

microRNA 合成通路基因 SNP 与头颈鳞癌发病风险的关联研究

袁雯雯 杭栋 王礼华 陈苏虹 丁中兴 胡志斌 马红霞

211166 南京医科大学公共卫生学院流行病学系(袁雯雯、杭栋、王礼华、陈苏虹、丁中兴、胡志斌、马红霞); 211166 南京, 江苏省恶性肿瘤生物标志物与防治重点实验室、肿瘤个体化医学协同创新中心(胡志斌、马红霞)

通信作者: 马红霞, Email: hongxiama@njmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.08.003

【摘要】 目的 探讨 microRNA 合成通路基因单核苷酸多态性(SNP)与头颈鳞癌发病风险的关联。**方法** 采用病例对照研究设计, 纳入年龄(± 5 岁)、性别频数匹配的 576 例头颈鳞癌患者和 1 552 名健康对照。应用 Illumina Infinium BeadChip 平台检测 microRNA 合成通路上 *DICER1*、*GEMIN3*、*PIWILI* 的 8 个潜在功能性 SNP 位点。通过单因素和多因素 logistic 回归模型分析不同基因型与头颈鳞癌间的关联。**结果** *PIWILI* rs1106042(G>A)的等位基因频率在病例组和对照组中的差异有统计学意义($P=0.011$); 在调整年龄、性别、吸烟和饮酒等因素后, 携带 rs1106042 A 等位基因的基因型个体发生头颈鳞癌的风险降低(相加模型: $aOR=0.73$, $95\%CI: 0.57 \sim 0.93$, $P=0.011$); 分层分析显示, rs1106042 A 等位基因在年龄 ≥ 60 岁、女性、非吸烟、非饮酒、口腔癌亚组中具有降低肿瘤发病风险的效应($P<0.05$)。**结论** *PIWILI* 基因的潜在功能 SNP 位点可能与中国人群头颈鳞癌的发病风险相关。

【关键词】 头颈鳞癌; 微小RNA; 单核苷酸多态性; *PIWILI*; 病例对照研究

基金项目: 大学生创新创业训练计划项目(201510312055X); 江苏省高校自然科学研究面上项目(15KJB33000)

Association between genetic variants in microRNA biosynthesis genes and the risk of head and neck squamous cell carcinoma Yuan Wenwen, Hang Dong, Wang Lihua, Chen Suhong, Ding Zhongxing, Hu Zhibin, Ma Hongxia

Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China (Yuan WW, Hang D, Wang LH, Chen SH, Ding ZX, Hu ZB, Ma HX); Jiangsu Key Laboratory of Cancer Biomarkers, Prevention and Treatment, Collaborative Innovation Center for Cancer Personalized Medicine, Nanjing 211166, China (Hu ZB, Ma HX)

Corresponding author: Ma Hongxia, Email: hongxiama@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association between genetic variants in microRNA biosynthesis genes and the risk of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). **Methods** A case-control study was conducted with 576 HNSCC patients and 1 552 healthy controls matched by factors as age (± 5 years) and sex. Eight potentially functional single nucleotide polymorphism loci in microRNA biosynthesis genes (*DICER1*, *GEMIN3*, and *PIWILI*) were genotyped using the Illumina Infinium BeadChip platform. Univariate and multivariate logistic regression models were performed to assess the association between genotypes and HNSCC risk. **Results** The allele frequencies of rs1106042 (G>A) in *PIWILI* were significantly different between the cases and controls ($P=0.011$). After controlling for factors as age, sex, smoking and alcohol intake, the A allele of rs1106042 showed a decreased risk of HNSCC (additive model: adjusted $OR=0.73$, $95\%CI: 0.57-0.93$, $P=0.011$). Results from the stratification analysis by age, sex, smoking, alcohol intake and tumor sites showed that the effect of rs1106042 A allele on HNSCC risk was significant in older age groups (≥ 60), females, nonsmokers, non-alcohol drinkers, and subjects with oral cavity cancer ($P<0.05$). **Conclusion** Potentially, functional single nucleotide polymorphism in *PIWILI* might modify the risk of HNSCC in China.

