

福建省汉族人群肺癌相关 microRNA 基因 SNP 与吸烟交互作用研究

何斐 林剑波 俞婷婷 张鑫 刘志强 熊为旻 蔡琳

【摘要】目的 探讨福建省汉族人群肺癌相关 microRNA(miRNA)基因 SNP 位点 rs11614913、rs2910164、rs12894467、rs7372209 及 rs895819 与吸烟的交互作用关系。**方法** 采用病例-对照研究设计,收集 2006 年 1 月至 2012 年 1 月经病理确诊的汉族新发原发性肺癌患者 1 053 例;按照性别、年龄进行频数成组匹配,同期选取探视病例组患者的汉族亲友及在福建省福州市苍霞社区卫生服务中心进行健康体检的汉族人群作为对照组,共 1 058 名。调查研究对象性别、身高、体重、文化程度、婚姻状况、肿瘤家族史、肺部疾病史、吸烟、饮茶、饮酒等情况。经知情同意后,均采集空腹静脉血 5 ml,应用基质辅助激光解析电离时间飞行质谱技术(MALDI-TOF-MS)进行 rs11614913、rs2910164、rs12894467、rs7372209 及 rs895819 位点多态基因分型。以是否发生原发性肺癌为因变量,以 SNP 位点为自变量构建多因素非条件 logistic 回归模型。利用叉生分析探讨 SNP 位点与吸烟之间可能存在的联合作用;利用超额相对危险度(RERI)分析吸烟与 SNP 位点显、隐性模型的相加交互作用。**结果** 病例组吸烟量 $P_{50}(P_{25}\sim P_{75})$ 为 30.00(0.00~56.00)包年,高于对照组[0.00(0.00~20.48)包年]($Z=14.57, P<0.001$);病例组不吸烟者的被动吸烟指数 $P_{50}(P_{25}\sim P_{75})$ 为 11.40(0.00~25.00),高于对照组[0.00(0.00~13.11)]($Z=10.71, P<0.001$)。rs11614913、rs2910164、rs12894467、rs7372209 及 rs895819 位点检出率在病例组中分别为 95.82%(1 009/1 053)、97.72%(1 029/1 053)、97.82%(1 030/1 053)、97.15%(1 023/1 053)和 96.01%(1 011/1 053);对照组中分别为 98.11%(1 038/1 058)、98.96%(1 047/1 058)、98.30%(1 040/1 058)、98.68%(1 044/1 058)和 98.02%(1 037/1 058)。rs11614913 位点的显性遗传模型中,TT 基因型与吸烟联合可增加原发性肺癌的发病风险($OR=4.04, 95\%CI: 2.67\sim 6.12$);隐性遗传模型中,CC 基因型与吸烟联合可增加原发性肺癌的发病风险($OR=4.76, 95\%CI: 3.16\sim 7.17$)。rs12894467 位点的显性遗传模型中,TT 基因型与吸烟联合可增加原发性肺癌的发病风险($OR=2.98, 95\%CI: 2.28\sim 3.90$);隐性遗传模型中,CC 基因型与吸烟联合可增加原发性肺癌的发病风险($OR=1.94, 95\%CI: 1.10\sim 3.43$)。rs2910164 位点的显性遗传模型中,CC 基因型与吸烟联合可增加原发性肺癌的发病风险($OR=2.18, 95\%CI: 1.60\sim 2.98$);隐性遗传模型中,GG 基因型与吸烟联合可增加原发性肺癌的发病风险($OR=3.29, 95\%CI: 2.16\sim 5.03$)。吸烟与 rs12894467 位点显、隐性基因模型相乘交互项的联合作用均存在统计学意义($\chi^2=8.58, P=0.003$; $\chi^2=4.76, P=0.040$)。**结论** rs11614913、rs12894467 及 rs2910164 位点多态性与福建省汉族原发性肺癌发生存在潜在关联。

【关键词】 微RNAs; 多态性,单核苷酸; 肺肿瘤; 易感性; 病例-对照研究

基金项目: 国家自然科学基金项目(81172766, 81402738); 福建医科大学博士启动基金项目(2014MP006); 福建省卫生计生委青年科研项目(2014-1-37)

Interaction research on smoking and microRNA genes SNP related to lung cancer in Fujian Han population He Fei*, Lin Jianbo, Yu Tingting, Zhang Xin, Liu Zhiqiang, Xiong Weimin, Cai Lin.
*Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China

