

微小RNA-30c、196a2基因多态性与宫颈癌关系的病例-对照研究

王春桃¹, 徐敏², 张艳秋³, 申娴³, 隋静³, 梁戈玉³

摘要: [目的] 探讨微小RNA(miR)-30c和miR-196a2基因多态性与宫颈癌的相关性。[方法] 于2012年9月—2014年9月以病例-对照研究的方法收集来自盐城市第一人民医院的104例宫颈癌患者及186例对照,采用多重聚合酶链反应(PCR)和多重连接酶检测反应(LDR)技术对病例组和对照组的miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913基因多态性进行分析,采用卡方检验分析各基因型与宫颈癌发生之间的相关性。[结果] miR-30c rs928508 GG、AG和AA基因型在病例组和对照组中的分别为16.3%、51.9%、31.8%和29.0%、47.3%、23.7%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与GG基因型比较,携带AG和AA基因型的个体患宫颈癌的风险明显升高($P < 0.05$),其中携带AA基因型个体危险度增加至2.38(95%CI: 1.17-4.83)。未发现miR-196a2 rs11614913多态性与宫颈癌发生具有相关性($P > 0.05$)。[结论] miR-30c rs928508基因多态性与宫颈癌发生相关。

关键词: miR-30c; miR-196a2; 基因多态性; 宫颈癌; 病例-对照研究

Case-Control Study on Relationship Between Polymorphisms of MicroRNA-30c and MicroRNA-196a2 and Cervical Cancer

WANG Chun-tao¹, XU Min², ZHANG Yan-qiu³, SHEN Xian³, SUI Jing³, LIANG Ge-yu³ (1. Yancheng Institute of Health Science, Yancheng, Jiangsu 224001, China; 2. Yancheng City No.1 People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224005, China; 3. Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering, Ministry of Education, School of Public Health, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China). Address correspondence to LIANG Ge-yu, E-mail: gyliang@seu.edu.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To assess the relationship between polymorphisms of MicroRNA(miR)-30c and miR-196a2 and cervical cancer. [Methods] A case-control design was carried out in this study, which included 104 patients with cervical cancer and 186 controls from Yancheng City No.1 People's Hospital from September 2012 to September 2014. The gene polymorphisms of miR-30c rs928508 and miR-196a2 rs11614913 in patients and controls were analyzed by multiplex polymerase chain reaction and multiple ligase detection reaction. The association between identified genotypes and cervical cancer was analyzed by chi-square test. [Results] The genotype of miR-30c rs928508 were 16.3% for GG, 51.9% for AG, and 31.8% for AA in the cases and 29.0% for GG, 47.3% for AG, and 23.7% for AA in the controls, and there were statistical differences between the cases and the controls ($P < 0.05$). Compared with GG genotype, AG or AA genotype was significantly associated with an increased risk of cervical cancer ($P < 0.05$), and the OR was 2.38 for individuals with AA genotype versus those with GG (95%CI: 1.17-4.83). No significant association was found between gene polymorphism of miR-196a2 rs11614913 and cervical cancer ($P > 0.05$). [Conclusion] The miR-30c rs928508 polymorphism may be correlated with cervical cancer.

Key Words: miR-30c; miR-196a2; gene polymorphism; cervical cancer; case-control study

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.16428

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 81472939); 江苏省高校哲学社会科学基金项目(编号: 2016SJB880119); 江苏省六大人才高峰项目(编号: 2013-WSW-053); 江苏省333工程; 盐城市医学科技发展计划项目(编号: YK2013060)

[作者简介] 王春桃(1982—),女,硕士,讲师;研究方向:环境与健康; E-mail: yammy_taotao@163.com

[通信作者] 梁戈玉, E-mail: gyliang@seu.edu.cn

[作者单位] 1.盐城卫生职业技术学院,江苏盐城 224001; 2.盐城市第一人民医院,江苏盐城 224005; 3.环境医学工程教育部重点实验室/东南大学公共卫生学院,江苏南京 210009

