *INK4* 位点反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the *INK4* locus, *ANRIL*) 的表达在宫颈癌组织和细胞系中均显著增加, *ANRIL* 高表达的患者与低表达的患者相比, 具有更晚的 FIGO 分期, 淋巴结转移和较差的总体存活率; 敲除 *ANRIL* 在体外抑制了宫颈癌细胞的增殖和转移。研究指出 *ANRIL* 可能在宫颈癌进展中起重要作用, 同时是宫颈癌患者预后不良的独立危险因素。lncRNA-TCONS_00026907 过表达的宫颈癌患者, 其肿瘤体积更大, TNM 分期更晚, 淋巴结转移更广^[25]。*UCA1* 基因位于人类的第 19 号染色体, Yan 等^[26]研究发现 *UCA1* 在宫颈癌中表达上调, 敲除 *UCA1* 可抑制宫颈癌细胞增殖, 作者认为 *UCA1* 可作为宫颈癌治疗的潜在靶点。*HOXA11* 反义 RNA 过表达会促进宫颈癌的脉管侵犯及淋巴结转移, 同时影响患者预后^[27]。

Hua 等^[28]通过对 79 例人宫颈癌组织及邻近非癌组织的研究发现, lncRNA NNT-AS1 与宫颈癌的发生存在相关性, 在宫颈癌组织中, lncRNA NNT-AS1 的表达较邻近非癌组织上调 ($P < 0.05$)。同时研究发现, lncRNA NNT-AS1 基因沉默时, Wnt/ β -catenin 信号通路受到抑制, 该基因敲除后则可显著抑制宫颈癌细胞 β -连环蛋白 (β -catenin)、c-myc 和细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的表达水平, 而 Wnt/ β -catenin 信号通路可通过调节 β -catenin 蛋白的分化能力, 来调控细胞的增殖、侵袭和分化^[29]。因此, 该研究推断 lncRNA NNT-AS1 可能影响 Wnt/ β -catenin 信号通路在宫颈癌进展中的活性, 从而可用来预测宫颈癌的预后, 并可作为潜在的治疗靶点。Sun 等^[30]研究发现 HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, *HOTAIR*) 在宫颈癌组织中表达明显增加, 其过表达促进宫颈癌细胞的增殖, 迁移和侵袭, *HOTAIR* 表达上调的宫颈癌患者的 OS 显著缩短, 其表达与疾病的病理分期、组织学类型、淋巴结侵袭及转移紧密相关。研究提示 *HOTAIR* 在宫颈癌中起着促进宫颈癌发展的作用, 可能是宫颈癌预后的标志物, 也是治疗干预的潜在靶点。Zhang 等^[31]研究发现 *HOTAIR* 表达在宫颈癌细胞中显著上调, 当在 HeLa 细胞中抑制 *HOTAIR* 的表达时, 细胞的增殖、迁移和侵袭均被抑制。作者指出, *HOTAIR* 可作为宫颈癌诊断与术后监测的分子标志物。Lee

等^[32]将 80 例正常人血清与 153 例宫颈癌患者血清中能促进宫颈癌发展的 lncRNA *HOTAIR* 的表达水平进行对比分析, 结果发现与对照组相比, 宫颈癌患者的血清中 *HOTAIR* 水平显著地升高, 血清 *HOTAIR* 表达水平高的患者无病生存期和 OS 都明显缩短, *HOTAIR* 表达与肿瘤大小、淋巴结转移、淋巴管表面侵袭密切相关。研究指出, 血清 *HOTAIR* 在宫颈癌诊断与预后中有一定应用价值。

Zhang 等^[33]将宫颈癌 HeLa 细胞进行分组, 分别采用肺腺癌转移相关转录子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 和 MALAT1 抑制剂进行转染, 结果发现 MALAT1 增加了细胞的侵袭和迁移能力, 作者指出, MALAT1 高表达促进宫颈癌的发生。Zhang 等^[34]收集了宫颈癌患者、HPV 阳性和 HPV 阴性无宫颈肿瘤对照组的阴道灌洗液, 然后分离阴道灌洗液中由细胞释放的外泌体, 并分析不同来源外泌体中两种促癌 lncRNA (*HOTAIR*, MALAT1) 和一种抑癌 lncRNA 母系表达因子 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 的表达差异。结果发现在 HPV 阴性无肿瘤对照组、HPV 阳性无肿瘤对照组和宫颈癌组的阴道灌洗液外泌体中, MEG3 的表达水平依次降低, 而 *HOTAIR* 和 MALAT1 表达水平则依次升高。研究指出, 上述 3 种 lncRNA 可作为宫颈癌的早期检测和诊断的潜在的分子标志物。