Corresponding author: Cai Lin, Email: cailin_cn@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the interaction on smoking and the lung cancer related genes miR-196a2 rs11614913, miR-146a rs2910164, miR-300 rs12894467, miR-26a-1 rs7372209, miR-27a rs895819 in Fujian Han population. **Methods** From January 2006 to January 2012, by using a

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.013

作者单位: 350108 福州, 福建医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(何斐、俞婷婷、张鑫、刘志强、熊为旻、蔡琳); 福建医科大学附属第一医院胸外科(林剑波)

通信作者: 蔡琳, Email: cailin_cn@hotmail.com

hospital-based case-control study, 1 053 cases were pathologically diagnosed as primary lung cancer from the Department of Thoracic Surgery and 1 058 controls were randomly selected from the visiting relatives of patients and visiting people of Cangxia community health service of Fuzhou city according to match with age and genders. They were recruited for questionnaires survey and genotyping detection. Research objects of genders, height, weight, cultural degree, marital status, family history of cancer, lung disease history, smoking, drinking tea, drinking, and so on. After informed consent, we collected 5 ml fasting venous blood from every object, used MALDI-TOF-MS to analysis genotyping of polymorphic loci. Logistic regression model was constructed by using SNP as independent variable, and the multiple factors were constructed with different loci. The possible association between SNP and cigarette smoking was analyzed by using the crossover analysis. The relative excess risk of interaction (*RERI*) were used to analyze on smoking and SNP loci additive interaction of dominant and recessive genetic models. **Results** Smokers in case group who smoked $P_{50}(P_{25}-P_{75})30.00$ (0.00–56.00) packages in a year were higher than control group (0.00(0.00–20.48) pack years) ($Z=14.57$, $P<0.001$). Passive smoking index for non-smokers was 11.40(0.00–25.00), higher than the controls (0.00(0.00–13.11)) ($Z=10.71$, $P<0.001$). Site detection rate of rs11614913, rs2910164, rs12894467, rs7372209 and rs895819 in cases was 95.82%(1 009/1 053), 97.72%(1 029/1 053), 97.82% (1 030/1 053), 97.15% (1 023/1 053) and 96.01% (1 011/1 053) respectively. The controls were 98.11% (1 038/1 058), 98.96% (1 047/1 058), 98.30% (1 040/1 058), 98.68% (1 044 /1 058) and 98.02% (1 037/1 058) respectively. rs11614913 dominant genetic model, TT genotype and smoking could increase the risk of primary lung cancer ($OR=4.04$, 95%*CI*: 2.67–6.12). Recessive genetic model, CC genotype and smoking increased the incidence of primary lung cancer risk ($OR=4.76$, 95%*CI*: 3.16–7.17). rs12894467 dominant genetic model, TT genotype and smoking could increase the risk ($OR=2.98$, 95%*CI*: 2.28–3.90) in primary lung cancer. In recessive genetic model, CC genotype and smoking increased the incidence of primary lung cancer risk ($OR=1.94$, 95%*CI*: 1.10–3.43). Dominant genetic model of rs2910164, CC genotype and smoking could increase the risk ($OR=2.18$, 95%*CI*: 1.60–2.98) in primary lung cancer. Recessive genetic model, GG genotype and smoking increased the incidence of primary lung cancer risk ($OR=3.29$, 95%*CI*: 2.16–5.03). Especially rs12894467 dominant and recessive gene model and genders, smoking and there were combined effects($\chi^2=8.58$, $P=0.003$; $\chi^2=4.76$, $P=0.040$). **Conclusion** Rs11614913, rs12894467 and rs2910164 polymorphism were potentially associated with primary lung cancer in Fujian Han population.

【Key words】 MicroRNAs; Polymorphism, single nucleotide; Lung neoplasm; Susceptibility; Case-control studies

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81172766, 81402738); Fujian Medical University Ph.D Research Foundation (2014MP006); Science Foundation for the Youth of Health and Family Planning Commission of Fujian Province(2014-1-37)

microRNA(miRNA)是一类长度约 21 nt 的内源性单链非编码小 RNA 分子,通过与靶基因 3'端非编码区(3'UTR)序列互补的方式,在转录时及转录后水平调控靶基因的表达。已有研究证实^[1-2],肿瘤高表达和低表达的 miRNA 分别具有癌基因和抑癌基因的功能,可引起细胞生长失控、分化不良、凋亡受损,从而使细胞不断增殖而形成恶性肿瘤。miRBase 数据库显示,SNP 位点 miR-146a GC(rs2910164)及 miR-196a2 CT(rs11614913)在中国人群中变异率处于前 3 位。Meta 分析结果提示,rs11614913 可通过调控成熟 miR-196a 表达和结合靶基因增加亚洲人群肺癌易感性($OR=1.15$,95%*CI*: 1.01~1.30)^[3];rs2910164 与癌症易感性的 Meta 分析显示,G 等位基因可增加亚洲人群、降低高加索人群对癌症的易感性,并与肝细胞癌的易感性相关^[4],但张新伟等^[5]认为,该位点可能不是中国人肝癌易感标志物。SNP 位点 miR-26a CT(rs7372209)、