【Key words】 Head and neck squamous cell carcinoma; microRNA; Single nucleotide polymorphism;

PIWILI; Case-control study

Fund programs: Undergraduate Training Programs for Innovation and Entrepreneurship (201510312055X); Natural Science Foundation of the Higher Education Institutions of Jiangsu Province (15KJB33000)

头颈鳞癌是全球第六大常见恶性肿瘤,约占全部肿瘤的 6%,每年新发病例超过 60 万例,其中 2/3 发生于发展中国家^[1]。中国人群头颈鳞癌发病率约为 15.2/10 万,由于人口基数大,病例绝对数位居世界前列^[2]。虽然吸烟和饮酒被公认为头颈鳞癌的主要危险因素^[3],但其中仅有小部分暴露者会发生肿瘤,提示遗传易感性可能在头颈鳞癌的发病过程中起到关键作用^[4]。基于候选基因方法和全基因组关联研究(GWAS),研究者鉴定了诸如 DNA 修复通路基因、凋亡通路基因、4q21、6p21、11q12 和 12q24 等区域的头颈鳞癌易感基因^[5-7]。然而,这些区域的遗传变异仅能够解释部分头颈鳞癌遗传易感性,即存在遗传度缺失(heredity missing)现象^[8]。进一步探索头颈鳞癌的易感性位点有助于揭示其发病机制,并可用于筛选相关高危人群。研究表明,人类 1/3 的基因表达受微小 RNA(microRNA)调控,microRNA 通过其特定序列结合靶 microRNA,造成 mRNA 降解或翻译受阻,从而发挥基因调控作用^[9]。除参与正常细胞分化、发育等多种生理过程外,microRNA 与多种疾病尤其是肿瘤的发生发展密切相关^[10]。microRNA 合成通路中的基因参与 microRNA 的加工、剪切及转运,这些基因的特定单核苷酸多态性(SNP)能影响相关基因的表达和或蛋白质功能,从而导致 microRNA 合成及调控功能的紊乱。已有研究显示,microRNA 合成通路基因的多态性位点与肺癌^[11]、食管癌^[12]、肝癌^[13]等的发病风险密切相关。目前国内外鲜见 microRNA 合成通路基因多态性与头颈鳞癌的关联研究。因此,本研究开展了 576 例头颈鳞癌患者和 1 552 名健康对照的病例对照研究,探讨 microRNA 合成通路关键基因(*DICER1*、*GEMIN3*、*PIWILI*)的潜在功能性 SNP 位点与头颈鳞癌易感性

之间的相关性,以期发现头颈鳞癌的遗传标志物,为高危人群的筛检和头颈鳞癌早诊早治提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象:病例来自 2009 年 1 月至 2013 年 5 月在江苏省口腔医院等初次就诊的头颈鳞癌患者,均有病理组织学诊断结果,且排除非头颈原发灶的患者。健康对照选自同一时期参与江苏省非传染性筛检项目的 30 000 多名社区人群,要求对照无肿瘤病史,按年龄(± 5 岁)和性别与病例组频数匹配。所有受试者均为无血缘关系的汉族人,由专业的调查人员采集病史,通过标准化的调查问卷收集受试者的社会人口学特征和环境暴露史,包括年龄、性别、吸烟、饮酒等。每名受试者均留取 5 ml 静脉血用于 DNA 样本提取和基因分型。本研究通过南京医科大学伦理机构审查委员会批准,受试者在招募前均填写知情同意书。