子宫颈癌(cervical cancer)是妇女最常见的恶性肿瘤之一,发病率在女性恶性肿瘤中居第二位^[1]。据国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer)报道,全世界每年新发宫颈癌病例约53.0万,占妇女所有新发癌症人数的8%^[2]。近年来,宫颈癌的发病有逐渐年轻化的趋势,并且发病率每年以2%~3%的速度增长^[3]。大量研究证实,宫颈癌的形成是环境因素和遗传因素共同作用的结果^[4]。

微小RNA(miRNA)是一类分布广泛的非编码蛋

白质的小RNA，长度为21~23个核苷酸，其与靶基因3'非翻译区结合使得mRNA降解或抑制其翻译，达到转录后的调控^[5-7]。近几年来文献报道，miRNA序列中单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)在疾病尤其是肿瘤的研究中扮演着重要角色。2008年，Hu等^[8]从400个已知miRNA及其附近区域的SNP位点中筛选出了在中国人群中常见的miRNA SNP位点，并研究了其与中国人群肺癌生存时间的关联性^[9]。研究显示，这些miRNA SNP位点可能通过影响miRNA的表达水平和(或)对靶基因调控效应的改变而影响肿瘤的发病风险，这为阐明肿瘤遗传易感性提供了新的解释。

现有研究中，涉及微小RNA(miR)-30c rs928508 SNP位点的基因多态性与肿瘤发病风险关系的报道较少，部分研究报道了其于胃癌等肿瘤的发病风险相关，而与宫颈癌相关性未见报道；miR-196a2 rs11614913 SNP位点的基因多态性亦被证实与乳腺癌、肝癌等多种肿瘤发生相关，与宫颈癌的研究报道较少，二者是否相关目前尚未有定论。本研究通过病例-对照研究，分析miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913 SNP位点的基因多态性与宫颈癌发病的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2012年9月—2014年9月于盐城市第一人民医院就诊的宫颈癌新发患者104例作为病例组，同时选择在同一医院住院的非肿瘤患者186例作为对照组。病例组为按照现行诊断标准经病理学确诊的宫颈癌患者，对照组为年龄与病例组相匹配、无妇科现病史患者。本研究均获得研究对象或亲属的知情同意。病例与对照均在盐城地区居住10年以上，排除孕妇、卵巢切除者、其他癌症患者。

1.2 主要仪器及试剂

MJ PTC-200 PCR仪和Gene Amp PCR system 9600 PCR仪(Norwalk, 美国), JY600+电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司, 中国), FR-200A全自动紫外与可见分析装置(上海复日科技有限公司, 中国), 生物电泳图像分析系统(上海复日科技有限公司, 中国), PRISM 3730测序仪(ABI, 美国)。PCR引物(上海瀚宇生物工程有限公司, 中国), LDR探针(Life technologies, 美国), Taq DNA ligase酶体系(上海友谊中联生物工程有限公司, 中国)。实验涉及到的软件

主要为Primer 3 online(<http://frodo.wi.mit.edu>), Oligo(Molecular Biology Insights Inc., USA), NCBI(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), SHEsis(<http://analysis2.bio-x.cn/myAnalysis.php>)。

1.3 方法

1.3.1 多重聚合酶链反应(PCR)扩增 采用改良盐析法提取DNA，-20℃保存。采用NANODROP 1000微量分光光度计测定DNA浓度。PCR扩增反应体系为20μL，包括1μL的DNA模板50ng，1×Buffer 2μL，3 mmol Mg²⁺ 0.6μL，2 mmol/each dNTP 2μL，1U Taq酶 0.2μL，ddH₂O 12.2μL，0.5 pmol Primer mix 2μL。miR-30c rs928508扩增片段大小88bp，上游引物：5'-CAGGCCTGAGAGGCATGAT-3'；下游引物：5'-TA AATGCTGTCAAGGCCTG-3'。miR-196a2 rs11614913扩增片段大小63bp，上游引物：5'-GGGATTGAGTTTT GAACTCG-3'；下游引物：5'-TCGACGAAAACCGACTG ATG-3'。反应条件：95℃预变性2min；95℃ 2min，94℃ 90s，65℃ 30s，40个循环；65℃延伸10min，4℃保存。

