

DOI: 10.13376/j.cbls/2016059

文章编号: 1004-0374(2016)04-0470-05

微小RNA与宫颈癌

熊焱强, 王 玗, 李志英*

(三峡大学仁和医院妇产科, 宜昌 443002)

摘要: 微小 RNA (microRNA, miRNA) 在宫颈癌的发生、侵袭、转移和复发等过程中扮演重要角色, 与其预后密切相关。它能在组织、血清和血浆等标本中稳定存在, 可通过调控靶基因从而促进宫颈癌细胞凋亡, 并能改变宫颈癌细胞对药物和射线的敏感性, 这使得 miRNA 有望成为一种与宫颈癌诊疗密切相关的新型分子标志物。就 miRNA 在宫颈癌的早期分子诊断、治疗以及预后判断等方面的最新研究进展作一综述。

关键词: 微小 RNA; 宫颈癌; 诊断; 治疗; 预后

中图分类号: Q522; R737.33

文献标志码: A

MicroRNA and cervical cancer

XIONG Yan-Qiang, WANG Ding, LI Zhi-Ying*

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Ren-he Hospital, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: microRNA (miRNA) plays an important role in the occurrence, invasion, metastasis and recurrence of cervical cancer, which is closely related to the prognosis of cervical cancer. MiRNAs can not only exist stably in tissue, serum and plasma, but also promote cervical cancer cell apoptosis and change drug and radiation sensitivity of cervical cancer cell line through regulating target genes. Since miRNA is closely related to cervical cancer diagnosis and treatment, it is expected to be a new kind of molecular marker. This article reviews the latest research progress in molecular diagnosis, treatment and prognosis of miRNAs in the early stage of cervical cancer.

Key words: miRNA; cervical cancer; diagnosis; treatment; prognosis

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤, 全球每年共有 527 600 人被诊断为宫颈癌, 其中 265 700 人死亡, 在女性恶性肿瘤中发病率排第 2 位, 死亡率排第 4 位^[1-2]。尽管已经明确了 HPV 感染为宫颈癌的主要病因, 但由于缺乏有效的临床早期诊断和治疗的肿瘤分子标志物, 大多数宫颈癌患者确诊时已是中晚期, 故而导致疗效不佳, 死亡率仍然居高不下。MicroRNA (miRNA) 是一类长度约为 18~22 nt 的非编码小 RNA, 是生物体内重要的转录后调控子。MiRNA 与宫颈癌细胞增殖、凋亡、侵袭、转移和血管生成等过程密切相关^[3]。此外, miRNA 在各类标本中能够稳定存在, 且其表达水平对宫颈癌的治疗和预后具有重要意义。本文介绍了 miRNA 在宫颈癌的早期诊断、治疗及预后判断的研究现状。

1 MiRNA的生物学特性及其检测方法

1.1 MiRNA

1993 年 Lee 等^[4]利用定位克隆法在秀丽新小杆线虫中克隆了调控胚胎发育的 *lin-4* 基因, 发现该基因不编码蛋白质, 却含有与 *lin-14* mRNA 3'UTR 区互补的反义序列, 这是 miRNA 的首次发现。目前在人类细胞中已经发现了 1 000 多种 miRNA (其中约 400 多种已被证实), 其数量只占蛋白质编码基因的 1%, 调节约 30% 的基因的表达^[5]。目前众多学者认为, miRNA 主要通过促进 mRNA 的降解

收稿日期: 2016-01-12; 修回日期: 2016-04-05

基金项目: 湖北省教育厅科研计划项目(D20151202);

三峡大学研究生创新基金项目(2015CX101)

*通信作者: E-mail: zhiying969@126.com

和抑制蛋白质翻译两种作用机制介导转录后基因调控。此外, 还可以将结合的 mRNA 运输至 P-body 胞浆复合体, 在其中完成脱腺苷酸化过程, 然后再由核酸酶对靶 mRNA 进行酶切降解。miRNA 具有组织特异性、时序表达特异性和高度保守性, 在细胞增殖、细胞死亡和肿瘤形成等生物过程中起着重要的作用^[6]。