2. SNP 筛选与基因分型:目标区域包括基因及其上游 10 kb 范围,采用生物信息学软件 SNPinfo(<http://snpinfo.niehs.nih.gov/snpfunc.html>)和 RegulomeDB 数据库(<http://regulome.stanford.edu/>)筛选具有潜在功能的 SNP 位点,要求最小等位基因频率(MAF)在中国汉族人群 $\geq 5\%$ 、 r^2 阈值为 0.8 以去除高度连锁不平衡位点。最终有 8 个位点符合筛选条件(表 1)。应用 Illumina Infinium BeadChip 平台(Illumina Inc)对外周血中提取的 DNA 样本进行基因分型。所有的 SNP 基因分型成功率超过 99.00%。

3. 统计学方法:采用 χ^2 检验比较病例组和对照组之间的人口学特征、环境因素以及基因型频率的差异;通过单因素和多因素 logistic 回归模型评估基因型与肿瘤发生风险之间的关联强度(OR 值及其

表 1 头颈鳞癌候选基因及其 SNP 位点基本信息

基因	染色体位置	SNP	所在基因区域	碱基改变	dbSNP 数据库中 MAF ^a	对照组中 MAF	H-W 遗传平衡检验	分型成功率 (%)
<i>DICER1</i>	14q32.13	rs3742330	3' UTR	A>G	0.43	0.36	0.408	99.91
<i>DICER1</i>	14q32.13	rs1057035	3' UTR	A>G	0.13	0.11	0.795	99.77
<i>GEMIN3</i>	1p21.1 ~ p13.2	rs538779	内含子	G>A	0.28	0.19	0.413	99.91
<i>GEMIN3</i>	1p21.1 ~ p13.2	rs3754025	内含子	A>T	0.07	0.08	0.863	100.00
<i>GEMIN3</i>	1p21.1 ~ p13.2	rs197412	错义突变	A>G	0.37	0.34	0.364	99.86
<i>PIWILI</i>	12q24.33	rs1466771	5' UTR	G>A	0.21	0.24	0.445	99.81
<i>PIWILI</i>	12q24.33	rs1106042	错义突变	G>A	0.09	0.11	0.602	99.91
<i>PIWILI</i>	12q24.33	rs10773771	3' UTR	A>G	0.32	0.41	0.637	99.86

95%CI);拟合优度 χ^2 比较对照组中观察到的基因型频率与期望频率,从而检验H-W遗传平衡;应用于 χ^2 值的Q检验评估亚组间的异质性。统计学分析软件为SAS 9.1,双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:在576例头颈鳞癌患者中,462例(80.21%)为口腔癌,9例(1.56%)口咽癌,102例(17.71%)喉癌,3例为鼻窦、腮腺癌(表2)。病例与对照在吸烟行为方面的差异无统计学意义($P = 0.260$),但病例组中饮酒者的比例高于对照组,差异有统计学意义(44.35% vs. 32.80%, $P < 0.001$)。

表2 头颈鳞癌病例和对照的基本特征

变量	病例组(n=576)	对照组(n=1 552)	P值 ^a
年龄(岁)			0.895
<60	265(46.01)	719(46.33)	
≥60	311(53.99)	833(53.67)	
性别			0.750
女	214(37.15)	565(36.40)	
男	362(62.85)	987(63.60)	
吸烟			0.260
否	315(54.69)	891(57.41)	
是	261(45.31)	661(42.59)	
饮酒			<0.001
否	321(55.65)	1 043(67.20)	
是	255(44.35)	509(32.80)	
肿瘤部位			
口腔	462(80.21)		
口咽	9(1.56)		
喉	102(17.71)		
其他 ^b	3(0.52)		

注:^a χ^2 检验;^b鼻窦、腮腺癌;括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

2. SNP位点与头颈鳞癌的关联:所有基因型在对照组中MAF>0.05,且频率分布符合H-W遗传平衡($P > 0.05$),见表1。*PIWIL1* rs1106042(G>A)的等位基因频率在病例和对照组中差异有统计学意义($P = 0.011$),见表3。多因素logistic回归分析显示,rs1106042 A等位基因降低头颈鳞癌的发病风险(相加模型:aOR=0.73,95%CI:0.57~0.93, $P = 0.011$;显性模型:aOR=0.72,95%CI:0.55~0.92, $P = 0.010$),见表4。经FDR(false discovery rate)校正多重比较,关联结果均无统计学意义。未发现其余7个SNP与头颈鳞癌有统计学

