

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.36.026

Hsa-miR-149 基因多态性与消化道肿瘤易感性的研究

吴冬冬,宋 鹏,付 波,鲁 明,赵庆洪,汪宝林[△]

(南京医科大学第二附属医院普外科,南京 210011)

[摘要] 目的 探讨 Hsa-miR-149 基因多态性与消化道肿瘤易感性之间的关系。方法 检索 Pubmed、EMBASE、ISI Web of Science、中国知网(CNKI)、万方等国内外数据库,收集关于 Hsa-miR-149 基因多态性与消化道肿瘤的病例对照研究文献。根据纳入排除标准选择符合的文献,提取数据以合并 OR 值和相应的 95% 置信区间(95%CI)来预测 Hsa-miR-149 基因多态性和消化道肿瘤的关系,根据异质性检验结果选择随机效应模型或固定效应模型,并进行敏感性分析和发表偏移的评估,应用 Stata12.0 分析软件进行统计分析。结果 最终纳入 13 篇研究包括病例组 4 424 例,对照组 5 290 例。Hsa-miR-149 基因多态性与消化道肿瘤易感性具有相关性(显性模型 CT+CC vs. TT: OR=0.915, 95%CI: 0.840~0.996, P=0.040; 杂合子模型 CT vs. TT: OR=0.880, 95%CI: 0.803~0.965, P=0.007)。分层分析发现,CT 和 CC 基因型携带者患结直肠癌的风险明显降低(OR=0.834, 95%CI: 0.715~0.972, P=0.021); 亚洲人群里, Hsa-miR-149 基因多态性与消化道肿瘤风险相关(显性遗传模型 CT+CC vs. TT: OR=0.894, 95%CI: 0.818~0.977, P=0.013), 但与高加索人群的消化道肿瘤易感性的相关性不明显。结论 Hsa-miR-149 基因多态性与消化道肿瘤易感性密切相关, 尤其在亚洲人群中, 携带突变基因型 CT/CC 的个体与携带 TT 野生基因型相比患消化道肿瘤的风险降低。

[关键词] 微 RNAs; 消化道肿瘤; 多态性, 单核苷酸; 表观遗传学; Meta 分析

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)36-5121-05

The association between Hsa-miRNA-149 polymorphism and susceptibility of digestive tract cancer

Wu Dongdong, Song Peng, Fu Bo, Lu Ming, Zhao Qinghong, Wang Baolin[△]

(Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital Nanjing

Medical University, Nanjing, Jiangsu 210011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between Hsa-miRNA-149 polymorphism and susceptibility of digestive tract cancer. **Methods** A systematic search of Pubmed, EMBASE and Web of Science, CNKI, Wanfang was conducted for relevant studies. The odds ratios(OR) and 95% confidence intervals(95%CI) calculated by Stata12.0 software were used to assess the association between Hsa-miRNA-149 polymorphism and risk of digestive tract cancer. The Q test, I^2 value and funnel plot were conducted to examine heterogeneity and publication bias, respectively. **Results** A total of thirteen eligible studies containing 4 424 cases and 5 290 controls were included in this Meta analysis. There were significant relationships between Hsa-miRNA-149 polymorphism and susceptibility of digestive tract cancer(Domina model CT+CC vs. TT, OR=0.915, 95%CI: 0.840~0.996, P=0.040; Heterozygous model CT vs. TT, OR=0.880, 95%CI: 0.803~0.965, P=0.007). In the stratified analysis, it was found that the risk of colorectal cancer decreased in patients carrying CC/CT genotypes(OR=0.834, 95%CI: 0.715~0.972, P=0.021), especially in Asians (CT+CC vs. TT, OR=0.894, 95%CI: 0.818~0.977, P=0.013), while that was not found in the Caucasoids. **Conclusion** Hsa-miRNA-149 polymorphism is associated with the susceptibility of digestive tract cancer. The CC/CT genotypes may decrease the risk of digestive tract cancer, especially in Asians.