1.2 MiRNA的检测方法

MiRNA 的相对分子量小, 且在组织、血液等样本中的表达水平低, 使得对检测方法的灵敏度和准确度要求较高。目前检测 miRNA 的方法主要有 RNA 印迹 (Northern blotting)、RT-PCR、RT-qPCR、基因芯片和 Solexa 测序等技术。其中 Northern blotting 检测的灵敏度高, 被认为是研究 miRNA 表达水平最可靠的技术。但其操作复杂、样本量需求大、灵敏度较低, 不适用于大量临床样本的检测^[7]。RT-PCR 方法是检测 miRNA 表达的常用方法, 可分为茎环法 (stem-loop RT-PCR) 和 polyA 加尾法, 其中茎环法特异性较高。而 RT-qPCR 可以很精确地定量分析 miRNA, 是目前检测 miRNA 最常用的方法, 但需要选择合适的内参, 以消除样品间 miRNA 含量的差异, 内参的稳定性决定了检测结果的可靠性^[8]。基因芯片检测具有通量大、检测速度快和灵敏度高等优点, 主要用于 miRNA 表达谱的检测。但 miRNA 芯片只能分析已知 miRNA 的表达水平, 无法分析未知的 miRNA, 且准确性和重复性较差, 一般多用于初筛, 其结果常需要进行 RT-qPCR 验证^[9]。

2 组织miRNA与宫颈癌

2.1 宫颈脱落细胞miRNA在宫颈癌筛查中的价值

宫颈癌是目前唯一被 WHO 确定可以通过筛查降低浸润性癌发生率的恶性肿瘤, HPV 分型检测是目前使用最广泛的筛查手段, 但 HPV 筛查具有特异性差和阳性预测值低等局限性^[10]。MiRNA 在宫颈癌组织与正常组织之间以及不同病理类型宫颈癌组织之间的表达谱都存在着差异性, 且 miRNA 在组织样本中极其稳定, 不易降解, 使其可以作为宫颈癌早期筛查及诊断的标记物。Tian 等^[11]运用 RT-qPCR 检测了 1 021 位 HPV 阳性的女性的宫颈脱落细胞, 发现了 miR-34a、miR-92a、miR-93、miR-218、miR-375 和 miR-424 等 6 种表达特异的 miRNA。在高级宫颈上皮内瘤变 (CIN) 的宫颈脱落细胞中, miR-424、miR-375、miR-34a 和 miR-218 的表达水

平均低于低级 CIN 和正常细胞 ($P < 0.05$)。其中 miR-424 和 miR-375 检测宫颈癌的灵敏度分别为 76.0% 和 74.9%, 明显高于巴氏试验的 63.8% ($P < 0.05$), 且两者的 NPV (阴性预测值) 分别为 85.7%、85.4%, 均高于巴氏试验的 79.3%。MiR-424、miR-375 和 miR-218 三者联合检测能进一步提高 miRNA 的检测性能, 其效果较单一 miRNA 检测和巴氏试验更好。Malta 等^[12]对 73 名女性的宫颈脱落细胞中的 *let-7c* 进行了检测, 发现在 CIN 患者的宫颈脱落细胞中 *let-7c* 的表达明显低于正常人, 此外, *let-7c* 在宫颈癌组织中的表达量也是显著降低的^[13], 因此, 宫颈脱落细胞中 *let-7c* 的低表达也可以作为宫颈癌筛查的指标之一。这些研究都预示着宫颈脱落细胞中的一些 miRNA 可以作为宫颈癌筛查新的标记物, 甚至有可能取代传统检测手段。