1.3.2 多重连接酶检测反应(LDR)技术 LDR反应体系为10μL，包括1×buffer 1μL，2 pmol/μL Probe mix(each) 1μL，2U Taq DNA ligase 0.05μL，ddH₂O 4μL，PCR产物4μL。反应条件：95℃ 2min；94℃ 15s，50℃ 25s，40个循环。其中目的探针的序列(5'-3')如下：miR-30c rs928508_modify P-CCAAACATCATGCCT CTCAGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT-FAM；miR-30c rs928508_A长度为102bp，TTTTTTTT TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCAACTGTTGGGAAGATGC TAT；miR-30c rs928508_G长度为104bp，TTTTTTTTT TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCAAGTGTGGGAAGATG CTAC；miR-196a2 rs11614913_modify P-CAGTTTCTTG TTGCCGAGTTTTTTTTTTTTTTTTTTT TTTTTTTT-FAM；miR-196a2 rs11614913_C长度为87bp，TTTTTTTTT TTTTTTTTTTTTTTAAAACCGACTGATGTAA CTCAGG；miR-196a2 rs11614913_T长度为89bp，TTTTTTTTT TTTTTTTTTTTTTTAAAACCGACTGATGTAACCTCAGA。

1.3.3 3730测序仪电泳、基因图谱及SNP定性分析 应用3730测序仪对样本进行毛细管微电泳，结果应用Genemapper软件进行分析，从而进一步确定SNP基因分型。

1.4 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件，检验水准双侧 $\alpha=0.05$ 。两独立样本t检验比较年龄等计量资料， χ^2 检验比较

各含有突变位点基因型与野生型基因型分布的差异, 以比值比(OR)及95%可信区间(95%CI)评估相对危险度。

2 结果

2.1 一般情况

104例宫颈癌患者, 年龄为(50.2±9.8)岁(28~71岁); 186名对照, 年龄为(49.8±17.1)岁(16~89岁); 两组均为江苏盐城地区女性汉族人群, 且两组年龄分布差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 测序仪电泳与基因图谱分析及SNP定性分析

miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913基因型分析图见图1。miR-30c rs928508基因型分别为GG型, AG型及AA型; miR-196a2 rs11614913基因型分别为TT型, CT型及CC型。

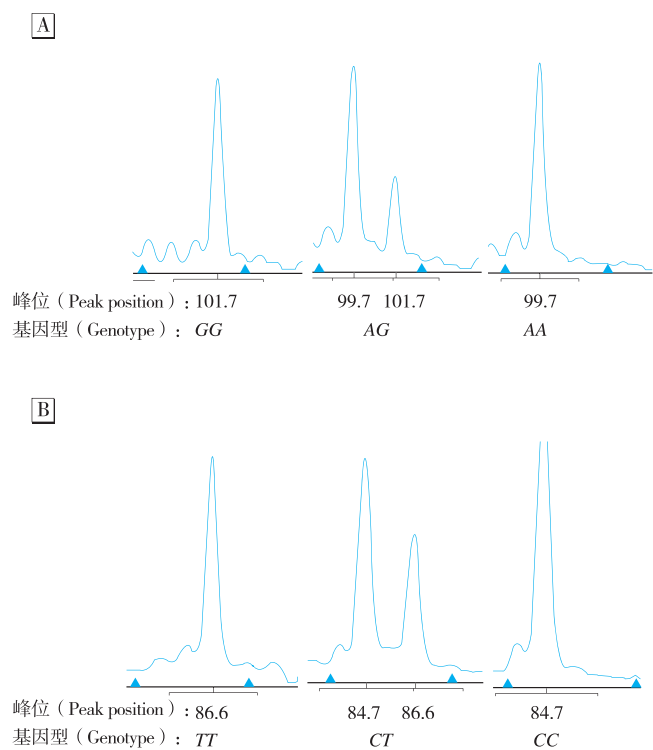


图1 miR-30c rs928508(A)和miR-196a2 rs11614913(B)基因型分析图

Figure 1 Genotypes of miR-30c rs928508(A) and miR-196a2 rs11614913(B)

