·专题研究 2·

云南汉族人群 *NKG2D* 基因多态性与非小细胞肺癌发生和发展的相关性*

杨晓蕾[1]，谭 芳[2]，马千里[3]，王 微[1]，王小娜[1]，王 丽[1]，刘 杰[1]，刘舒媛[1]，张新文[1]，史 荔[1]，姚宇峰[1**]

(1. 中国医学科学院医学生物学研究所，云南 昆明 650118；2. 昆明医科大学第一附属医院，云南 昆明 650032；3. 昆明医科大学第三附属医院，云南 昆明 650118)

[摘 要] **目的**：探讨云南汉族人群活化性受体 *NKG2D* 基因单核苷酸多态性(SNP)与非小细胞肺癌的相关性。**方法**：选择云南汉族非小细胞肺癌患者 467 例(肺癌Ⅰ+Ⅱ期组 151 例，肺癌Ⅲ+Ⅳ期组 316 例)和健康对照 384 例(对照组)，采用 TaqMan 探针基因分型方法对 *NKG2D* 基因的 2 个 SNPs(rs2255336 和 rs2617160)位点进行基因分型，研究其等位基因、基因型及所构建的单倍型在肺癌Ⅰ+Ⅱ期组、Ⅲ+Ⅳ期及对照组人群中的分布差异。**结果**：rs2255336 和 rs2617160 位点的等位基因及基因型在肺癌Ⅰ+Ⅱ期组、肺癌Ⅲ+Ⅳ期组和对照组中的分布频率的差异无统计学意义($P>0.05$)；遗传模式分析显示，rs2255336 和 rs2617160 在Ⅰ+Ⅱ期肺癌组和Ⅲ+Ⅳ期肺癌组最优的遗传模式均为 Recessive 模式，其中 CC-CT 基因型相对于 TT 基因型可能是肺癌发展的保护性因素($P=0.040$，$OR=0.26$，95% CI：0.06-1.17)；rs2617160 位点 TT-AT 基因型相对于 AA 基因型可能是肺癌发展的保护性因素($P=0.045$，$OR=0.60$，95% CI：0.36-1.00)。**结论**：*NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs2617160 SNPs 位点可能与云南汉族人群非小细胞肺癌的发展有关。

[关键词] 基因；NKG2D；单核苷酸；多态性；肺肿瘤；发生发展；云南；汉族
[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2017)05-0508-05
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.05.003

The Correlation of NKG2D Gene Polymorphisms with the Initiation and Development of Non-small-cell Lung Cancer in A Yunnan Han Population

YANG Xiaolei[1], TAN Fang[2], MA Qianli[3], WANG Wei[1], WANG Xiaona[1], WANG Li[1], LIU Jie[1], LIU Shuyuan[1], ZHANG Xinwen[1], SHI Li[1], YAO Yufeng[1]

(*1. Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650118, Yunnan, China; 2. The No. 1 Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China; 3. The No. 3 Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650118, Yunnan, China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the correlation of the singe nucleotide polymorphisms (SNP) of natural-killer group 2, member D (NKG2D) gene with non-small cell lung cancer (NSCLC) in a Yunnan Han population. **Method**: TaqMan asssy was used to study genotype 2 SNPs (rs2255336 和 rs2617160) in NKG2D gene in 467 NSCLC patients (including patients in Ⅰ+Ⅱ and Ⅲ+Ⅳ stages, namely group Ⅰ+Ⅱ and group Ⅲ+Ⅳ) and 490 healthy people (control group). The distribution of alleles, genotypes and the constructed haplotypes were analyzed. **Results**: The allelic and genotypic

*[基金项目]国家自然科学基金项目(81573206)；云南省医学学科带头人培养计划(D-201669)；云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(2013FB064)；云南省肿瘤内设机构(2014NS139)

**通信作者 E-mail：leoyyf@gmail.com

网络出版时间：2017-5-18 网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170518.2227.012.html

frequencies of the 2 SNPs were not significantly different between Ⅰ + Ⅱ, and control group, and between Ⅲ + Ⅳ and control group ($P > 0.05$). While results of inheritance mode analysis showed that the best fit inheritance model for rs2255336 and rs2617160 in 2 lung cancer groups was recessive model. The CC-CT genotype of rs2255336 ($P = 0.040$, $OR = 0.26$, 95% CI: 0.06 – 1.17) and the TT-AT genotype of rs2617160 ($P = 0.045$, $OR = 0.60$, 95% CI: 0.36 – 1.00) might be the protective factors against NSCLC development. **Conclusions**: Polymorphisms (rs2255336 and rs2617160) in NKG2D gene might correlate with NSCLC in this Yunnan Han population.