2.2 组织miRNA在宫颈癌治疗中的价值

针对宫颈癌的治疗, 临床上以手术治疗为主, 并辅以放化疗。提高放化疗疗效一方面可通过新药研发, 另一方面也可通过提高肿瘤细胞对药物和射线的敏感性来实现。研究发现^[14-16], miRNAs 可以提高宫颈癌细胞对化疗药物和射线的敏感性, 从而促进宫颈癌细胞的凋亡。如 Lin 等^[14]研究发现, 转染 miR-224 后 SiHa 细胞中 miR-224 表达量明显增加, 使得其对紫杉醇的敏感性增强, 其 IC50 值明显低于对照组。Huang 等^[15]报道称, 上调 miR-15a 和 miR-16 能显著增强化疗药物喜树碱 (CPT) 引起的 HeLa 细胞的自噬和凋亡。其机制是: miR-15a/16 是强有力的细胞自噬的诱导物, 可以作用于 mTORC2 复合物中的 Rictor; 超表达 miR-15a/16 消耗了内源性 Rictor, 从而减弱 mTORC1 和 p70S6K 的磷酸化程度, 抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖和细胞周期 G₁/S 转换。总的来说, miR-15a/16 能通过诱导自噬而抑制宫颈癌细胞的增殖并增强 CPT 化疗的效果。Wang 等^[16]研究发现, 上调 miR-218 可降低宫颈癌细胞的抗辐射性 ($R^2=0.6516, P < 0.001$)。在体外实验中发现, 提高 miR-218 的表达量能提高 HeLa、SiHa、C33A 和 CaSki 等宫颈癌细胞系的辐射敏感性。他们还在动物实验中证实, miR-218 超表达联合辐射能极强地诱导宫颈癌细胞凋亡, 从而抑制肿瘤的生长。提示 miR-218 可以作为宫颈癌放疗敏感性的预测指标, 也可以作为宫颈癌联合治疗的一个新靶点。

MiRNAs 也能够通过调控靶基因从而促进宫颈癌细胞凋亡, 抑制肿瘤的发生发展。Zhao 等^[17]发现,

与相邻的正常组织相比, 宫颈癌组织中 miR-491-5p 的表达显著下调, 增加宫颈癌细胞中 miR-491-5p 的表达量能显著抑制其增殖、迁移和入侵, 诱导细胞凋亡, 并能抑制接种 HeLa 细胞的模型小鼠体内肿瘤的生长。通过双荧光素酶报告基因分析显示, miR-491-5p 的目标基因是人类端粒酶逆转录酶 (hTERT), 且 miR-491-5p 参与了 PI3K/AKT 信号通路的调控。Song 等^[18]发现, 宫颈癌组织及宫颈癌细胞系中 miR-133a 的表达水平明显下调, 而恢复 miR-133a 的表达水平能抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和入侵, 促进细胞体外凋亡并抑制其体内浸润, 其机制与 miR-133a 抑制 EGFR 的表达和激活蛋白激酶 ERK 信号通路有关。Zhao 等^[19]发现, miR-20a 在宫颈癌患者中的表达水平明显高于正常对照组, miR-20a 的异常表达与淋巴结转移、组织学分级、肿瘤直径等有关。通过慢病毒成功建立了稳定的 anti-miR-20a 宫颈癌细胞系, 在体外和体内抑制 miR-20a 的表达均可以通过调节细胞周期来促进宫颈癌细胞的凋亡, 并减少肿瘤转移。通过荧光素酶实验和 Western blot 实验发现, 敲除 miR-20a 后, TIMP2 和 ATG7 的表达升高, 因此推测 miR-20a 通过抑制 ATG7 和 TIMP2 而促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和入侵。Sun 等^[20]发现, miR-182 高表达能够抑制宫颈癌细胞增殖并促进其凋亡, 其机制可能是 miR-182 抑制了 DNA 甲基转移酶 3 (DNMT3a) 的表达, 从而诱导宫颈癌细胞凋亡。综上所述, miRNAs 可以通过抑制不同靶基因从而调控宫颈癌细胞的增殖、凋亡及对药物的敏感性, 这使得其可以作为宫颈癌治疗的新靶点。