miR-27a CT(rs895819)和 miR-300 CG(rs12894467)也可通过调控 NF- κ B 在急性淋巴细胞瘤^[6]、膀胱癌^[7]等肿瘤发展中扮演重要角色。但上述 5 个位于转录因子结合位点 (<http://snpinf.niehs.nih.gov/snpinf/snpfunc.htm>)的 SNP 位点与汉族人群肺癌的关联作用尚不明确。因此,本研究探讨了 miR-196a2 CT(rs11614913)、miR-146a CG(rs2910164)、miR-300 TC(rs12894467)、miR-26a-1CT(rs7372209)及 miR-27a TC(rs895819)与福建汉族人群肺癌易感性的关系。

对象与方法

一、对象

采用病例-对照研究设计,于 2006 年 1 月至 2012 年 1 月,选取福建省 3 家医院中经病理确诊的汉族新发原发性肺癌患者,排除肺部炎症、肺部良

性肿瘤、继发性肺癌者及病情危重不能清晰回答问题者后,共 1 053 例作为病例组;按照性别、年龄进行频数成组匹配,同期选取前往医院探视病例组患者的汉族亲友及在福建省福州市苍霞社区卫生服务中心进行健康体检的汉族人群作为对照组,排除肺癌病例直系亲属和有肿瘤病史者后,共 1 058 名。本研究已获得福建医科大学伦理委员会批准[(2011)福医伦理审字第(51)号],所有调查对象均已签署知情同意书。

二、方法

1. 基本情况调查:采用自行编制的调查表,由经过统一培训并合格后上岗的调查员进行面对面访谈式问卷调查。内容包括:性别、身高、体重、文化程度、婚姻状况、肿瘤家族史、肺部疾病史、吸烟、饮茶、饮酒等情况。根据标准方法^[8]测量身高、体重,并计算 BMI。吸烟定义为累计吸烟>100 支。吸烟量以包年为单位进行计算,即吸烟包年数=包数/日×吸烟年数。根据环境烟雾暴露情况计算被动吸烟指数,即被动吸烟指数=家庭被动吸烟剂量(暴露于家庭成员中每个吸烟者的环境烟草烟雾中的年限总和)+工作环境被动吸烟剂量(从事每个工作时暴露于周围吸烟者的环境烟草烟雾中的年限总和)。环境烟雾暴露指暴露于吸烟者呼出的烟雾,每日时间需超过 15 min。饮茶定义为每周至少 1 次,持续 6 个月以上。饮酒定义为每周至少 1 杯,持续 6 个月以上。

2. 实验方法:(1)生物样本采集:抽取每位调查对象空腹时外周静脉血 5 ml,EDTA 抗凝管进行采集,应用高速离心机分离出白细胞用于提取 DNA。(2)基因多态性分析:应用基质辅助激光解析电离时间飞行质谱技术(MALDI-TOF-MS)(美国 Sequenom 公司)进行 rs11614913、rs2910164、rs12894467、rs7372209 及 rs895819 位点多态基因分

型。所有位点引物信息见表 1。(3)PCR 扩增:反应总体积包括 1.0 μl DNA 样本、1.8 μl 一级水、0.5 μl 10×PCR 缓冲液、0.4 μl MgCl₂、0.1 μl dNTP、0.2 μl PCR 酶、1.0 PCR 引物;反应条件:预变性 94 °C 4 min,变性 94 °C 20 s,56 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 1 min,共 45 个循环,最终 72 °C 延伸 3 min,4 °C 保存。(4)PCR 产物纯化:利用虾碱性磷酸酶(shrimp alkaline phosphatase, SAP)去除 PCR 反应后剩余的 dNTP,以保证单碱基延伸的准确性,10×SAP 缓冲液 0.17 μl, SAP 酶 0.3 μl,反应条件:37 °C 进行 40 min,在 85 °C 进行 5 min,4 °C 保存。(5)单碱基延伸反应:反应总体积包括:5×iPlex 缓冲液 0.2 μl、一级水 0.6 μl、iPlex 终止子 0.2 μl、引物 0.94 μl、iPlex 酶 0.041 μl;反应条件:预变性 94 °C 30 s,变性 94 °C 5 s,52 °C 进行 5 s,80 °C 进行 1 min,包含 40 个循环;52 °C 进行 5 s,80 °C 进行 1 min,共 5 个循环;最后 72 °C 延伸 3 min,4 °C 保存。(6)MALDI-TOF-MS 技术样品分析:所有样品通过由美国 Sequenom 公司生产的点样仪在点阵芯片分析系统上成点排列,并通过飞行时间质谱系统(美国 Sequenom 公司)扫描,基因分型结果通过 MassArrayTyper 4.0 软件分析完成。基因分型过程中选择 10% 样本进行质量控制。