2.3 Hardy-Weinberg平衡分析

对照组中miR-30c rs928508基因的GG型为29.03%, AG型为47.31%, AA型为23.66%; miR-196a2 rs11614913基因的TT型为34.95%, CT型为44.09%, CC型为20.97%。基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡定

律(均 $P>0.05$)。

2.4 miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913等位基因频率分布

miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913等位基因频率分布见表1。统计分析显示, miR-30c rs928508等位基因频率分布在病例组和对照组中差异具有统计学意义($P<0.05$), miR-196a2 rs11614913等位基因频率分布在两组中差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 2012—2014年宫颈癌病例组和对照组的miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913等位基因频率分布

Table 1 Frequency distributions of miR-30c rs928508 and miR-196a2 rs11614913 alleles in cervical cancer case group and control group from 2012 to 2014

项目 Item	等位基因 Allele	病例组(n) Case	对照组(n) Control	χ^2	P
miR-30c rs928508	G	88	196	5.753	0.016
	A	120	176		
miR-196a2 rs11614913	T	114	212	0.258	0.611
	C	94	160		

2.5 miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913基因型分布

miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913基因型在病例组和对照组中的分布见表2。统计分析显示, miR-30c rs928508多态性位点GG、AG和AA基因型在病例组和对照组中分布频率分别为16.3%、51.9%、31.8%和29.0%、47.3%、23.7%, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。与miR-30c rs928508纯合子GG基因型比较, AG、AA和AG+AA基因型的个体患宫颈癌的风险明显升高($P<0.05$), 其中AA基因型个体OR增加至2.38(95%CI: 1.17~4.83)。未发现miR-196a2 rs11614913基因型分布在病例组和对照组中有统计学意义($P>0.05$)。

2.6 不同年龄miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913基因型分布

根据平均年龄将病例和对照分为 ≤ 50 岁和 >50 岁组, 不同年龄组miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913多态性位点与宫颈癌的相关性见表3。统计分析显示, ≤ 50 岁年龄组中, miR-30c rs928508 AA基因型的个体患宫颈癌的危险性有增加可能性(OR为2.67), 但P为边缘值(0.049)。不同年龄分组后, 未发现miR-196a2 rs11614913多态性与宫颈癌有关($P>0.05$)。

表2 2012—2014年宫颈癌病例组和对照组的miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913基因型分布

Table 2 Distributions of miR-30c rs928508 and miR-196a2 rs11614913 genotypes in cervical cancer case group and control group from 2012 to 2014

项目(Item)	基因型(Genotype)	病例组(Case)(n=104)		对照组(Control)(n=186)		χ^2	P	OR	95%CI
		n	%	n	%				
miR-30c rs928508	GG	17	16.3	54	29.0	—	—	1.00	—
	AG	54	51.9	88	47.3	4.225	0.040	1.95	1.03~3.70
	AA	33	31.8	44	23.7	5.907	0.015	2.38	1.17~4.83
	AG+AA	87	83.7	132	71.0	5.806	0.016	2.09	1.14~3.85
miR-196a2 rs11614913	TT	31	29.8	65	34.9	—	—	1.00	—
	CT	52	50.0	82	44.1	1.029	0.310	1.33	0.77~2.31
	CC	21	20.2	39	21.0	0.122	0.727	1.13	0.57~2.23
	CT+CC	73	70.2	121	65.1	0.795	0.372	1.27	0.75~2.12