2.3 组织miRNA对宫颈癌预后的评估

决定肿瘤预后的因素众多, 准确的判断预后对于宫颈癌临床治疗具有重要的指导价值。目前认为与宫颈癌预后相关的因素主要有: 年龄、病理类型、FIGO 分期、淋巴结转移以及治疗手段的选择等。近期研究^[21-23]发现, miRNAs 表达水平与 FIGO 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度等密切相关, 可以作为宫颈癌预后判断指标, 而且也是宫颈癌的独立预后因素。Wang 等^[21]分析了 114 例宫颈癌患者肿瘤组织中 miRNA 的表达情况, 发现在宫颈癌组织中 miR-145 表达显著下调。结合临床数据发现, miR-145 表达水平与 FIGO 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度等有关。Kaplan-Meier 生存曲线显示, miR-145 低表达的宫颈癌患者总体生存期短于高表达者, 其 5 年生存率约为高表达者的 50%; 分析多变量

Cox 回归模型显示, miR-145 是宫颈癌独立预后因素。Shen 等^[22]应用 RT-qPCR 检测了 126 例宫颈癌患者肿瘤组织和相邻正常组织 miR-224 表达水平, 发现宫颈癌组织中的 miR-224 表达显著上调, 而且 miR-224 的表达水平与宫颈癌 FIGO 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度、血管侵犯以及 HPV 感染有关。Kaplan-meier 分析表明, 宫颈癌患者中 miR-224 高表达者总生存期明显短于低表达者 ($P < 0.001$)。Cox 回归分析发现, miR-224 是宫颈癌的独立预后因素。另一项研究^[23]分析了 30 例宫颈癌患者肿瘤组织和正常组织中 miR-21-3p 和 miR-21-5p 的表达水平, 发现在 HPV 阳性的宫颈癌样本中 miR-21 的表达量明显高于对照组 ($P < 0.05$)。通过多变量分析发现, miR-21 的表达与临床病理相关, 包括肿瘤浸润深度和淋巴结转移等因素。miR-21 表达上调预示着预后不良, 其可以作为宫颈癌患者临床结局独立的预测标记物。因此, 在术后对患者癌组织中特异性的 miRNAs 进行检测可以预测其临床结局, 对 miRNAs 预测较差的患者术后进行辅助治疗、增加复查频率有可能改善其临床结局并延长生存期。

3 循环miRNA与宫颈癌

循环 miRNA (circulating microRNAs, c-miRNAs) 是指存在于细胞分泌的膜包裹颗粒 (包括外泌体和微囊泡) 内的非编码小 RNA, 分泌后的 c-miRNAs 既能与蛋白质结合也能够游离存在, 可以作为信号分子在细胞间交换表观遗传信息^[24]。循环 miRNA 主要存在于血清、胞外体和单核细胞中, 其多与蛋白质构成复合物从而保持稳定, 在 -80°C 长期保存的患者血清、血浆等样本中依旧能够稳定存在^[25]。循环 miRNA 作为疾病诊断、进展和治疗的新的临床生物标志物, 可以用来识别恶性肿瘤分化程度, 预测生存期和对治疗的反应^[26]。

3.1 循环miRNA在宫颈癌早期诊断中的应用

Jia 等^[27]通过 Solexa 测序发现了 12 个在宫颈癌患者血清中表达量显著上调的 miRNAs, 并应用 RT-qPCR 技术确定了其中 5 个 (miR-21、miR-29、miR-25、miR-200 和 miR-486-5) 可作为宫颈癌生物标志物。它们的接受者操作特性曲线下面积 (AUC) 如下: miR-21 为 0.819, miR-29a 为 0.819, miR-25 为 0.726, miR-200a 为 0.658, miR-486-5p 为 0.685, 其中 miR-21 的特异性和敏感性均为最高。而上述 5 种 miRNAs 联合检测的 AUC 值为 0.908, 明显高于鳞状细胞癌抗原 (SCC) 的 0.655 和 CA125