[Key words] microRNAs; digestive tract cancer; polymorphism, single nucleotide; epigenetics; Meta-analysis

近年来,恶性肿瘤的发病率呈持续上升趋势,已成为全球主要的死亡原因之一。2013 年全球癌症负担报告显示排名前 5 位的肿瘤分别为肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌及乳腺癌^[1]。其中消化道肿瘤的发病率和病死率在所有恶性肿瘤中位居前列,严重危害着人们的生命和健康。消化道肿瘤的发展过程是由遗传因素和环境因素等共同作用的多阶段的复杂过程,其中涉及多种基因的遗传学和表遗传学变异。微小 RNA(miRNA)是一类广泛存在于真核细胞中包含 17~25 个核苷酸的单链非编码 RNA,其通过结合靶信使 RNA(mRNA)的 3' 端非编码区降解靶 mRNA 或抑制蛋白的合成,在转录后水平调控着基因的表达^[2]。众多研究表明,miRNA 参与细胞变异、增殖、血管形成、代谢等一系列生物学过程,在肿瘤形成、侵袭转移中发挥

重要的作用。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是指基因组上单个核苷酸的变异,是人类可遗传变异中最常见的一种。位于 miRNA 序列上的 SNP 位点可能会改变 miRNA 的表达、成熟及与靶基因的结合能力,从而影响 miRNA 对靶基因的调控作用^[3]。目前,有许多关于 Hsa-miR-149 基因多态性与消化道肿瘤易感性的相关性研究,一些研究已确立了这种关联性^[4~5],而另一些研究却得到否定的结果^[6~7]。为了深入分析 Hsa-miR-149 基因多态性与消化道肿瘤易感性的关系,寻找消化道肿瘤发病机制的分子遗传学依据,预测消化道肿瘤特异性的诊断筛查指标,笔者收集有关 Hsa-miR-149 基因多态性与消化道肿瘤易感性已公开发表的国内外研究进行 Meta 分析,综合地评估 Hsa-miR-149 基因多态性

与消化道肿瘤之间的关联性。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索 Pubmed、EMBASE、ISI Web of Science、中国知网(CNKI)、万方等国内外相关数据库,收集2005~2015年关于Hsa-miR-149基因多态性与消化道肿瘤的病例对照研究文献。外文检索词: microRNA or miRNA、polymorphism or variation、digestive cancer、miRNA-149、rs2292832;中文检索词:基因多态性、消化道肿瘤、微小RNA、miRNA-149。广泛检索相关文献及其参考文献,所有检索更新至2015年11月1日。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入排除标准 纳入标准:(1)纳入文献是包含Hsa-miRNA-149多态性和消化道肿瘤的相关性研究;(2)独立的病例对照研究;(3)提供研究位点的基因型分布等相关资料以计算OR值和95%置信区间(95%CI)。排除标准:(1)重复发表的文献和数据;(2)综述、评论及其他Meta分析文献;(3)非病例对照研究或无法获得基因型分布资料;(4)依据Newcastle-Ottawa Scale(NOS)标准^[8]低于6分。

1.2.2 文献质量评估与数据提取 由两名研究者根据文献纳入和排除标准独立地从NOS评分(评分内容包括病例组和对照组选择方法、可比性、接触暴露评估方法)大于6分的文献中提取资料,包括作者姓名、年份、国家、种族、肿瘤类型、对照组来源、基因分型、Hardy-Weinberg平衡(HWE)及NOS评分。当遇到分歧时第3位研究者介入讨论达成一致。

1.3 统计学处理 采用Stata12.0软件进行Meta数据统计分析,建立4种基因遗传模型:显性遗传模型(CC+CT vs. TT)、隐性遗传模型(CC vs. CT+TT)、等位基因模型(C vs. T)及杂合子模型(CT vs. TT),以效应量OR值和95%CI来描述Hsa-miR-149基因多态性与消化道肿瘤之间的关联性,其差异性判断用Z检验,以P<0.05为差异有统计学意义。各研究间的异质性检验采用Q检验和I²检验,如果异质性检验P>0.1或I²<50%时可认为各研究间异质性差异无统计学意义,采用固定效应模型;当P<0.1或I²>50%表明各研究间不同质,采用随机效应模型。敏感性分析通过剔除各遗传模型中异质性较大的研究后重新合并效应量,判断结果有无变化。纳入文献的发表偏移采用Begg's漏斗图和Egger's线性