[**Key words**] gene; *NKG2D*; single nucleotide; polymorphism; lung tumor; initiation and development; Yunnan province; Han population

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一，2012 年全世界新发肺癌病例约 182 万人，因肺癌死亡人数高达 160 万人[1]。NKG2D (natural-killer group 2, member D) 属于 C 型凝集素样受体家族，是一个重要的激活性受体；NKG2D 在 γδT 细胞、CD_8^+ T 细胞、NK 细胞等细胞表面上均有表达，通过识别感染细胞及应激细胞表面产生的配体，传递活化信号，激活或协同激活免疫效应细胞，对靶细胞发挥杀伤作用，参与全身炎症反应及免疫应答。目前已发现的人类 NKG2D 配体有 MHC Ⅰ类相关分子 MICA/B 和另一类 MHC Ⅰ相关分子的新家族——人巨细胞病毒蛋白 UL16 的结合蛋白 ULBPs[2-7]。有研究发现，当细胞发生恶性转化或病原体感染时这些配体的表达水平升高[2-4]。NKG2D 配体的异常表达不仅与多种自身免疫相关疾病，包括类风湿性关节炎，自身免疫性糖尿病，多发硬化及乳糜泻病相关，还与一些肿瘤相关[8-13]。近期的研究结果表明 *NKG2D* 基因中的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 与多种自身免疫性疾病[14-15]，慢性乙型肝炎[16]，溃疡性结肠炎[17]，复发性流产[18] 以及宫颈癌[19] 相关。本研究通过检测 *NKG2D* 基因中 rs2255336 和 rs2617160 两个 SNP 位点在云南汉族非小细胞肺癌患者中的频率分布，探讨云南汉族人群 *NKG2D* 基因 SNP 与非小细胞肺癌的相关性，为寻找非小细胞肺癌的新分子标记提供参考。

1　方法

1.1　研究对象

选取 2012 – 2014 年确诊为非小细胞肺癌的患者 467 例作为病例组，采用世界卫生组织 (WHO 2004) 肺癌组织类型划分标准进行病理分型 (分为鳞癌、腺癌、鳞腺癌及其他)，采用国际肺癌临床分期系统进行临床分期 (分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及Ⅳ期)。排除术前接受放化疗等抗肿瘤治疗的病例，排除患有其他恶性肿瘤、合并心血管疾病、糖尿病、肝炎、肾病等疾病的患者及资料不全者。对照组 384 人为同期正常体检者。所有对象均为居住于云南地区彼此无血缘关系的汉族个体，30 ~ 75 岁。本研究已获得中国学科学院医学生物学研究所伦理委员会、昆明医科大学第一附属医院伦理委员会以及昆明医科大学第三附属医院伦理委员会的批准，所有参与本研究的病例及健康对照个体均已知晓并签署知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　基因组 DNA 提取　采集空腹静脉血5 mL，用 EDTA. K_2 或肝素抗凝，使用全血基因组 DNA 提取试剂盒 (QIAamp DNA Blood Mini Kit, QIAGEN 公司，货号 51106) 提取 DNA，并用超微量紫外可见分光光度计 (ND – 2000，美国 ThermoScientific 公司) 检测 DNA 的浓度和纯度。