的 0.570。5 种 miRNAs 联合检测宫颈癌的特异性和灵敏度为 88.6% 和 81.0%，阳性和阴性预测值分别为 0.90 和 0.78。作者认为以血清中 miRNAs 作为诊断宫颈癌的依据较 SCC 和 CA125 更具优势，且 5 种血清 miRNAs 联合检测比单个 miRNA 检测更为可靠。Zhang 等^[28]运用 RT-qPCR 技术分析了 184 例宫颈癌患者、186 例 CIN 患者及 193 例正常对照血清中 444 种 miRNAs，发现 66 种 miRNAs 的表达存在差异，其中 miR-16-2*、miR-195、miR-2861 及 miR-497 在宫颈癌患者血清中的表达量较正常对照组有明显差异，4 种 miRNAs 联合检测宫颈癌的 AUC 为 0.894。作者认为这些 miRNAs 可以作为宫颈癌的非侵入性的诊断标记物。综上可知，循环 miRNAs 可以作为宫颈癌早期无创诊断的肿瘤标记物，甚至有望取代传统的非特异性的 SCC 和 CA125 等血清标记物，但需要更大的临床样本来验证。另外，降低 miRNA 检测费用也是其临床推广应用的又一大关键因素。

3.2 循环miRNA与宫颈癌预后

Tang 等^[29]通过 RT-qPCR 检测了 112 例宫颈癌和 50 例子宫肌瘤患者血清和宫颈组织中 miR-218 的表达情况。发现宫颈癌组织和血清中 miR-218 的表达显著低于对照组 ($P < 0.001$)。结合临床资料显示，血清 miR-218 的表达下降与高级别的临床分期、病理类型和淋巴结转移相关，但与年龄、绝经情况、妊娠和分娩、肿瘤大小以及家族肿瘤病史等因素无关。miR-218 表达量的减少与宫颈癌侵袭性密切相关，也意味着更差的预后。Ma 等^[30]使用 RT-qPCR 检测了 60 例宫颈癌患者和 60 例健康正常人血清中 miR-205 的表达情况。发现宫颈癌患者血清中 miR-205 表达水平显著高于健康人 ($P < 0.01$)，血清 miR-205 的高表达与肿瘤低分化 ($P = 0.009$)、淋巴结转移 ($P = 0.015$)、肿瘤分期 ($P = 0.001$) 等密切相关。此外，Kaplan-meier 生存分析表明，miR-205 高表达的宫颈癌患者的 5 年生存率为 16.67%，明显低于 miR-205 低表达者的 53.33%，通过多变量 Cox 回归分析发现，miR-205 可以作为宫颈癌一个独立的预后指标。这些研究都表明，某些特异的循环 miRNA 可以作为宫颈癌独立的预后指标，对宫颈癌患者的治疗方案的选择及治疗后随访都具有重要作用。

4 总结与展望

miRNA 几乎参与了宫颈癌发生发展的全过程，

在宫颈癌的诊断、预后及治疗中都具有重要的作用。循环 miRNA 作为一种新的生物学标志物具有创伤小、可重复、易获取的优点，可用于宫颈癌早期诊断，预测放疗疗效及动态监测治疗效果，并可作为治疗靶标。但宫颈癌相关特异性 miRNA 表达谱的筛选、样本处理和检测手段的标准化以及内参基因的选择等仍是今后研究中需要解决的关键问题。虽然相关研究尚处于起步阶段，但随着检测方法的成熟和研究的深入，miRNA 未来会在宫颈癌的诊断、个体化治疗和预后评估等方面拥有广阔的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136: 359-86
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Can J Clin*, 2015, 65: 87-108
- [3] 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. *Oncol Rep*, 2016, 35: 3-12
- [4] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, 75: 843-54
- [5] Lee I, Ajay SS, Yook JI, et al. New class of microRNA targets containing simultaneous 5'-UTR and 3'-UTR interaction sites. *Genome Res*, 2009, 19: 1175-83
- [6] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281-97
- [7] Pall GS, Hamilton AJ. Improved northern blot method for enhanced detection of small RNA. *Nat Protoc*, 2008, 3: 1077-84
- [8] Xiang M, Zeng Y, Yang R, et al. U6 is not a suitable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs. *Biochen Biophys Res Commun*, 2014, 454: 210-4
- [9] Liu CG, Calin GA, Meloon B, et al. An oligonucleotide microchip for genome-wide microRNA profiling in human and mouse tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 9740-4
- [10] Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*, 2011, 378: 1461-84
- [11] Tian QF, Li Y, Wang FF, et al. MicroRNA detection in cervical exfoliated cells as a triage for human papillomavirus-positive women. *J Natl Cancer Ins*, 2014, 106: 241-8
- [12] Malta M, Ribeiro J, Monteiro P, et al. *Let-7c* is a candidate biomarker for cervical intraepithelial lesions: a pilot study. *Mol Diagn Ther*, 2015, 19: 191-6
- [13] Huang L, Lin JX, Yu YH, et al. Downregulation of six microRNAs is associated with advanced stage, lymph