关联(表3)。

3. 分层分析及交互作用分析:进一步以年龄、性别、吸烟、饮酒及肿瘤部位作为分层因素,基于相加模型分析rs1106042在各亚组与头颈鳞癌的关联(表5),结果显示,该位点在年龄≥60岁、女性、非吸烟、非饮酒、口腔癌亚组中具有降低肿瘤发病风险的效应($P < 0.05$)。此外,进一步分析了该位点与吸烟、饮酒等环境因素之间的基因-环境交互作用,以及该位点与其他位点间的位点-位点交互作用,均无统计学意义。

讨 论

本研究通过病例对照设计探讨了3个microRNA合成通路基因(*DICER1*、*GEMIN3*、*PIWIL1*)上的8个潜在功能性SNP位点与中国人群众头颈鳞癌发病风险之间的关联,结果显示,*PIWIL1*基因rs1106042 G>A可能增加头颈鳞癌尤其是口腔鳞癌的发病风险。

研究表明,microRNA既可作为癌基因参与肿瘤的发生发展,也可作为抑癌基因遏制肿瘤的形成,而microRNA的成熟不良(包括合成过程的中断或者干扰)往往促使正常细胞发生癌变^[14]。因此,microRNA合成通路基因的多态性改变可能会阻碍microRNA的成熟,从而间接影响转录或转录后的调控机制,造成个体发病的易感性差异。*PIWIL1*是RNA诱导基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex,RISC)的重要组成部分,microRNA需要与RISC整合形成miRISC后才能负性调控靶基因的表达水平^[15]。此外,*PIWIL1*在干细胞自我更新和配子发育过程中也起到重要作用^[16-17]。大量研究证实,*PIWIL1*在多种恶性肿瘤中呈现异常表达,与肺癌^[18]、胃癌^[19]、肝癌^[20]、结直肠癌^[21]等肿瘤的发生发展密切相关,提示*PIWIL1*可作为一种潜在的新的治疗靶点。已有研究显示,*PIWIL1*基因的功能性多态

表3 候选易感性位点与头颈鳞癌的关联

SNP	碱基改变	病例组(野生纯合/杂合/突变纯合)	对照组(野生纯合/杂合/突变纯合)	aOR值(95%CI) ^a	P值 ^a
rs3742330	A>G	226/287/62	647/698/206	0.99(0.86~1.14)	0.860
rs1057035	A>G	472/98/5	1225/306/17	0.83(0.66~1.05)	0.116
rs538779	G>A	360/189/26	1018/471/62	1.12(0.95~1.33)	0.178
rs3754025	A>T	487/86/3	1315/227/10	1.00(0.78~1.29)	0.999
rs197412	A>G	251/255/69	670/711/169	1.02(0.88~1.18)	0.804
rs1466771	G>A	348/197/30	887/578/84	0.90(0.77~1.07)	0.231
rs1106042	G>A	484/87/4	1227/308/16	0.73(0.57~0.93)	0.011
rs10773771	A>G	211/271/93	543/741/266	0.95(0.83~1.09)	0.477

注:^a相加模型,采用多因素logistic回归分析,同时调整了年龄、性别、吸烟和饮酒状况

表 4 rs1106042 基因型与头颈鳞癌的关联

基因型	病例组	对照组	aOR 值(95%CI) ^a	P 值 ^a
GG	484(84.17)	1 227(79.11)	1.00	
GA ^b	87(15.13)	308(19.86)	0.72(0.55 ~ 0.94)	0.014
AA ^b	4(0.70)	16(1.03)	0.63(0.21 ~ 1.90)	0.410
相加模型			0.73(0.57 ~ 0.93)	0.011
显性模型			0.72(0.55 ~ 0.92)	0.010
隐性模型			0.66(0.22 ~ 2.01)	0.470