表3 2012—2014年不同年龄miR-30c rs928508和miR-196a2 rs11614913基因型频数分布与宫颈癌发病风险关系

Table 3 Relationship between age stratified miR-30c rs928508 and miR-196a2 rs11614913 genotype frequency distributions and risks of cervical cancer from 2012 to 2014

项目 Item	年龄(岁) Age(years)	基因型 Genotype	病例组(Case)		对照组(Control)		χ^2	P	OR	95%CI
			n	%	n	%				
miR-30c rs928508	≤ 50	GG	8	14.29	27	27.55	—	—	1.00	—
		AG	29	51.79	47	47.96	2.525	0.112	2.08	0.83~5.20
		AA	19	33.93	24	24.49	3.878	0.049	2.67	0.99~7.21
		AG+AA	48	85.71	71	72.45	3.571	0.059	2.28	0.96~5.45
	>50	GG	9	18.75	27	30.68	—	—	1.00	—
		AG	25	52.08	41	46.59	1.739	0.187	1.83	0.74~4.52
		AA	14	29.17	20	22.73	2.074	0.150	2.10	0.76~5.81
		AG+AA	39	81.25	61	69.32	2.272	0.132	1.92	0.82~4.51
miR-196a2 rs11614913	≤ 50	TT	20	35.71	36	36.73	—	—	1.00	—
		CT	26	46.43	43	43.88	0.051	0.821	1.09	0.52~2.26
		CC	10	17.86	19	19.39	0.013	0.910	0.95	0.37~2.43
		CT+CC	36	64.29	62	63.27	0.016	0.899	1.05	0.53~2.07
	>50	TT	11	22.92	29	32.95	—	—	1.00	—
		CT	26	54.17	39	44.32	1.695	0.193	1.76	0.75~4.13
		CC	11	22.92	20	22.73	0.521	0.471	1.45	0.53~3.99
		CT+CC	37	77.08	59	67.05	1.507	0.220	1.65	0.74~3.70

3 讨论

miRNA在肿瘤的发生、发展中扮演着极其重要的角色,广泛参与调控肿瘤细胞增殖、分化、凋亡、代谢、侵袭及转移等过程^[10-11]。研究显示,miRNA SNP可通过影响miRNA表达及其与靶基因的结合,影响多种疾病尤其是肿瘤的发病风险,目前已被广泛关注。

miR-30c是miR-30家族的重要成员之一,可靶向作用于多条肿瘤相关通路,可能与多种肿瘤的发生、发展密切相关^[12-14]。rs928508多态性位点位于miR-30c的增强子区,研究已经证实它是功能性的SNP位点,A→G突变可以导致成熟miR-30c的表达降低^[15],但是关于该位点与肿瘤发病风险的关系目前报道极少。Mu等^[16]对240例中国人群的胃癌患者开展了病例对照研究,发现携带基因型为rs928508 AA的个体患胃

癌的危险性增加(OR=1.83, 95%CI: 1.07~3.15),提示miR-30c rs928508多态性位点可以作为胃癌潜在的生物标记,其对胃癌的预防和预后预测有一定的临床意义。Hu等^[17]对923例中国人群的非小细胞肺癌病例开展研究,结果表明miR-30c rs928508多态性位点可作为非小细胞肺癌的预后生物标志。但是,关于miR-30c rs928508与宫颈癌相关性的研究目前尚未见报道。本研究在中国汉族人群中探讨了miR-30c rs928508多态性与宫颈癌间的相关性,结果发现与GG基因型相比,携带含有A等位基因个体患宫颈癌的风险升高,其中AA基因型个体OR为2.38(95%CI: 1.17~4.83)。按不同年龄分组后进一步分析,发现携带miR-30c rs928508 AA基因型的个体在小于等于50岁人群中患宫颈癌的危险性有增加的可能性(P=0.049,