回归检验,以P<0.05表示存在发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果 根据文献纳入和排除标准,最终有13篇文献纳入本研究,其中英文文献12篇^[4,6,9-18],中文文献1篇^[7]。其中病例组4424例,对照组5290例;亚洲人群11篇,高加索人群2篇;结直肠癌4篇,胃癌4篇,肝癌4篇,口腔鳞癌1篇;社区来源对照(PB)10篇,医院来源对照(HB)3篇,纳入文献的基本特征见表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 不同遗传模型合并效应量分析 对13个病例对照研究进行Meta分析发现,与携带野生基因型TT相比,携带突变基因型CT和CC的个体发生消化道肿瘤的风险有所降低,Hsa-miR-149基因多态性与消化道肿瘤易感性相关(显性模型CT+CC vs. TT: OR=0.915, 95%CI: 0.840~0.996, P=0.040,图1)。相同的结果在杂合子模型中也被证实(CT vs. TT: OR=0.880, 95%CI: 0.803~0.965, P=0.007,图2)。在等位基因模型中发现C等位基因相较于T等位基因能够降低消化道肿瘤4.4%的易感风险(CC vs. TT: OR=0.966, 95%CI: 0.906~1.030, P=0.289,图3)。然而,在隐性遗传模型中没有发现此位点与消化道肿瘤易感性之间的相关性(隐形模型CC vs. CT+TT: OR=1.062, 95%CI: 0.937~1.204, P=0.343,图4)。按照肿瘤类型、种族和对照来源进行分层分析,CT和CC基因型携带者患结直肠癌的风险明显降低(OR=0.834, 95%CI: 0.715~0.972, P=0.021),此结果和Liu等^[19]和Du等^[5]的研究结果相一致,然而在胃癌、肝癌以及口腔鳞癌中并没有发现这种相关性。亚洲人群里,携带CT和CC基因型的个体罹患消化道肿瘤的风险明显降低(CT+CC vs. TT: OR=0.894, 95%CI: 0.818~0.977, P=0.013),此模型在高加索人群中的发病风险差异无统计学意义(P>0.05),具体分析结果见表2。

2.2.2 异质性检验 4种遗传模型的异质性检验结果见表3。纳入的13项研究间不存在明显异质性(P=0.176, I²=26.5%),选择固定效应模型对效应量合并分析。排除不满足HWE平衡的Chu等^[18]研究后结果并没有改变。在各亚组分析中,发现胃癌组、高加索人群及医院来源的对照组研究间存在明显的异质性,可能因样本量不足导致。

表1 纳入文献的基本特征

编号	作者	年份	国家	种族	肿瘤类型	对照来源	病例组			对照组			P*	NOS 评分(分)
							CC	CT	TT	CC	CT	TT		
1	Vinci等 ^[9]	2013	意大利	高加索人	结直肠癌	HB	79	58	23	86	75	17	0.91	7
2	张明五 ^[7]	2012	中国	亚洲人	结直肠癌	PB	50	190	203	46	202	187	0.43	8
3	Min等 ^[10]	2012	韩国	亚洲人	结直肠癌	PB	48	177	221	51	219	232	0.68	8
4	Lv等 ^[11]	2013	中国	亚洲人	结直肠癌	PB	30	64	253	48	103	308	0.10	8
5	Dikeakos等 ^[12]	2014	希腊	高加索人	胃癌	HP	21	73	69	33	198	249	0.45	8
6	Pratedrat等 ^[13]	2015	泰国	亚洲人	肝癌	HB	11	27	66	21	42	122	0.17	7
7	Ahn等 ^[14]	2013	韩国	亚洲人	胃癌	PB	44	176	241	40	187	220	0.70	9
8	Zhang等 ^[15]	2012	中国	亚洲人	胃癌	PB	41	101	132	35	120	114	0.65	8
9	Pu等 ^[6]	2014	中国	亚洲人	胃癌	PB	22	31	134	48	103	308	0.09	8
10	Kim等 ^[16]	2012	韩国	亚洲人	肝癌	PB	14	64	81	21	97	83	0.34	8