注：^a多因素 logistic 回归分析，调整年龄、性别、吸烟和饮酒状况；^b均与 GG 基因型比较；括号外数据为人数，括号内数据为构成比(%)

表 5 rs1106042 与头颈鳞癌关联的分层分析

变量	rs1106042		aOR 值(95%CI) ^a	P 值 ^a
	病例 AA/AG/GG	对照 AA/AG/GG		
年龄(岁)				
<60	4/41/220	5/142/571	0.88(0.63 ~ 1.25)	0.477
≥60	0/46/264	11/166/656	0.62(0.44 ~ 0.87)	0.006
性别				
女	1/25/187	3/110/452	0.59(0.38 ~ 0.92)	0.020
男	3/62/297	13/198/775	0.82(0.61 ~ 1.09)	0.176
吸烟				
否	3/41/270	9/180/702	0.65(0.46 ~ 0.91)	0.011
是	1/46/214	7/128/525	0.84(0.58 ~ 1.20)	0.332
饮酒				
否	3/44/274	8/210/824	0.69(0.50 ~ 0.96)	0.027
是	1/43/210	8/98/403	0.76(0.53 ~ 1.10)	0.151
肿瘤部位				
口腔	3/64/394	16/308/1 227	0.67(0.51 ~ 0.88)	0.004
其他	1/23/90	16/308/1 227	0.97(0.62 ~ 1.50)	0.880

注：^a相加模型，多因素 logistic 回归分析，调整年龄、性别、吸烟和饮酒状况；数据有缺失

位点 rs10773771 A>G 与 HBV 阳性肝癌的发病风险降低有关^[13]。本研究显示，*PIWILI* 基因的另一个位点 rs1106042 G>A 可显著降低头颈鳞癌的发病风险。rs1106042 位于 *PIWILI* 基因的外显子区域，该位点 G>A 的变异可导致错义突变(Arg527Lys)，可能影响其 mRNA 前体的剪接方式，产生不同的 mRNA 剪接异构体，最终影响蛋白的相应功能(<http://snpinf.niehs.nih.gov/snppfunc.htm>)。*GEMIN3* 也是 RISC 组成部分之一，*DICER1* 则主要参与 microRNA 加工成熟^[15]。既往研究显示，*GEMIN3* rs197412 与结直肠癌发病风险^[22]、膀胱癌预后存在关联^[23]；*DICER1* rs3742330 与喉癌和结直肠癌的发病风险有关^[24-25]，rs1057035 则影响肝癌和白血病的发病风险^[13, 26]。本研究未发现上述 *DICER1* 和 *GEMIN3* 基因 SNP 位点与头颈鳞癌发病风险的关联，提示这些位点可能不影响头颈鳞癌易感性。此外，流行病学和分子生物学研究已证明高危型人乳头状瘤病毒(HPV)是头颈鳞癌，尤其是口咽癌的重要危险因素^[27]。本研究未检测研究对象的 HPV 感

染情况，因而无法在控制 HPV 感染的情况下评估 *PIWILI* SNP 位点的效应。

综上所述，*PIWILI* 基因 rs1106042 可能与中国人群头颈鳞癌的发病风险相关。后续有必要采取更大样本的独立研究来验证该遗传标记物在头颈鳞癌高危人群筛选中的应用价值，并确定其具体的生物学功能。