三、统计学分析

数据录入采用 EpiData 3.1 软件,经逻辑纠错,一致性检验后导入 R v3.2.1 软件进行统计分析。年龄、BMI 符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本均数比较 *t* 检验比较上述变量在病例组与对照组间的差异。吸烟量、被动吸烟指数为非正态分布,用 $P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$ 形式表示,采用秩和检验比较上述变量在病例组与对照组间的差异。性别、婚姻、文化程度、职业、吸烟史、饮酒史及肺部疾病史为计数资料,采用频数与构成比进行描述性分析,采用 χ^2 检验比较上述变量在病例组与对照组间

表 1 肺癌相关 micro RNA 基因各位点 PCR 引物及单碱基延伸引物

| SNP | 引物序列(5'~3') | 延伸引物序列(5'~3') | 片段长度(bp) |
|------------|-------------------------------------|-------------------------|----------|
| rs11614913 | 上游:ACGTTGGATGTCGACGAAAACCGACTGATG | AATCGGCAACAAGAAACTG | 149 |
| | 下游:ACGTTGGATGCTGATCTGTGGCTTAGGTAG | | |
| rs2910164 | 上游:ACGTTGGATGCCACGATGCAGAGATATCC | TTGGTGTGTCAGTGTGACACCT | 147 |
| | 下游:ACGTTGGATGGAAGTGAATTCATGGGTTT | | |
| rs12894467 | 上游:ACGTTGGAGATCCTTCACGCATTTGCTTT | GATCGACCACGTGATTGCTTT | 150 |
| | 下游:ACGTTGAAAAGCAAATGCGTGAAGGAT | | |
| rs7372209 | 上游:ACGTTGGATGCAGTCATGCTTACAGTCACG | AATTAGGAGAGAAATTAATCCTT | 149 |
| | 下游:ACGTTGGATGAAAAGGAGAGAGGCTGCCAATG | | |
| rs895819 | 上游:ACGTTGGATGTCAGAAAGTCCGGTGGCTC | TGTGCAACACCGACTTGG | 148 |
| | 下游:ACGTTGGATGACTTAGCCACTGTGAACACG | | |

的差异。以是否发生原发性肺癌为因变量,以 SNP 位点为自变量构建多因素非条件 logistic 回归模型。利用叉生分析探讨 SNP 位点与吸烟之间可能存在的联合作用;利用超额相对危险度(*RE**RT*)分析吸烟与 SNP 位点显、隐性模型的相加交互作用。使用 R v3.2.1 软件分析 rs11614913、rs2910164、rs12894467、rs7372209、rs895819 5 个 SNP 位点的基因型是否符合 Hardy-Weinberg 平衡,以 $P>0.05$ 为符合 Hardy-Weinberg 平衡。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、病例组和对照组基本情况

病例组年龄为(59.15±10.79)岁,对照组年龄为

(58.40±11.29)岁($t=1.56, P=0.119$);病例组 BMI 为(22.02±3.12) kg/m²,对照组 BMI 为(23.46±3.21) kg/m²($t=-10.45, P<0.001$);病例组吸烟量为 30.00(0.00~56.00)包年,对照组吸烟量为 0.00(0.00~20.48)包年($Z=14.57, P<0.001$);病例组不吸烟者的被动吸烟指数为 11.40(0.00~25.00),对照组不吸烟者的被动吸烟指数 0.00(0.00~13.11)($Z=10.71, P<0.001$)。病例组与对照组在文化程度及职业上差异有统计学意义;在吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史及肺部疾病史上差异有统计学意义。详见表 2。