续表 1 纳入文献的基本特征

编号	作者	年份	国家	种族	肿瘤类型	对照来源	病例组			对照组			P *	NOS 评分(分)
							CC	CT	TT	CC	CT	TT		
11	Li 等 ^[17]	2015	中国	亚洲人	肝癌	PB	91	130	45	108	124	34	0.86	8
12	Chu 等 ^[18]	2012	中国	亚洲人	口腔鳞癌	PB	37	88	345	26	84	315	<0.01	6
13	Wang 等 ^[4]	2014	中国	亚洲人	肝癌	PB	104	386	454	92	414	478	0.86	8

*: HWE 检验。

表 2 各遗传模型 meta 分析主要结果

研究	数量 (n)	样本量 病例组/对照组	显性遗传模型		隐性遗传模型		等位基因模型		CT vs. TT	
			OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
总体	13	4 424/5 290	0.915(0.840~0.996)	0.040	1.062(0.937~1.204)	0.343	0.966(0.906~1.030)	0.289	0.880(0.803~0.965)	0.007
总体 *	12	3 954/4 865	0.904(0.828~0.988)	0.027	1.048(0.922~1.193)	0.472	0.958(0.897~1.023)	0.200	0.875(0.795~0.962)	0.006
肿瘤类型										
结直肠癌	4	1 396/1 574	0.834(0.715~0.972)	0.021	1.004(0.808~1.247)	0.974	0.906(0.809~1.015)	0.089	0.816(0.691~0.963)	0.016
胃癌	4	1 085/1 655	0.940(0.801~1.104)	0.449	1.247(0.967~1.606)	0.088	1.015(0.897~1.149)	0.811	0.900(0.762~1.063)	0.215
肝癌	4	1 473/1 636	0.944(0.814~1.095)	0.446	0.973(0.791~1.197)	0.797	0.963(0.865~1.072)	0.492	0.930(0.794~1.088)	0.365
口腔鳞癌	1	470/425	1.038(0.770~1.398)	0.809	1.311(0.780~2.205)	0.307	1.039(0.825~1.403)	0.484	0.957(0.684~1.338)	0.795
种族										
亚洲人	11	4 101/4 632	0.894(0.818~0.977)	0.013	1.032(0.902~1.180)	0.650	0.945(0.884~1.011)	0.098	0.864(0.785~0.951)	0.030
高加索人	2	323/658	1.211(0.886~1.656)	0.230	1.294(0.916~1.829)	0.144	1.194(0.970~1.468)	0.094	1.102(0.791~1.536)	0.565
对照来源										
HB	3	427/843	1.184(0.908~1.543)	0.213	1.222(0.892~1.674)	0.212	1.162(0.966~1.396)	0.110	1.123(0.843~1.497)	0.426
PB	10	3 997/4 447	0.888(0.812~0.971)	0.010	1.035(0.903~1.186)	0.620	0.942(0.880~1.009)	0.086	0.856(0.777~0.944)	0.002

*: 排除不符合 HWE 平衡的总体; P: 基因型分布采用双侧 χ^2 检验。

表 3 异质性检验

研究	显性遗传模型		隐性遗传模型		等位基因模型		CT vs. TT	
	P	I^2 (%)	P	I^2 (%)	P	I^2 (%)	P	I^2 (%)
总体	0.176	26.5	0.492	0.0	0.104	0.3	0.362	0.1
肿瘤类型								
结直肠癌	0.697	0.0	0.805	0.0	0.654	0.0	0.709	0.0
胃癌	0.050	61.5	0.367	5.1	0.043	63.3	0.101	48.5
肝癌	0.190	37.0	0.259	25.5	0.121	48.3	0.330	12.5
口腔鳞癌	—	—	—	—	—	—	—	—
种族								
亚洲人	0.611	0.0	0.760	0.0	0.489	0.0	0.727	0.0
高加索人	0.028	79.2	0.075	68.4	0.036	77.2	0.041	76.2
对照来源								
HB	0.086	59.1	0.147	47.8	0.095	57.6	0.120	52.8
PB	0.593	0.0	0.684	0.0	0.419	2.2	0.765	0.0