1.2.2　基因分型　采用 TaqMan 探针荧光定量 PCR 方法对 *NKG2D* 基因的 2 个 SNPs 位点 rs2255336 和 rs2617160 进行基因分型，TaqMan 探针、引物和 SNPs 分型试剂 (TaqMan Genotyping Master Mix) 均购自美国 ABI 公司，探针及引物的分析序列号分别为 C__22274476_10 和 C__1841959_10。罗氏 LightCycler 480 实时荧光定量 PCR 仪检测 SNPs 位点，并对检测样本 SNPs 位点进行分型。PCR 反应体积为 20 μL，反应条件为 95 ℃预变性 10 min，92 ℃变性 15 s、60 ℃退火 1 min，共 40 个循环，40 ℃长延伸 5 min。分型实验设阴性对照品 (以水代替样本模板)。用罗氏 LightCycler 480 基因分型软件 (LCS480 1.5.1.62) 进行结果分析，分型实验完成后对随机挑选部分 TaqMan 分型结果进行测序验证。

1.3 统计学分析

使用 *Hardy-Weinberg* 平衡检验样品的代表性，*t* 检验检测对照组和病例组（Ⅰ+Ⅱ期组和Ⅲ+Ⅳ组）年龄是否有差异，χ^2 检验检测病例组和对照组性别是否有差异，并检测病例组和对照组中 *NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs2617160 多态性位点基因型和等位基因频率的差异。SHEsis 软件程序计算连锁不平衡[20]，用 *D'* 表示，*D'* 值为 0 时，连锁完全平衡；*D'* 值为 1 时，连锁完全不平衡；*D'* >0.8 时，认为存在强连锁。根据连锁不平衡结果构建 *NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs2617160 的 SNPs 单倍型，并检测单倍型频率在各组间的分布差异[21]。多重比较时采用 *Bonferroni* 进行校正，*P* <0.05 为差异有统计学意义。为确定两个多态性位点是否是肺癌发生发展的相关性基因型，本研究用 SNPStats 软件在不同遗传模式下对 *NKG2D* 基因多态性位点进行分析，分析的遗传模式包括共显性遗传模式（Codominant model），显性遗传模式（dominant model），隐性遗传模式（recessive model），超显性遗传模式（overdominant model）逻辑累加模式（log-Additive model）。并根据赤池信息量准则（akaike information criterion，AIC）和贝叶斯信息准则（bayesian information criterions，BIC）的数值来确定每个位点的最优遗传模式，最小 AIC 和 BIC 所对应的遗传模式为最优的遗传模式。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

本研究纳入的 467 例肺癌患者，按照病理类型为细鳞癌 165 例、腺癌 276 例、鳞腺癌 8 例及其他类型 18 例，肿瘤临床分期Ⅰ+Ⅱ期 151 例、Ⅲ+Ⅳ期 316 例。病例组和对照组患者年龄、性别比较，差异无统计学意义（*P* >0.05）。本研究中 *NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs2617160 位点在各组研究人群中的分布均符合 *Hardy-Weinberg* 平衡定律（*P* >0.05），说明本研究中的样本是具有群体代表性的随机样本。

2.2 *NKG2D* 基因 2 个 SNPs 位点与非小细胞肺癌发生发展的相关性

结果显示，*NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs2617160 位点的等位基因、基因型在肺癌Ⅰ+Ⅱ期组、Ⅲ+Ⅳ期组及对照组中的分布频率比较，差异无统计学意义（*P* >0.05），见表 1。遗传模式的分析结果显示 rs2255336、rs2617160 的最优遗传模式均为 Recessive 模式，其中 rs2255336rs 位点 CC-CT 基因型相对于 TT 基因型来说是肺癌发展的保护性因素（*P* =0.040，*OR* =0.26，95% *CI*：0.06 ~ 1.17）；rs2617160 位点 TT-AT 基因型相对于 AA 基因型来说是肺癌发展的保护性因素（*P* =0.045，*OR* =0.60，95% *CI*：0.36 ~ 1.00）。表明 *NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs2617160 位点的基因型在 Recessive 遗传模式下均可能与非小细胞肺癌的发展有关，见表 2。

2.3 *NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs2617160 位点的连锁不平衡分析及单倍型构建

连锁不平衡分析显示，rs2255336 和 rs261760 两个位点之间存在连锁不平衡，*D'* >0.9，两位点间存在强连锁。根据连锁不平衡的结果构建 rs2255336 和 rs2617160 的单倍型，对频率 >3% 的

表 1 *NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs2617160 位点等位基因及基因型在各组被检者中的分布频率