二、单个 SNP 位点与肺癌易感性的关联性分析

rs11614913、rs2910164、rs12894467、rs7372209 及 rs895819 位点检出率在病例组中分别为 95.82%

表 2 肺癌病例组和对照组基本情况比较

| 特征 | 病例组 (n=1 053) | | 对照组 (n=1 058) | | χ^2 值 | P值 |
|---------|---------------|--------|---------------|--------|------------|--------|
| | 例数 | 构成比(%) | 人数 | 构成比(%) | | |
| 性别 | | | | | 0.58 | 0.455 |
| 男 | 756 | 71.79 | 744 | 70.32 | | |
| 女 | 297 | 28.21 | 314 | 29.68 | | |
| 文化程度 | | | | | 53.48 | <0.001 |
| 初中及以下 | 789 | 74.92 | 701 | 66.26 | | |
| 高中或中专 | 121 | 11.49 | 248 | 23.44 | | |
| 大专以上 | 143 | 13.58 | 109 | 10.30 | | |
| 婚姻状况 | | | | | 0.88 | 0.349 |
| 已婚 | 989 | 93.92 | 983 | 92.91 | | |
| 未婚或离异 | 64 | 6.08 | 75 | 7.09 | | |
| 职业 | | | | | 60.63 | <0.001 |
| 工人 | 253 | 24.03 | 273 | 25.80 | | |
| 农民 | 295 | 28.02 | 208 | 19.66 | | |
| 企事业职员 | 384 | 36.47 | 516 | 48.77 | | |
| 厨师 | 40 | 3.80 | 32 | 3.80 | | |
| 其他 | 81 | 7.69 | 29 | 2.74 | | |
| 肿瘤家族史 | | | | | 9.04 | 0.011 |
| 肺癌家族史 | 196 | 18.61 | 146 | 13.80 | | |
| 其他肿瘤家族史 | 15 | 1.42 | 17 | 1.61 | | |
| 无 | 842 | 79.97 | 895 | 84.59 | | |
| 吸烟 | | | | | 116.34 | <0.001 |
| 是 | 671 | 63.72 | 426 | 40.26 | | |
| 否 | 382 | 36.28 | 632 | 59.74 | | |
| 饮茶 | | | | | 0.25 | 0.618 |
| 是 | 528 | 50.14 | 542 | 51.23 | | |
| 否 | 525 | 49.86 | 516 | 48.77 | | |
| 饮酒 | | | | | 12.16 | <0.001 |
| 是 | 372 | 35.33 | 299 | 28.26 | | |
| 否 | 681 | 64.67 | 759 | 71.74 | | |
| 肺部疾病史 | | | | | 16.6 | <0.001 |
| 有 | 145 | 13.77 | 87 | 8.22 | | |
| 无 | 908 | 86.23 | 971 | 8.22 | | |

(1 009/1 053)、97.72% (1 029/1 053)、97.82% (1 030/1 053)、97.15% (1 023/1 053) 和 96.01% (1 011/1 053); 对照组中分别为 98.11% (1 038/1 058)、98.96% (1 047/1 058)、98.30% (1 040/1 058)、98.68% (1 044/1 058) 和 98.02% (1 037/1 058)。上述 5 个 SNP 位点的基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡(χ^2 值分别为 2.29、1.81、0.08、0.08 和 0.11, P 值均 >0.05)。在校正年龄、性别、学历、职业种类、BMI 水平、吸烟史、被动吸烟指数、吸烟包年数、肿瘤家族史、饮酒史及肺部疾病史前后,

logistic 回归分析均未能发现 5 个位点的显、隐性遗传模型与肺癌存在关联。

三、联合作用分析

logistic 回归模型分析结果表明, rs11614913、rs12894467、rs2910164 均与吸烟存在增加原发性肺癌风险的联合作用, 其中, 吸烟与 rs12894467 位点显、隐性基因模型相乘交互项的联合作用均存在统计学意义 ($\chi^2=8.58, P=0.003; \chi^2=4.76, P=0.040$)。进一步分析, 未发现二者之间存在相加交互作用 ($RERI=0.44, 95\%CI: -0.13\sim 1.01; RERI=$