利益冲突 无

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. DOI: 10.3322/caac.20107.
- [2] Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, et al. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues [J]. Oral Oncol, 2000, 36 (1) : 106-115. DOI: 10.1016/S1368-8375(99)00070-6.
- [3] Rothenberg SM, Ellisen LW. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma [J]. J Clin Invest, 2012, 122 (6) : 1951-1957. DOI: 10.1172/JCI59889.
- [4] Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJP, et al. Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1995, 121 (2) : 157-160. DOI: 10.1001/archotol.1995.01890020019005.
- [5] Lacko M, Braakhuysen BJM, Sturgis EM, et al. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 89 (1) : 38-48. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.034.
- [6] Morgan JF. p Value fetishism and use of the Bonferroni adjustment [J]. Evid Based Ment Health, 2007, 10(2) : 34-35. DOI: 10.1136/ebmh.10.2.34.
- [7] Lennartsson J, Rönstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications [J]. Physiol Rev, 2012, 92(4) : 1619-1649. DOI: 10.1152/physrev.00046.2011.
- [8] Zaitlen N, Kraft P. Heritability in the genome-wide association era [J]. Hum Genet, 2012, 131 (10) : 1655-1664. DOI: 10.1007/s00439-012-1199-6.
- [9] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. Cell, 2004, 116(2) : 281-297. DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.
- [10] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers [J]. Nature, 2005, 435 (7043) : 834-838. DOI: 10.1038/nature03702.
- [11] Pu X, Roth JA, Hildebrandt MAT, et al. MicroRNA-related genetic variants associated with clinical outcomes in early-stage non-small cell lung cancer patients [J]. Cancer Res, 2013, 73(6) : 1867-1875. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0873.
- [12] Ye YQ, 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.
- [13] Liu L, An JZ, Liu JB, et al. Potentially functional genetic variants in microRNA processing genes and risk of HBV-related

hepatocellular carcinoma [J]. Mol Carcinog, 2013, 52 Suppl 1: e148-154. DOI: 10.1002/mc.22062.

[14] Kumar MS, Lu J, Mercer KL, et al. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis [J]. Nat Genet, 2007, 39(5): 673-677. DOI: 10.1038/ng2003.

[15] Li CW, Heidt DG, Dalerba P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells [J]. Cancer Res, 2007, 67(3): 1030-1037. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2030.

[16] Cox DN, Chao AN, Baker J, et al. A novel class of evolutionarily conserved genes defined by *PIWI* are essential for stem cell self-renewal [J]. Genes Dev, 1998, 12(23): 3715-3727. DOI: 10.1101/gad.12.23.3715.

[17] Yin H, Lin HF. An epigenetic activation role of *PIWI* and a *PIWI*-associated piRNA in *Drosophila melanogaster* [J]. Nature, 2007, 450(7167): 304-308. DOI: 10.1038/nature06263.

[18] Navarro A, Tejero R, Viñolas N, et al. The significance of *PIWI* family expression in human lung embryogenesis and non-small cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(31): 31544-31556. DOI: 10.18632/oncotarget.3003.

[19] Liu XY, Sun Y, Guo JP, et al. Expression of *HIWI* gene in human gastric cancer was associated with proliferation of cancer cells [J]. Int J Cancer, 2006, 118(8): 1922-1929. DOI: 10.1002/ijc.21575.

[20] Jiang JX, Zhang HJ, Tang QY, et al. Expression of *HIWI* in human hepatocellular carcinoma [J]. Cell Biochem Biophys, 2011, 61(1): 53-58. DOI: 10.1007/s12013-011-9160-1.

[21] Raeisossadati R, Abbaszadegan MR, Moghbeli M, et al. Aberrant expression of *DPPA2* and *HIWI* genes in colorectal cancer and their impacts on poor prognosis [J]. Tumour Biol, 2014, 35(6): 5299-5305. DOI: 10.1007/s13277-014-1690-x.

[22] Zhao YF, Du YM, Zhao SN, et al. Single-nucleotide polymorphisms of microRNA processing machinery genes and risk of colorectal cancer [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 421-425. DOI: 10.2147/OTT.S78647.

[23] Ke HL, Chen M, Ye YQ, et al. Genetic variations in micro RNA biogenesis genes and clinical outcomes in non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(5): 1006-1011. DOI: 10.1093/carcin/bgt006.