Tab. 1 The allelic and genotypic frequencies of the two SNPs in groups Ⅰ+Ⅱ, Ⅲ+Ⅳ, and control

多态性位点	等位基因-基因型	肺癌（*n*，%）		对照组（*n*，%）	分组比较	等位基因		基因型
		Ⅰ+Ⅱ期组	Ⅲ+Ⅳ期组			*P*	*OR*（95% *CI*）	*P*
rs2255336	C	247（0.823）	471（0.767）	582（0.782）	Ⅰ+ⅡVS 对照	0.138	1.30（0.92 ~ 1.83）	0.243
	T	53（0.177）	143（0.233）	162（0.218）				
	C/C	99（0.660）	179（0.583）	223（0.599）	Ⅰ+ⅡVSⅢ+Ⅳ	0.052	0.71（0.50 ~ 1.00）	0.087
	C/T	49（0.327）	113（0.368）	136（0.366）				
	T/T	2（0.013）	15（0.049）	13（0.035）	Ⅲ+ⅣVS 对照	0.505	0.92（0.71 ~ 1.184）	0.648
rs2617160	A	128（0.424）	302（0.487）	325（0.437）	Ⅰ+ⅡVS 对照	0.701	0.95（0.72 ~ 1.24）	0.799
	T	174（0.576）	318（0.513）	419（0.563）				
	A/A	24（0.159）	74（0.239）	68（0.183）	Ⅰ+ⅡVSⅢ+Ⅳ	0.071	1.29（0.98 ~ 1.70）	0.132
	A/T	80（0.530）	154（0.497）	189（0.508）				
	T/T	47（0.311）	82（0.265）	115（0.309）	Ⅲ+ⅣVS 对照	0.064	1.22（0.99 ~ 1.52）	0.154

表 2　*NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs2617160 位点在分组比较中的最优遗传模式

Tab. 2　The best fit inheritance modles of the *NKG2D* SNPs in the 2 groups of patients and control group

多态性位点	基因型	肺癌(*n*,%) Ⅰ+Ⅱ期组	肺癌(*n*,%) Ⅲ+Ⅳ期组	对照组(*n*,%)	分组比较	最优遗传模式	基因型	*OR*(95% *CI*)	*P*	年龄校正 *OR*(95% *CI*)	年龄校正 *P*
rs2255336	CC	99 (0.660)	179 (0.583)	223 (0.599)	Ⅰ+Ⅱ VS 对照	Recessive	CC-CT	1	0.150	1	0.110
							TT	2.68(0.60~12.02)		3.18(0.66~15.48)	
	CT	49 (0.327)	113 (0.368)	136 (0.366)	Ⅰ+ⅡVS Ⅲ+Ⅳ	Recessive	CC-CT	1	0.040	1	0.040
							TT	0.26(0.06~1.17)		0.26(0.06~1.16)	
	TT	2 (0.013)	15 (0.049)	13 (0.035)	Ⅲ+Ⅳ VS 对照	Recessive	CC-CT	1	0.370	1	0.690
							TT	0.70(0.33~1.51)		0.85(0.38~1.92)	
rs2617160	AA	24 (0.159)	74 (0.239)	68 (0.183)	Ⅰ+ⅡVS Control	Recessive	TT-AT	1	0.510	1	0.230
							AA	1.18(0.71~1.97)		1.41(0.80~2.47)	
	AT	80 (0.530)	154 (0.497)	189 (0.508)	Ⅰ+ⅡVS Ⅲ+Ⅳ	Recessive	TT-AT	1	0.045	1	0.041
							AA	0.60(0.36~1.00)		0.60(0.36~0.99)	
	TT	47 (0.311)	82 (0.265)	115 (0.309)	Ⅲ+ⅣVS 对照	Recessive	TT-AT	1	0.074	1	0.110
							AA	0.71(0.49~1.03)		0.72(0.48~1.07)	

单倍型在各组中的分布进行分析,结果显示,经过 *P* 值校正后,各种单倍型在肺癌Ⅰ+Ⅱ组、Ⅲ+Ⅳ组和对照组间的频率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3　*NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs2617160 位点构建的单倍型在各组被检者中的分布