2.2 微小 RNA (MicroRNA, miRNA)

MicroRNA 是一类长度约为 18 ~ 22nt 的非编码 RNA, 是生物体内重要的转录后调控子, MicroRNA 可在恶性肿瘤中异常表达, 并作为致癌基因或肿瘤抑制因子发挥作用^[35-36]。miRNA 可能在癌症中过表达或下调, 并且与遗传 (例如缺失、扩增和点突变) 和表观遗传 (组蛋白修饰和异常 DNA 甲基化) 改变有关。人 miRNA 通常位于癌症中受影响的脆弱位点和染色体区域。因此, 染色体改变被认为是癌症中 miRNA 表达改变的主要机制, 已在黑色素瘤, 神经母细胞瘤, 骨髓瘤细胞系以及卵巢癌和乳腺癌中得到证实^[37]。异常的 miRNA 表达可能是由 HR-HPV 感染引起, 一些 miRNA 基因点定位于脆弱位点, 可能发生 HR-HPV DNA 整合。由 HR-HPV 编码的蛋白质可以影响宿主 miRNA 的表达。如 HR-HPV E6 和 E7 蛋白调节 DNA 甲基转移酶的表达, 该酶通过甲基化其启动子区调节基因表达^[37]。MicroRNA 功能有 2 种机制: 首先, miRNA 特异性结合靶信使 mRNA 的 3' 非翻译区 (UTR) 中的靶位点,

导致 mRNA 降解;其次,miRNA 对靶 mRNA 具有部分碱基互补性并抑制翻译过程,不发生蛋白质合成。每个 miRNA 可以靶向超过 100 个 mRNA,并且单个 mRNA 可以包含针对不同 miRNA 的多个结合位点。近年来许多研究都提示 miRNA 与宫颈癌细胞增殖、凋亡、侵袭、转移和血管生成及 HPV 感染等过程密切相关^[38]。

Gao 等^[39]使用 GEO 数据和 TCGA 数据来揭示宫颈癌的高度特异性和敏感性标志物。他们通过一系列筛选工具、数据整理及分析,从 GSE30656 数据集构建了 21 个差异表达的 miRNA 的热图。基于 TCGA 中与 CC 相关的这些 miRNA 的数据集,使用单变量 Cox 回归分析, Kaplan-Meier 曲线, Log-rank 检验和 Landmark 分析评估 miRNA 表达与患者存活之间的关联,筛选出与 CC 预后相关的 4 种 miRNA: miR-223, miR-188, miR-99a 和 miR-125b。然后,基于来自 TCGA 数据的 CC 中的差异表达基因与 4 个 miRNA 靶基因之间的对应关系,筛选出了 58 个靶基因,并通过功能和途径富集分析来分析它们的潜在功能。最后,该研究构建了 58 个靶基因的蛋白质-蛋白质相互作用网络,并筛选了 7 个中心基因: *MAP3K3*, *FOXO1*, *RHOB*, *DIRAS1*, *REERG*, *RAP2C*, *MEF2C*, 作为与预后相关的 4 种 miRNA 的靶基因,它们直接或间接参与宫颈癌的发展。研究得出 miR-188 的低表达和 miR-223 的高表达与宫颈癌患者的生存期短相关, miR-99a 和 miR-125b 表达下调与宫颈癌患者的 5 年生存率降低密切相关,但是超过 5 年生存时间的患者的生存率不再受到两个下调的 miRNA 的影响。由于 miRNA 和基因的相互作用网络极其复杂,表达谱分析是一种相对较新的工具,因此,还需要其他实验研究确认目前的发现结果。