表 3 micro RAN 基因 rs11614913、rs2910164 及 rs12894467 位点显、隐性模型与吸烟的联合作用对肺癌发病风险影响的 logistic 回归模型分析结果

| 位点 模型 | 病例组 (n=1 053) | | 对照组 (n=1 058) | | β 值 | s_e 值 | Wald χ^2 值 | P值 | OR(95%CI)值* |
|------------|---------------|--------|---------------|--------|-----------|---------|-----------------|--------|-----------------|
| | 例数 | 构成比(%) | 人数 | 构成比(%) | | | | | |
| rs11614913 | | | | | | | | | |
| 显性模型 | | | | | | | | | |
| TT+非吸烟 | 106 | 10.51 | 188 | 18.13 | | | | | 1.00 |
| TT+吸烟 | 210 | 20.81 | 128 | 12.34 | 1.50 | 0.21 | 51.84 | <0.001 | 4.04(2.67~6.12) |
| CC+CT+非吸烟 | 257 | 25.47 | 432 | 41.62 | 0.03 | 0.16 | 0.03 | 0.773 | 1.05(0.77~1.43) |
| CC+CT+吸烟 | 436 | 43.21 | 290 | 27.97 | 1.44 | 0.19 | 57.79 | <0.001 | 3.86(2.65~5.63) |
| 隐性模型 | | | | | | | | | |
| TT+CT+非吸烟 | 292 | 28.94 | 505 | 48.65 | | | | | 1.00 |
| TT+CT+吸烟 | 511 | 50.64 | 346 | 33.37 | 1.41 | 0.15 | 83.11 | <0.001 | 3.65(2.69~4.96) |
| CC+非吸烟 | 71 | 17.04 | 115 | 11.09 | 0.80 | 0.18 | 0.20 | 0.753 | 1.06(0.74~1.53) |
| CC+吸烟 | 135 | 13.38 | 72 | 26.94 | 1.67 | 0.21 | 65.27 | <0.001 | 4.76(3.16~7.17) |
| rs12894467 | | | | | | | | | |
| 显性模型 | | | | | | | | | |
| TT+非吸烟 | 206 | 20.00 | 381 | 36.63 | | | | | 1.00 |
| TT+吸烟 | 395 | 38.35 | 222 | 21.35 | 1.70 | 0.17 | 99.23 | <0.001 | 2.98(2.28~3.90) |
| CC+CT+非吸烟 | 169 | 16.41 | 242 | 23.27 | 0.34 | 0.15 | 5.48 | 0.015 | 1.41(1.07~1.86) |
| CC+CT+吸烟 | 260 | 25.24 | 195 | 18.75 | 1.46 | 0.18 | 68.42 | <0.001 | 2.36(1.78~3.14) |
| 隐性模型 | | | | | | | | | |
| TT+CT+非吸烟 | 345 | 33.50 | 592 | 56.92 | | | | | 1.00 |
| TT+CT+吸烟 | 622 | 60.39 | 391 | 37.60 | 1.49 | 0.15 | 102.62 | <0.001 | 2.44(1.97~3.03) |
| CC+非吸烟 | 30 | 2.91 | 31 | 12.98 | 0.57 | 0.29 | 3.83 | 0.036 | 1.81(1.04~3.15) |
| CC+吸烟 | 33 | 33.20 | 26 | 62.50 | 1.27 | 0.31 | 17.11 | 0.023 | 1.94(1.10~3.43) |
| rs2910164 | | | | | | | | | |
| 显性模型 | | | | | | | | | |
| CC+非吸烟 | 149 | 14.48 | 244 | 23.30 | | | | | 1.00 |
| CC+吸烟 | 264 | 25.66 | 176 | 16.81 | 1.36 | 0.19 | 54.10 | <0.001 | 2.18(1.60~2.98) |
| GG+GC+非吸烟 | 227 | 22.06 | 384 | 36.68 | -0.09 | 0.15 | 0.35 | 0.833 | 0.97(0.74~1.28) |
| GG+GC+吸烟 | 389 | 37.80 | 243 | 23.21 | 1.45 | 0.18 | 66.65 | <0.001 | 2.37(1.77~3.18) |
| 隐性模型 | | | | | | | | | |
| CC+GC+非吸烟 | 327 | 31.78 | 47 | 78.59 | | | | | 1.00 |
| CC+GC+吸烟 | 562 | 54.62 | 375 | 68.56 | 1.40 | 0.15 | 86.76 | <0.001 | 2.20(1.77~2.75) |
| GG+非吸烟 | 49 | 94.76 | 81 | 14.81 | -0.08 | 0.21 | 0.16 | 0.710 | 0.93(0.63~1.39) |
| GG+吸烟 | 91 | 18.84 | 44 | 48.04 | 1.81 | 0.24 | 58.43 | <0.001 | 3.29(2.16~5.03) |