Tab. 3　Distribution of the haplotypes constructed by the polymorphisms in *NKG2D* gene in the 2 groups of patients and control group

rs1883832	rs4810485	肺癌(*n*,%) Ⅰ+Ⅱ期组	肺癌(*n*,%) Ⅲ+Ⅳ期组	对照组(*n*,%)	分组比较	*P*	*P* 值校正 Bonferroni	*OR*(95% *CI*)
C	A	73.00 (0.243)	154.01 (0.253)	160.31 (0.218)	Ⅰ+ⅡVS 对照	0.392	>0.05	1.148(0.837~1.576)
					Ⅰ+ⅡVSⅢ+Ⅳ	0.744	>0.05	1.055(0.765~1.454)
					Ⅲ+ⅣVS 对照	0.138	>0.05	1.211(0.940~1.560)
C	T	174.00 (0.580)	311.99 (0.513)	411.69 (0.561)	Ⅰ+ⅡVS 对照	0.594	>0.05	1.077(0.820~1.413)
					Ⅰ+ⅡVSⅢ+Ⅳ	0.058	>0.05	0.763(0.577~1.009)
					Ⅲ+ⅣVS 对照	0.074	>0.05	0.822(0.662~1.020)
T	A	53.00 (0.177)	141.99 (0.234)	160.69 (0.219)	Ⅰ+ⅡVS 对照	0.125	>0.05	0.764(0.541~1.078)
					Ⅰ+ⅡVSⅢ+Ⅳ	0.049	>0.05	1.420(1.000~2.018)
					Ⅲ+ⅣVS 对照	0.535	>0.05	1.085(0.839~1.402)

3　讨论

NK 细胞能识别和溶解大量的肿瘤细胞和病毒感染细胞,在先天免疫中发挥关键作用。NKG2D 主要表达于 NK 细胞表面,由于肿瘤细胞不表达或低表达 MHC Ⅰ类分子,使得肿瘤特异性 MHC 限制的细胞毒 T 细胞不能发挥作用。在这种情况下,识别非 MHC Ⅰ类分子的 NKG2D 在介导 NK 细胞识别和溶解大量肿瘤和感染细胞的免疫反应中可能发挥关键作用[22]。近期研究表明,*NKG2D* 基因的异常表达与许多恶性肿瘤相关[23],肺癌患者血清中 *NKG2D* 的表达与肺癌分期成负相关[24]。rs2255336 是位于 NKG2D 跨膜区的由苏氨酸向丙氨酸的突变,是唯一一个在受体 DAP10 结合部位的突变。这个突变不会影响 *NKG2D* 的表达,但可能会影响受体 DAP10 的结合。许多研究证明 rs2255336 位点与自身免疫病相关,例如系统性红斑狼疮[14-15]。有研究还发现 rs2255336 位点与宫颈癌相关[19]。Rs2617160 是位于 *NKG2D* 基因非编码区的单核苷酸多态性位点,该位点与慢性乙型肝炎相关[16]。

本研究对 *NKG2D* 基因 rs2255336 和 rs261760 位点与云南汉族人群非小细胞肺癌的发生发展的相关性进行研究，结果发现两个 SNPs 位点的等位基因及基因型在Ⅰ + Ⅱ期组、Ⅲ + Ⅳ期组和对照组中的分布频率的差异无统计学意义（$P > 0.05$）。遗传模式分析显示，rs2255336 和 rs261760 位点在Ⅰ + Ⅱ期肺癌组和Ⅲ + Ⅳ期肺癌组的比较中，最优的遗传模式均为 Recessive 模式，在该遗传模式下 rs2255336 位点 CC-CT 基因型相对于 TT 基因型来说和 rs2617160 位点 TT-AT 基因型相对于 AA 基因型来说均是肺癌发展的保护性因素，表明 *NKG2D* 基因 2 个 SNPs 在 Recessive 遗传模式下可能与非小细胞肺癌的发展有关，但其与非小细胞肺癌发展相关的分子机制还不清楚，仍需要进一步的功能研究来阐明。*NKG2D* 基因的 2 个 SNPs 位点的等位基因、基因型以及 2 个位点构建的不同单倍型在Ⅰ + Ⅱ期肺癌组和Ⅲ + Ⅳ期肺癌组、Ⅰ + Ⅱ期肺癌组和对照组及Ⅲ + Ⅳ期肺癌组和对照组间的频率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