[24] Osuch-Wojcikiewicz E, Bruzgielewicz A, Niemczyk K, et al. Association of polymorphic variants of miRNA processing genes with larynx cancer risk in a Polish population [J]. Bio Med Res Int, 2015, 2015: 298378. DOI: 10.1155/2015/298378.

[25] Cho SH, Ko JJ, Kim JO, et al. 3' -UTR polymorphisms in the miRNA machinery genes *DROSHA*, *DICER1*, *RAN*, and *XPO5* are associated with colorectal cancer risk in a Korean population [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131125. DOI: 10.1371/journal.pone.0131125.

[26] Martin-Guerrero I, Gutierrez-Camino A, Lopez-Lopez E, et al. Genetic variants in miRNA processing genes and pre-miRNAs are associated with the risk of chronic lymphocytic leukemia [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0118905. DOI: 10.1371/journal.pone.0118905.

[27] zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers-a brief historical account [J]. Virology, 2009, 384(2): 260-265. DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.046.

(收稿日期: 2016-03-23)

(本文编辑: 万玉立)

中华预防医学会流行病学分会第七届委员会名单

(按姓氏笔画排序)



主任委员	李立明(北京)	杨维中(北京)	吴凡(上海)	何耀(北京)	汪华(江苏)	胡永华(北京)
副主任委员	刘天锡(宁夏)	詹思延(北京)	余宏杰(北京)	汪宁(北京)	沈洪兵(江苏)	陆林(云南)
常务委员	姜庆五(上海)	叶冬青(安徽)	赵根明(上海)	段广才(河南)	贺雄(北京)	唐金陵(香港)
委员	王岚(北京)	周晓农(上海)	王岚(北京)	王蓓(江苏)	王开利(黑龙江)	王文瑞(内蒙古)
	陈坤(浙江)	崔莹林(北京)	王效俊(新疆)	仇小强(广西)	叶冬青(安徽)	冯子健(北京)
	曹务春(北京)	么鸿雁(北京)	庄贵华(陕西)	刘天锡(宁夏)	刘殿武(河北)	闫永平(陕西)
	于雅琴(吉林)	王素萍(山西)	吕筠(北京)	李丽(宁夏)	李琦(河北)	李凡卡(新疆)
	王定明(贵州)	吕筠(北京)	严延生(福建)	李俊华(湖南)	李增德(北京)	杨维中(北京)
	毕振强(山东)	王素萍(山西)	李立明(北京)	邱洪斌(黑龙江)	何剑峰(广东)	余宏杰(北京)
	许汴利(河南)	吕筠(北京)	吴先萍(四川)	沈洪兵(江苏)	张晋(湖北)	陆林(云南)
	李申龙(北京)	王素萍(山西)	汪华(江苏)	陈维清(广东)	岳建宁(青海)	周晓农(上海)
	吴凡(上海)	吕筠(北京)	汪华(江苏)	陈维清(广东)	赵亚双(黑龙江)	胡东生(广东)
	汪宁(北京)	严延生(福建)	汪华(江苏)	项永兵(上海)	胡国良(江西)	俞敏(浙江)
	陈坤(浙江)	李立明(北京)	汪华(江苏)	胡志斌(江苏)	姜庆五(上海)	贾崇奇(山东)
	单广良(北京)	李立明(北京)	汪华(江苏)	姜晶(吉林)	曹广文(上海)	崔莹林(北京)
	胡代玉(重庆)	李立明(北京)	汪华(江苏)	唐金陵(香港)	蔡琳(福建)	魏文强(北京)
	施榕(上海)	李立明(北京)	汪华(江苏)	詹思延(北京)		
	夏洪波(黑龙江)	李立明(北京)	汪华(江苏)			
	董柏青(广西)	李立明(北京)	汪华(江苏)			
秘书长	王岚(北京)	李立明(北京)	汪华(江苏)			
副秘书长	吕筠(北京)	李立明(北京)	汪华(江苏)			