—: 此项无数据。

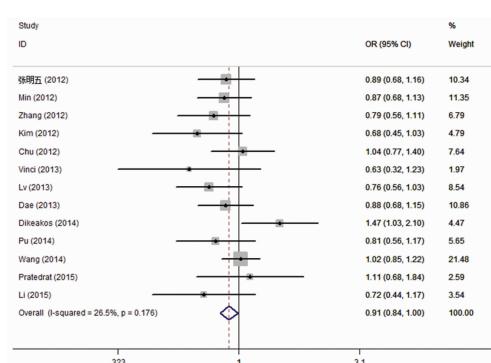


图 1 显性遗传模型

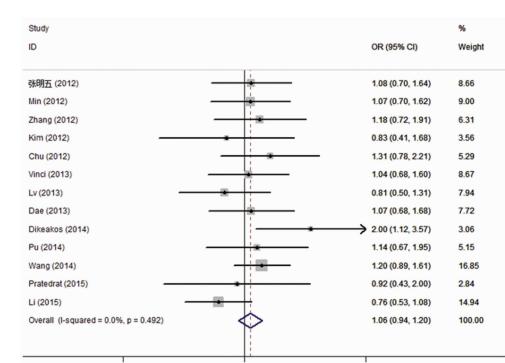


图 2 隐性遗传模型

2.2.3 敏感性分析 在显性模型中依次剔除各项研究,观察每一项研究对总体合并OR值的影响,结果未发现明显影响合并效应量的研究,Meta分析的结果数据是稳定而又可靠的,见图5。

2.2.4 文献发表偏倚情况 Begg's漏斗图和Egger's线性回归检验分析结果显示,本研究纳入的13篇文献未发现明显的发表偏倚(Begg's检验 $P=0.200$,Egger's检验 $P=0.249$,图6)。