注: *校正了年龄、性别、学历、职业种类、BMI、被动吸烟指数、肿瘤家族史、饮酒史及肺部疾病史

0.285, 95%CI: -0.07~0.64)。详见表 3。

讨 论

miRNA 基因的 SNP 位点主要通过影响 miRNA 的加工过程和(或)影响 miRNA-mRNA 的相互作用而干扰 miRNA 的调控能力,进而与肿瘤易感性密切相关。

Meta 分析结果发现,rs2910164 G 等位基因是前列腺癌、肝癌、子宫癌等肿瘤的危险因素^[9];新近研究中也发现,GG 和 GC 基因型是非小细胞肺癌的危险因素,且突变会影响 miRNA-146a 的表达^[10],这与本研究结果一致。而 Jeon 等^[11]和 Vinci 等^[12]的研究结果认为,C 等位基因才是肺癌的危险因素。本研究发现,上述文献中 rs2910164 的最小等位基因频率都不一致。此外,本研究发现,rs2910164 与吸烟存在联合作用,这也和 Jeon 等^[11]所发现的该位点与非吸烟者肺癌的关联性结果不一致。目前该位点与肺癌易感性的关联研究较少,因而 rs2910164 与肺癌的 Meta 分析结果受到 Jeon 研究的影响较大。考虑到不同的种族,不同的肿瘤类型以及不同大小的样本量都可能使结果产生差异,因此应该进一步深入研究。

有研究表明,rs11614913 的突变型 C 等位基因通过调控 miRNA-196a2 基因表达,从而增加肺癌的易感性和不良预后^[3],这与本研究结果一致。此外,本研究还发现,吸烟者中 rs11614913 位点突变增加了罹患肺癌的风险。miRNA-300 的编码产物可以通过提高干细胞的自我更新和参与干细胞分化抑制肿瘤^[4],既往研究发现,rs12894467 与小儿急性淋巴白血病^[6]、艾滋病相关的非霍奇金淋巴瘤^[15]密切相关,但尚无文献报道其与肺癌的关联性。本研究首次报道该位点 C 突变型是肺癌的易感突变,该位点基因型与吸烟存在联合作用,吸烟者携带 C 突变型发生肺癌的危险性更大。

本研究未能发现 rs7372209 与肺癌的易感性关联,这与子宫癌^[16]、食管癌^[17]研究结果一致,Yoon 等^[18]研究也未发现该位点与非小细胞肺癌预后之间的关联。目前仅有中国南京的一项研究提示,rs895819 CC 突变型可以增加罹患肺癌的风险^[19]。

综上所述,本研究相比较以往研究扩大了样本量,对福建省汉族人群原发性肺癌进行研究。rs11614913、rs12894467、rs2910164 均与吸烟存在增加原发性肺癌风险的联合作用,吸烟与

rs12894467 显性基因模型、隐性基因模型交互项的联合作用均存在统计学意义。今后考虑进一步开展设计更为良好,更多中心及更大样本的研究,继续探索尚存在争议的位点与肺癌的关联。

参 考 文 献

- [1] Slaby O, Bienertova-Vasku J, Svoboda M, et al. Genetic polymorphisms and microRNAs: new direction in molecular epidemiology of solid cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(1): 8-21. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01359.x.
- [2] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 834-838.
- [3] Kang Z, Li Y, He X, et al. Quantitative assessment of the association between miR-196a2 rs11614913 polymorphism and cancer risk: evidence based on 45,816 subjects[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 6271-6282. DOI: 10.1007/s13277-014-1822-3.
- [4] 钟山亮, 蒋胜高, 赵建华. Pre-miR-146a rs2910164 基因多态性与癌症易感性的荟萃分析[J]. *临床检验杂志*, 2014, 32(1): 41-44. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2014.01.022
- [5] 张新伟, 潘善东, 冯耀良, 等. 微小RNA前体区域基因多态与肝细胞肝癌遗传易感性关联的研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2011, 45(3): 239-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2011.03.010.
- [6] López-López E, Gutiérrez-Camino Á, Piñán MÁ, et al. Pharmacogenetics of microRNAs and microRNAs biogenesis machinery in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91261. DOI: 10.1371/journal.pone.0091261.
- [7] Ye Y, Wang KK, Gu J, et al. Genetic variations in microRNA-related genes are novel susceptibility loci for esophageal cancer risk[J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2008, 1(6): 460-469. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0135.
- [8] 武阳丰, 马冠生, 胡永华, 等. 中国居民的超重和肥胖流行现状[J]. *中华预防医学杂志*, 2005, 39(5): 316-320.
- [9] Xu Y, Gu L, Pan Y, et al. Different effects of three polymorphisms in microRNAs on cancer risk in asian population: evidence from published literatures[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65123. DOI: 10.1371/journal.pone.0065123.
- [10] Jia Y, Zang A, Shang Y, et al. MicroRNA-146a rs2910164 polymorphism is associated with susceptibility to non-small cell lung cancer in the Chinese population[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(10): 194. DOI: 10.1007/s12032-014-0194-2.
- [11] Jeon HS, Lee YH, Lee SY, et al. A common polymorphism in pre-microRNA-146a is associated with lung cancer risk in a Korean population[J]. *Gene*, 2014, 534(1): 66-71. DOI: 10.1016/j.gene.2013.10.014.
- [12] Vinci S, Gelmini S, Pratesi N, et al. Genetic variants in miR-146a, miR-149, miR-196a2, miR-499 and their influence on relative expression in lung cancers[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(12): 2073-2080. DOI: 10.1515/CCLM.2011.708.
- [13] Chen Z, Xu L, Ye X, et al. Polymorphisms of microRNA sequences or binding sites and lung cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61008. DOI: 10.1371/journal.pone.0061008.
- [14] Zhang D, Yang G, Chen X, et al. mir-300 promotes self-renewal and inhibits the differentiation of glioma stem-like cells[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(4): 637-644. DOI: 10.1007/s12031-014-0230-x.
- [15] Zhang T, Xie S, Zhu JH, et al. Association of IL10 -819C>T