Liu 等^[40]首次检测了 104 例宫颈 SCC 患者(FIGO IIB ~ IIIB 期)接受同步放化疗前肿瘤组织标本中 miR-492 的表达,发现与对放化疗不敏感的标本相比, miR-492 表达在对放化疗敏感的标本中显著增高($P < 0.05$)。研究还发现 miR-492 在盆腔淋巴结转移阳性患者中的表达水平高于盆腔淋巴结转移阴性的患者,提示 miR-492 的高表达与宫颈癌的盆腔淋巴结转移相关($P = 0.003$),但是 miR-492 的表达与其他临床病理学特征(如患者年龄、FIGO 分期、肿瘤大小和组织学分类)之间未发现相关性($P > 0.05$)。可能由于晚期宫颈癌患者的淋巴结样本无法通过组织学检查获得和确认,所以该研究进一步比较了接受手术切除的早期宫颈癌患者的阳性淋

巴结和阴性淋巴结中的 miR-492 水平,发现 miR-492 在阳性淋巴结中的表达水平高于阴性淋巴结。该研究还确定了金属蛋白酶组织抑制剂 2 (tissue inhibitor of metalloproteinase 2, TIMP2) 是 miR-492 的直接和功能性靶标, TIMP2 是基质金属蛋白酶的内源性抑制剂,是基质金属蛋白酶 10 (matrix metalloproteinase 10, MMP10) 的生理抑制剂,在细胞侵袭和肿瘤发生中起重要作用, miR-492/TIMP2/MMP10 轴是宫颈癌异常细胞迁移的分子机制,该研究提示, miR-492 在宫颈癌盆腔淋巴结转移中起关键作用,可以作为一种新的生物标志物来鉴定宫颈癌患者对放化疗的敏感性,并且可以在接受标准治疗之前用来预测患者的预后。

Peta 等^[41]通过使用 miRNA 微阵列分析,在人角质形成细胞中鉴定了高危型 HPV16 的 E6 和 E7 调控的 miRNA,并证明 miR-146V-5p 在宫颈癌中表达水平被 HPV16E6 和 E7 下调,其在宫颈癌细胞系和高危型 HPV 感染妇女的宫颈标本中低水平表达。miR-146V-5p 能抑制人角质形成细胞和宫颈癌细胞系的增殖。研究表明, HPV16 E6 和 E7 对人包皮角质形成细胞及宫颈癌细胞株中 miR-146a-5p 的抑制作用是通过癌基因 c-myc 介导的,并确定了 miR-146a-5p 的新靶点,即赖氨酸特异性脱甲基酶 2B (lysine-specific histone demethylase 2B, KDM2B)。miR-146a-5p 可抑制 KDM2B 表达, KDM2B 在宫颈癌细胞系和浸润性宫颈癌及 HPV 阳性的浸润性鳞状喉癌中显著过表达,可能具有致癌活性,当 KDM2B 在宫颈癌细胞中沉默时可抑制细胞增殖和迁移。KDM2B 已被证明能抑制 c-myc 的转录^[42]。KDM2B 在 HPV 阳性肿瘤中的过表达与 myc 位点的扩增或拷贝增益有关。myc 基因点 8q24.21 的扩增事件在 HPV 相关的肿瘤发生中很常见,并且已经通过全基因组测序在 42% 的宫颈癌中检测到^[43], myc 癌基因是宫颈癌中 HPV 整合最易受影响的基因^[44]。最后研究揭示 HPV16 E6 和 E7 是通过参与 c-myc 过表达的途径来上调人角质形成细胞中的 KDM2B 表达,其反过来又下调 miR-146a-5p 表达。所以研究认为 miR-146a-5p 在宫颈癌细胞中的表达水平有可能作为宫颈癌的一项预后指标。

Pedrozatorres 等^[45]通过 miRNA PCR 微阵列,对 41 名局部晚期宫颈癌的患者进行 miRNA 表达谱分析,经过 45 个月的中位临床随访后,鉴定出可以预测接受放射和化疗治疗病理反应的 miRNA。最终筛选出了 7 个 miRNA: miR-31-3p, miR-3676, miR-

342, miR-125a-5p, miR-125b-5p, miR-100-5p 和 miR-200a-5p, 作者指出这 7 种 miRNA 可作为预测局部晚期宫颈癌患者对化疗耐药和对放疗不敏感的分子生物标志物。其他研究发现 miR-29 可抑制细胞周期进程, 诱导细胞凋亡并促进 HPV 诱导的恶性转化^[46]。此外, 还有研究报道在血液及宫颈阴道分泌物中也可检测 miRNA 的表达作为筛查、诊断宫颈癌的潜在生物标志物^[38,47]。