95%CI: 0.99~7.21)。鉴于本次研究样本含量较少,且为首次报道 miR-30c rs928508 多态性与宫颈癌的相关性,因此该研究结果尚需进一步扩大人群样本进行验证。

miR-196a2 是一个具有重要生物学功能的 miRNA, rs11614913 多态性位点位于 miR-196a2 前体结构上,它可影响成熟 miR-196a 的生成水平,并且可影响其靶基因的表达。关于 miR-196a rs11614913 与肿瘤易感性的报道较多。Qi 等^[18]对中国人群 560 名肝癌患者和 391 名对照的研究发现,与 miR-196a2 TT 基因型及 T 等位基因相比,携带 CC 基因型及 C 等位基因者罹患肝癌的风险增加。张亮等^[19]对 3 474 例乳腺癌患者和 4 469 例对照进行了 meta 分析,结果发现携带 CC 基因型的人群中乳腺癌发病风险增高(OR=1.11, 95%CI: 1.01~1.22),提示 miR-196a2 rs11614913 基因多态性与乳腺癌易感性相关。另外一些最新的研究也表明,miR-196a2 多态性位点与非小细胞肺癌、食管癌、胃癌等多种肿瘤间存在相关性^[20-24]。但是,miR-196a2 rs11614913 基因多态性与宫颈癌发病关系的研究目前报道较少,且研究结果不统一。丁波等^[25]对 509 例新发宫颈癌患者及 562 名对照组进行的研究发现,携带 miR-196a2 CC 基因型个体罹患宫颈癌的风险明显高于 TT 基因型个体,携带 TC/CC 基因型个体可增加约 33% 的宫颈癌发病风险。Zhou 等^[26]选取了 226 例宫颈鳞状细胞癌和 306 例对照进行病例-对照研究,结果显示 miR-196a2 多态位点与汉族人群宫颈鳞癌发病风险无明显相关性。本次研究未发现 miR-196a2 rs11614913 基因多态性与宫颈癌发病风险有关联,与 Zhou 等的研究结果一致。

综上所述,本研究探讨了 miR-30c 和 miR-196a2 基因多态性和宫颈癌的关系,发现 miR-30c rs928508 基因多态性与宫颈癌的发生相关。宫颈癌的发生受环境因素、生活方式和多基因影响,miR-30c 和 miR-196a2 基因可能与吸烟、生殖道既往病史、性生活卫生状况等致病因素共同作用,进而促进宫颈癌的发生。另外,单个或几个基因的作用对宫颈癌的发生可能只产生微弱影响。本次研究存在样本量较小,环境暴露因素不明确等不足,为进一步探讨宫颈癌发病风险的分子机制,今后我们需要扩大样本量,完善相关资料,深入分析其他基因的单核苷酸位点多态性,并对不同环境不同种族的宫颈癌人群进行研究,筛选更多可能的易感性位点,并探索它们与其他基因之间及基因与环

境之间可能的交互作用,为易感个体的预警和防治提供一定的依据。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Coglianò V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses [J]. Lancet Oncol, 2005, 6(4): 204.
- [3] Ambros V. The functions of animal microRNAs [J]. Nature, 2004, 431(7006): 350-355.
- [4] Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors [J]. Lancet, 2005, 366(9499): 1784-1793.
- [5] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- [6] Brennecke J, Stark A, Russell RB, et al. Principles of microRNA-target recognition [J]. PLoS Biol, 2005, 3(3): e85.
- [7] Hutvagner G, Zamore PD. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex [J]. Science, 2002, 297(5589): 2056-2060.
- [8] Hu Z, Chen J, Tian T, et al. Genetic variants of miRNA sequences and non-small cell lung cancer survival [J]. J Clin Invest, 2008, 118(7): 2600-2608.
- [9] Tian T, Shu Y, Chen J, et al. A functional genetic variant in microRNA-196a2 is associated with increased susceptibility of lung cancer in Chinese [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(4): 1183-1187.
- [10] Lima RT, Busacca S, Almeida GM, et al. MicroRNA regulation of core apoptosis pathways in cancer [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(2): 163-174.
- [11] Huang Y, Shen XJ, Zou Q, et al. Biological functions of microRNAs: a review [J]. J Physiol Biochem, 2011, 67(1): 129-139.
- [12] Goparaju CM, Blasberg JD, Volinia S, et al. Oncogene mediated NFKB downregulation in malignant pleural mesothelioma [J]. Oncogene, 2011, 30(24): 2767-2777.
- [13] Busacca S, Germano S, De Cecco L, et al. MicroRNA signature of malignant mesothelioma with potential diagnostic and prognostic implications [J]. Am J Respir Cell Mol Biol,