- node metastasis and poor prognosis in small cell carcinoma of the cervix. *PLoS One*, 2012, 7: e33762
- [14] Lin F, Wang P, Shen Y, et al. Upregulation of microRNA-224 sensitizes human cervical cells SiHa to paclitaxel. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015, 36: 432-6
- [15] Huang N, Wu J, Qiu W, et al. MiR-15a and miR-16 induce autophagy and enhance chemosensitivity of Camptothecin. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16: 941-8
- [16] Wang Y, Han XY, Qiu HF, et al. MicroRNA-218 enhances the radiosensitivity of human cervical cancer via promoting radiation induced apoptosis. *Int J Med Sci*, 2014, 11: 691-6
- [17] Zhao Q, Zhai YX, Liu HQ, et al. MicroRNA-491-5p suppresses cervical cancer cell growth by targeting hTERT. *Oncol Rep*, 2015, 34: 979-86
- [18] Song X, Shi B, Huang K, et al. miR-133a inhibits cervical cancer growth by targeting EGFR. *Oncol Rep*, 2015, 34:1573-80
- [19] Zhao S, Yao D, Chen J, et al. MiR-20a promotes cervical cancer proliferation and metastasis *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2015, 10: e0120905
- [20] Sun J, Ji J, Huo G, et al. miR-182 induces cervical cancer cell apoptosis through inhibiting the expression of DNMT3a. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 4755-63
- [21] Wang Q, Qin J, Chen A, et al. Downregulation of microRNA-145 is associated with aggressive progression and poor prognosis in human cervical cancer. *Tumour Biol*, 2015, 36: 3703-8
- [22] Shen SN, Wang LF, Jia YF, et al. Upregulation of microRNA-224 is associated with aggressive progression and poor prognosis in human cervical cancer. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 69-75
- [23] Han Y, Xu GX, Lu H, et al. Dysregulation of miRNA-21 and their potential as biomarkers for the diagnosis of cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 7131-9
- [24] Wang K. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mam-malian cells. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 7248-59
- [25] Köberle V, Thomas P, Christian S, et al. Differential stability of cell-free circulating microRNAs: implications for their utilization as biomarkers. *PLoS One*, 2013, 8: e75184-94
- [26] Silva SS, Lopes C, Teixeira AL, et al. Forensic miRNA: Potential biomarker for body fluids. *Forensic Sci Int Genet*, 2015, 14: 1-10
- [27] Jia W, Wu Y, Zhang Q, et al. Expression profile of circulating microRNAs as a promising fingerprint for cervical cancer diagnosis and monitoring. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3: 51-8
- [28] Zhang Y, Zhang D, Wang F, et al. Serum miRNAs panel (miR-16-2*, miR-195, miR-2861, miR-497) as novel non-invasive biomarkers for detection of cervical cancer. *Sci Rep*, 2015, 5: 17942-50
- [29] Tang BB, Liu SY, Zhan Y, et al. microRNA-218 expression and its association with the clinic opathological characteristics of patients with cervical cancer. *Exp Ther Med*, 2015, 10: 269-74
- [30] Ma QH, Wan GP, Wang SX, et al. Serum microRNA-205 as a novel biomarker for cervical cancer patients. *Cancer Cell International*, 2014, 14: 81-7