3 小结与展望

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 尽管筛查、宫颈癌疫苗的应用, 在预防宫颈癌方面起到了一定的作用, 但是晚期宫颈癌预后仍较差, 因此寻找新的生物标志物来预测宫颈癌的预后、评估治疗反应、检测癌症复发等有其必要性。大量研究显示 lncRNA、微小 RNA 在预测宫颈癌预后、治疗反应、复发、耐药等方面有一定的潜在价值, 但是目前关于这些分子标志物的作用仍然不清楚, 许多研究结果需要更大样本量、更严密的试验设计来进一步验证。希望在不久的将来, 这些 RNA 的作用机制完全阐释清楚, 可联合现有生物标志物来运用于宫颈癌的筛查、临床诊断、治疗与预后分析。

作者声明: 本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突: 本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA: A Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population [J]. Int J Cancer, 2002, 97(1): 72-81.
- [4] Song Z, Lin Y, Ye X, et al. Expression of IL-1 α and IL-6 is associated with progression and prognosis of human cervical cancer [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 4475-4481.
- [5] Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(1): 11-22.
- [6] Wu DM, Shi J, Liu T, et al. Integrated analysis reveals down-regulation of SPARCL1 is correlated with cervical cancer development and progression [J]. Cancer Biomarker, 2018, 21(2): 355 - 365.
- [7] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(3): 147 - 172.
- [8] Kato H, Tamai K, Nagaya T, et al. The use of a tumor antigen TA-4 for the management of squamous cell carcinoma [J]. Cancer Detect Prev, 1985, 8(1-2): 155-159.
- [9] Segurado O, Bonfrer J, Duffy M, et al. Tumour markers in gynaecological cancers--EGTM recommendations. European Group on Tumor Markers [J]. Anticancer Res, 1999, 19(4A): 2807 - 2810.
- [10] Ohara K, Tanaka Y, Tsunoda H, et al. Assessment of cervical cancer radioresponse by serum squamous cell carcinoma antigen and magnetic resonance imaging [J]. Obstet Gynecol, 2002, 100(4): 781-787.
- [11] Chan YM, Ng TY, Ngan HY, et al. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? [J]. Gynecol Oncol, 2002, 84(1): 7-11.
- [12] Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, et al. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 81(5): 451-457.
- [13] Salvatici M, Achilare MT, Sandri MT, et al. Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) during follow-up of cervical cancer patients: Role in the early diagnosis of recurrence [J]. Gynecol Oncol, 2016, 142(1): 115-119.
- [14] Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, et al. Tumor markers CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. Obstet Gynecol, 1989, 73(4): 661-668.
- [15] Bender DP, Sorosky JI, Buller RE, et al. Serum CA 125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(1): 113-117.
- [16] Tsai CC, Liu YS, Huang EY, et al. Value of preoperative serum CA125 in early-stage adenocarcinoma of the uterine cervix without pelvic lymph node metastasis [J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(3): 591-595.
- [17] Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers [J]. Clin Chem, 2010, 56(6): 1-48.
- [18] Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system [J]. J Exp Med, 1965, 122(3): 467-481.
- [19] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions [J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(3): 155-159.
- [20] Jiang C, Xin L, Hui Z, et al. Long non-coding RNAs: potential