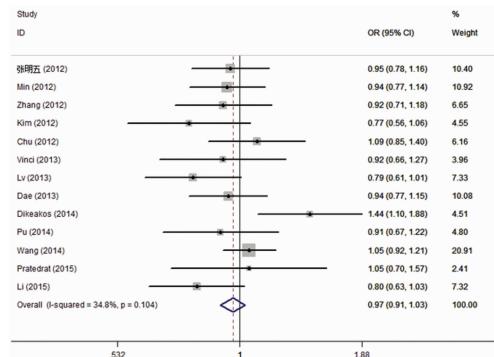


图3 等位基因模型

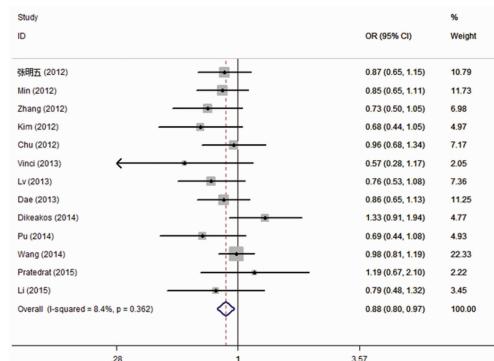


图4 杂合子模型

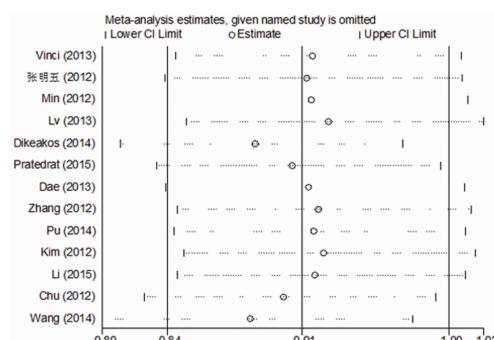


图5 敏感性分析

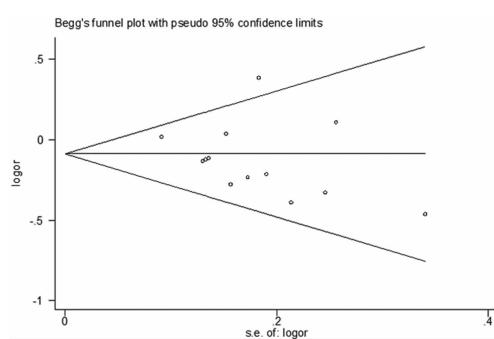


图6 发表偏倚检验

3 讨 论

消化道肿瘤是一类严重威胁人类健康的疾病,寻找影响其发生、发展的因素对实现消化道肿瘤的预防具有重要的意义。在此研究中,笔者通过纳入13篇文献,对Hsa-miR-149基因多态性与消化道肿瘤易感性之间进行了深入的数据分析。结果显示,Hsa-miR-149基因多态性位点rs2292832能够明显降低消化道肿瘤的发病风险,尤其是在亚洲人群中突变的基因型CT/CC具有明显的保护作用,然而在高加索人群中没有发现该位点和消化道肿瘤易感性之间的关系。

SNP是人类基因中最常见的遗传变异,这些变异能够影响miRNA序列的编码、剪切和表达,而miRNA生物学功能广泛,参与多种疾病细胞分子水平的调控,包括凋亡、分化、代谢侵袭等。最近,很多研究发现位于miRNA上的SNPs和多种肿瘤的发病相关。miRNA-27a多态性会降低成熟miRNA-27a的表达从而降低罹患胃癌的风险^[20],miRNA-196a2的CC/CT基因型被发现能够增加患结直肠癌的风险^[21]。作为一个抑癌基因,miRNA-149能够通过和靶基因ZBTB2结合抑制胃癌细胞的增殖^[22]。赵涛等^[23]发现,miR-149能够通过靶向FOXM1基因抑制前列腺癌细胞的生长和侵袭。和C等位基因相比,T等位基因能够减慢miRNA-149成熟的过程,抑制miRNA-149的表达及下游细胞的活力,下调的miRNA-149对机体的抑癌作用减弱,从而增加了患癌风险^[24]。

为了获得Hsa-miR-149基因多态性与消化道肿瘤易感性之间准确全面的评估,笔者进行了此次Meta分析。然而本次研究也存在一定的不足:(1)病例对照研究的样本量不够大,这使得Meta分析的结果具有一定的局限性;(2)没有分析与消化道肿瘤相关的其他潜在的危险因素如生活习惯、饮食习惯、饮酒、环境因素等交互作用产生的影响;(3)本研究纳入的人群主要是亚洲人群,对于其他人群的研究结果缺乏大样本支持;(4)虽然通过Begg's检验和Egger's检验没有发现明显的发表偏移,但本研究只纳入了已发表的文献,一些未发表的数据并没有纳入,潜在的发表偏倚不可避免。

综上所述,Hsa-miR-149基因多态性与消化道肿瘤易感性密切相关,研究结果表明,亚洲人群里携带突变型CT/CC的个体与携带TT基因型相比患消化道肿瘤的风险降低。虽然消化道肿瘤具体的发病机制有待进一步阐明,位于miRNA-149上的多态性位点等位基因T突变成C可初步推测是一个相关因素,但是否能够应用于临床,成为预测消化道肿瘤的潜在生物标记物,还需要进一步研究证实。

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):505-527.
- [2] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(4):259-269.
- [3] Ryan BM, Robles AI, Harris CC. Genetic variation in microRNA networks: the implications for cancer research [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(6):389-402.
- [4] Wang R, Zhang J, Ma Y, et al. Association study of miR-149 rs2292832 and miR-608 rs4919510 and the risk of hepatocellular carcinoma in a large-scale population [J].