and -592C>A Polymorphisms with Non-Hodgkin Lymphoma Susceptibility: Evidence from Published Studies[J]. J Cancer, 2015, 6(8): 709-716. DOI: 10.7150/jca.11745. eCollection 2015.

[16] Xiong XD, Luo XP, Cheng J, et al. A genetic variant in pre-miR-27a is associated with a reduced cervical cancer risk in southern Chinese women[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(2): 450-454. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.030.

[17] Zhang J, Huang X, Xiao J, et al. Pri-miR-124 rs531564 and pri-miR-34b/c rs4938723 polymorphisms are associated with decreased risk of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese populations[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100055. DOI: 10.1371/journal.pone.0100055.

[18] Yoon KA, Yoon H, Park S, et al. The prognostic impact of microRNA sequence polymorphisms on the recurrence of patients with completely resected non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 144(4): 794-807. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.06.030.

[19] Ma JY, Yan HJ, Yang ZH, et al. Rs895819 within miR-27a might be involved in development of non-Small cell lung cancer in the Chinese Han population[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(5): 1939-1944.

(收稿日期:2015-06-14)

(本文编辑:燕纪法 吕相征)

·文献速览·

1990—2015 年全球、地区及国家水平的孕产妇死亡率变化趋势及其对 2030 年的预测研究

Leontine Alkema, Doris Chou, Daniel Hogan, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group[J]. Lancet, 2015, In press.

联合国千年发展目标之一是要求世界各国孕产妇死亡率自 1990 年至 2015 年期间下降 75.0%。作者评估了 183 个国家孕产妇死亡的现状及趋势,并以此来评价千年发展目标的进展情况。根据对 2015 年孕产妇死亡率的估计,作者通过构建贝叶斯模型并结合时间序列分析来推测实现可持续发展目标(即到 2023 年全球孕产妇死亡人数低于 70/10 万活产婴儿)的要求。

结果表明,全球孕产妇死亡率从 1990 年的 385/10 万活产婴儿下降到 2015 年的 216/10 万活产婴儿,相对下降了 43.9%。2015 年全球孕产妇死亡绝对例数为 303 000。自 1990 年以来全球地区方面的进展(即年平均下降率)表现为从加勒比海地区的 1.8%到东亚地区的 5.0%。2015 年的孕

产妇死亡率地区分布范围从高收入地区的 12/10 万活产婴儿到撒哈拉以南地区的 546/10 万活产婴儿。要达到 2030 年的可持续发展目标,每个国家下降进程还需要加速,至少以年下降率为 7.5% 的速度推进。

尽管在降低孕产妇死亡率方面,世界各国都取得了重要进展,但我们仍需继续努力去实现 2023 年可持续发展宏伟目标,从而最终消除可预防性的孕产妇死亡。尽管对于许多国家尤其是孕产妇死亡高发的国家来说,要达到 2030 年可持续发展目标将是一项宏伟的目标,那些在 2000 到 2010 年对减少孕产妇死亡做出巨大努力的国家或许能起到重要的示范和指导作用。

(陈华 席波编译 山东大学公共卫生学院流行病学系)