- new biomarkers for predicting tumor invasion and metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1) : 62.
- [21] Anirban Sahu, Udit Singhal, Arul M. Chinnaiyan. Long noncoding RNAs in cancer : from function to translation [J]. *Trends Cancer*, 2015, 1(2) : 93-109.
- [22] Hosseini ES, Meryet-Figuere M, Sabzalipoor H, et al. Dysregulated expression of long noncoding RNAs in gynecologic cancers[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1) : 107.
- [23] Chen Y, Wang CX, Sun XX, et al. Long non-coding RNA CCHE1 overexpression predicts a poor prognosis for cervical cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3) : 479-483.
- [24] Zhang D, Sun G, Zhang H, et al. Long non-coding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of cervical cancer and promotes carcinogenesis via PI3K/Akt pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85 : 511-516.
- [25] Jin X, Chen X, Hu Y, et al. LncRNA-TCONS_00026907 is involved in the progression and prognosis of cervical cancer through inhibiting miR-143-5p[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6) : 1409-1423.
- [26] Yan Q, Tian Y, Hao F. Downregulation of lncRNA UCA1 inhibits proliferation and invasion of cervical cancer cells through miR-206 expression[J]. *Oncol Res*, 2018, Doi : 10. 3727/096504018X15185714083446.
- [27] Kim HJ, Eoh KJ, Kim LK, et al. The long noncoding RNAHOXA11 antisense induces tumor progression and stemness maintenance in cervical cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50) : 83001-83016.
- [28] Hua F, Liu S, Zhu L, et al. Highly expressed long non-coding RNA NNT-AS1 promotes cell proliferation and invasion through Wnt/ β -catenin signaling pathway in cervical cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92 : 1128-1134.
- [29] Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(6) : 1192-1205.
- [30] Sun J, Chu H, Ji J, et al. Long non-coding RNA HOTAIR modulates HLA-G expression by absorbing miR-148a in human cervical cancer[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3) : 943-952.
- [31] Zhang Y, Cheng X, Liang H, et al. Long non-coding RNA HOTAIR and STAT3 synergistically regulate the cervical cancer cell migration and invasion[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 286 : 106-110.
- [32] Lee M, Kim HJ, Kim SW, et al. The long non-coding RNA HOTAIR increases tumour growth and invasion in cervical cancer by targeting the Notch pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28) : 44558-44571.
- [33] Zhang L, Niyazi HE, Zhao HR, et al. Effects of miRNA 143 and the non-coding RNA MALAT1 on the pathogenesis and metastasis of Hela cells[J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(1) : 1-9.
- [34] Zhang J, Liu SC, Luo XH, et al. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients[J]. *Clin Lab Anal*, 2016, 30(6) : 1116-1121.
- [35] Hou LK, Ma YS, Han Y, et al. Association of microRNA-33a molecular signature with non-small cell lung cancer diagnosis and prognosis after chemotherapy [J]. *Plos One*, 2017, 12(1) : e0170431.
- [36] 张婷, 史维. miRNA-101 在肿瘤中的研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2016, 29(6) : 339-342.
- [37] Pardini B, Maria DD, Francavilla A, et al. MicroRNAs as markers of progression in cervical cancer : a systematic review [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1) : 696.
- [38] González-Quintana V, Palma-Berré L, Campos-Parra AD, et al. MicroRNAs are involved in cervical cancer development, progression, clinical outcome and improvement treatment response (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1) : 3-12.
- [39] Gao C, Zhou C, Zhuang J, et al. MicroRNA expression in cervical cancer : Novel diagnostic and prognostic biomarkers [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8) : 7080-7090.
- [40] Liu M, An J, Huang M, et al. MicroRNA-492 overexpression involves in cell proliferation, migration and radiotherapy response of cervical squamous cell carcinomas[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(1) : 32-43.
- [41] Peta E, Sinigaglia A, Masi G, et al. HPV16 E6 and E7 upregulate the histone lysine demethylase KDM2B through the c-MYC/miR-146a-5p axis[J]. *Oncogene*, 2018, 37(12) : 1654-1668.
- [42] Hong X, Xu Y, Qiu X, et al. MiR-448 promotes glycolytic metabolism of gastric cancer by downregulating KDM2B[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16) : 22092-22102.
- [43] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer[J]. *Nature*, 2017, 543(7645) : 378-384.
- [44] Zhang R, Shen C, Zhao L, et al. Dysregulation of host cellular genes targeted by human papillomavirus (HPV) integration contributes to HPV-related cervical carcinogenesis [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(5) : 1163-1174.
- [45] Pedrozatorres A, Fernándezretana J, Peraltazaragoza O, et al. A microRNA expression signature for clinical response in locally advanced cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(3) : 557-565.
- [46] Wang X, Tang S, Le SY, et al. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth[J]. *Plos One*, 2008, 3(7) : e2557.
- [47] Van OX, Dom M, Tjalma W, et al. Candidate biomarkers in the cervical vaginal fluid for the (self-)diagnosis of cervical precancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(2) : 295-311.