- Mol Med Rep, 2014, 10(5):2736-2744.
- [5] Du W, Ma XL, Zhao C, et al. Associations of single nucleotide polymorphisms in miR-146a, miR-196a, miR-149 and miR-499 with colorectal cancer susceptibility [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(2):1047-1055.
- [6] Pu JY, Dong W, Zhang L, et al. No association between single nucleotide polymorphisms in pre-mirnas and the risk of gastric cancer in Chinese population [J]. Iran J Basic Med Sci, 2014, 17(2):128-133.
- [7] 张明五. 生活方式因素、miRNA 以及 miRNA 作用靶点基因多态性与结直肠癌发病风险的关联研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2012.
- [8] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Euro J Epid, 2010, 25(9):603-605.
- [9] Vinci S, Gelmini S, Mancini I, et al. Genetic and epigenetic factors in regulation of microRNA in colorectal cancers [J]. Methods, 2013, 59(1):138-146.
- [10] Min KT, Kim JW, Jeon YJ, et al. Association of the miR-146aC>G, 149C>T, 196a2C>T, and 499A>G polymorphisms with colorectal cancer in the Korean population [J]. Mol Carcinog, 2012, 51(Suppl 1):E65-73.
- [11] Lv M, Dong W, Li L, et al. Association between genetic variants in pre-miRNA and colorectal cancer risk in a Chinese population [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(8):1405-1410.
- [12] Dikeakos P, Theodoropoulos G, Rizos S, et al. Association of the miR-146aC>G, miR-149T>C, and miR-196a2T>C polymorphisms with gastric cancer risk and survival in the Greek population [J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(2):1075-1080.
- [13] Pratedrat P, Sopipong W, Makkoch J, et al. Single nucleotide polymorphisms in miR-149 (rs2292832) and miR-101-1 (rs7536540) are not associated with hepatocellular carcinoma in Thai patients with hepatitis B virus infection [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15):6457-6461.
- [14] Ahn DH, Rah H, Choi YK, et al. Association of the miR-146aC>G, miR-149T>C, miR-196a2T>C, and miR-499A>G polymorphisms with gastric cancer risk and survival in the Korean population [J]. Mol Carcinog, 2013, 52(Suppl 1):E39-51.
- [15] Zhang MW, Jin MJ, Yu YX, et al. Associations of lifestyle-related factors, hsa-miR-149 and hsa-miR-605 gene polymorphisms with gastrointestinal cancer risk [J]. Mol Carcinog, 2012, 51(Suppl 1):E21-31.
- [16] Kim WH, Min KT, Jeon YJ, et al. Association study of microRNA polymorphisms with hepatocellular carcinoma in Korean population [J]. Gene, 2012, 504(1):92-97.
- [17] Li XH, Li K, Wu ZJ. Association of four common SNPs in microRNA polymorphisms with the risk of hepatocellular carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8):9560-9566.
- [18] Chu YH, Tzeng SL, Lin CW, et al. Impacts of microRNA gene polymorphisms on the susceptibility of environmental factors leading to carcinogenesis in oral cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(6):e39777.
- [19] Liu XX, Wang M, Xu D, et al. Quantitative assessment of the association between genetic variants in microRNAs and colorectal cancer risk [J]. Biomed Res Int, 2015(2015):276410.
- [20] Yang Q, Jie Z, Ye S, et al. Genetic variations in miR-27a gene decrease mature miR-27a level and reduce gastric cancer susceptibility [J]. Oncogene, 2014, 33(2):193-202.
- [21] Zhu L, Chu H, Gu D, et al. A functional polymorphism in miRNA-196a2 is associated with colorectal cancer risk in a Chinese population [J]. DNA Cell Biol, 2012, 31(3):350-354.
- [22] Wang Y, Zheng X, Zhang Z, et al. MicroRNA-149 inhibits proliferation and cell cycle progression through the targeting of ZBTB2 in human gastric cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(10):e41693.
- [23] 赵涛, 刘家骥. miR-149 通过靶向 FOXM1 基因抑制前列腺癌细胞的生长和侵袭 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 52(17):1080-1083.
- [24] Tu HF, Liu CJ, Chang CL, et al. The association between genetic polymorphism and the processing efficiency of miR-149 affects the prognosis of patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. PLoS One, 2012, 7(12):e51606.

(收稿日期:2016-07-21 修回日期:2016-10-16)

《重庆医学》开通微信公众平台

《重庆医学》已开通微信公众平台(微信号:ChongqingMedicine),《重庆医学》将以微信平台渠道向广大读者发送终审会动态报道、各期杂志目录、主编推荐文章、学术会议、《重庆医学》最新资讯等消息。欢迎广大读者免费订阅。读者可以点击手机微信右上角的“+”,在“添加朋友”中输入微信号“Chongqing Medicine”,或在“添加朋友”中的“查找公众号”一栏输入“重庆医学”,添加关注。