- 2010, 42(3): 312-319.
- [14] Rodríguez-González F G, Sieuwerts A M, Smid M, et al. MicroRNA-30c expression level is an independent predictor of clinical benefit of endocrine therapy in advanced estrogen receptor positive breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(1): 43-51.
- [15] 陈佳萍, 刘瑶, 胡志斌, 等. 肺癌组织中 mir-30c 侧翼区的单核苷酸多态性对其成熟进程的影响[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(9): 664-668.
- [16] Mu Y P, Su X L. Polymorphism in *pre-miR-30c* contributes to gastric cancer risk in a Chinese population[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1723-1732.
- [17] Hu Z, Shu Y, Chen Y, et al. Genetic polymorphisms in the precursor MicroRNA flanking region and non-small cell lung cancer survival[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(5): 641-648.
- [18] Qi P, Dou T H, Geng L, et al. Association of a variant in MIR 196A2 with susceptibility to hepatocellular carcinoma in male Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hum Immunol*, 2010, 71(6): 621-626.
- [19] 张亮, 范博, 孙涛, 等. miR-196a-2 基因多态性与乳腺癌患者易感性的 meta 分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(2): 106-109.
- [20] Zhan X, Wu W, Han B, et al. *Hsa-miR-196a2* functional SNP is associated with severe toxicity after platinum-based chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer patients in a Chinese population[J]. *J Clin Lab Anal*, 2012, 26(6): 441-446.
- [21] Wei J, Zheng L, Liu S, et al. *MiR-196a2* rs11614913 T>C polymorphism and risk of esophageal cancer in a Chinese population[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(9): 1199-1205.
- [22] Linhares J J, Azevedo M Jr, Siufi A A, et al. Evaluation of single nucleotide polymorphisms in microRNAs (*hsa-miR-196a2* rs11614913 C/T) from Brazilian women with breast cancer[J]. *BMC Med Genet*, 2012, 13: 119.
- [23] Pavlakis E, Papaconstantinou I, Gazouli M, et al. MicroRNA gene polymorphisms in pancreatic cancer[J]. *Pancreatol*, 2013, 13(3): 273-278.
- [24] Wang F, Sun G P, Zou Y F, et al. Quantitative assessment of the association between *miR-196a2* rs11614913 polymorphism and gastrointestinal cancer risk[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(1): 109-116.
- [25] 丁波, 王美林, 张正东, 等. miR-196a2 T>C 基因多态与宫颈癌易感性的关系研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(1): 85-89.
- [26] Zhou B, Wang K, Wang Y, et al. Common genetic polymorphisms in pre-microRNAs and risk of cervical squamous cell carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50(7): 499-505.

(收稿日期: 2016-06-07)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 丁瑾瑜)

【告知栏】

《环境与职业医学》杂志免收审稿费的通知

本着竭诚为广大作者和读者服务的宗旨,《环境与职业医学》杂志从2016年1月1日起免收审稿费。

《环境与职业医学》唯一投稿方式是在线投稿,官方网址为<http://jeom.scdc.sh.cn:8081>。广大作者投稿时,请注意阅读网站首页公布的“作者指南”,认真检查稿件的研究内容是否符合《环境与职业医学》刊载范畴,写作格式是否符合本刊的要求。网上投稿时务必填写必要项目,并按照本刊要求提供所需的投稿材料,以免延误送审时间。

欢迎业内新老作者踊跃投稿,继续关注和支持本刊的发展。

《环境与职业医学》杂志编辑部