肺癌是在中国人群乃至全世界人群中都极为常见的癌症，其发病率高，死亡率高，肺癌中非小细胞肺癌可占到 80% 左右，非小细胞肺癌检出较晚，预后不良，5 年生存率很低。因此寻找与肺癌发生发展具有相关性的的分子标记对于非小细胞肺癌早期诊断、寻找新的治疗靶标显得尤为重要。本研究发现在 Recessive 遗传模式下，rs2255336 和 rs2617160 均与肺癌的发展相关，该研究结果为利用 *NKG2D* 基因多态性进行肺癌的诊断以及治疗提供了重要依据。

4　参考文献

[1] Ferlay J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2014(5):e359 - e386.

[2] Raulet DH. Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands. Nature reviews Immunology[J]. 2003(10): 781 - 90.

[3] BAHRAM S. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes[J]. Immunology, 1994(91):6259 - 6263.

[4] Wu J. An activating immunoreceptor complex formed by NKG2D and DAP10[J]. SCIENCE, 1999(285):730 - 732.

[5] Cosman D, ULBPs, novel MHC class i - related molecules, bind to CMV glycoprotein UL16 and stimulate NK cytotoxicity through the NKG2D receptor[J]. Immunity, 2001(14):123 - 133.

[6] Chalupny J. ULBP4 is a novel ligand for human NKG2D[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003(1):129 - 135.

[7] Bacon L. Two human ULBP/RAET1 molecules with transmembrane regions are ligands for NKG2D[J]. The Journal of Immunology, 2004(2):1078 - 1084.

[8] Groh V. Stimulation of T cell autoreactivity by anomalous expression of NKG2D and its MIC ligands in rheumatoid arthritis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003(16): 9452 - 9457.

[9] Hue S. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease[J]. Immunity, 2004(3):367 - 77.

[10] Meresse B. Coordinated induction by IL15 of a TCR - independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine - activated killer cells in celiac disease[J]. Immunity, 2004(3):357 - 366.

[11] Ogasawara K. Impairment of NK cell function by NKG2D modulation in NOD mice[J]. Immunity, 2003(18):41 - 51.

[12] Abediankenari SI, Yousefzadeh Y, Majidi M. S MICB gene expression on peripheral blood mononuclear cells and susceptibility to multiple sclerosis in north of Iran[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2011(4):261 - 265.

[13] Krzywinska E. Identification of anti - tumor cells carrying natural killer (NK) cell antigens in patients with hematological cancers[J]. EBioMedicine, 2015(2):1365 - 1376.

[14] Piotrowski P. Prevalence of the NKG2D Thr72Ala polymorphism in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Molecular biology reports, 2012(2):1343 - 1347.

[15] Kabalak G. Association of an NKG2D gene variant with systemic lupus erythematosus in two populations[J]. Human immunology, 2010(1):74 - 78.

[16] Ma J. Association of NKG2D genetic polymorphism with susceptibility to chronic hepatitis B in a Han Chinese population[J]. Journal of medical virology, 2010(9): 1501 - 1507.

[17] 曹倩. 自然杀伤细胞 2D 基因多态性与中国人群溃疡性结肠炎的相关性[J]. 中华内科杂志, 2006(10): 824 - 826.

[18] Hizem S. Polymorphisms in genes coding for the NK - cell receptor NKG2D and its ligand MICA in recurrent miscarriage[J]. American journal of reproductive immunology, 2014(6):577 - 585.

（下转第 527 页）

4　参考文献

[1] 杜红. 去年解热镇痛类原料药出口额同比下跌 14.62% [N]. 中国医药报, 2016 - 05 - 18(007).

[2] 陈光勇,陈旭冰,刘光明. 对乙酰氨基酚的合成进展[J]. 西南国防医药, 2007(1):114 - 117.

[3] 马佩兴. 布洛芬与对乙酰氨基酚在儿科感染性发热中的疗效及安全性观察[J]. 广州医药, 2014(6):56 - 58.

[4] 徐小薇. 对乙酰氨基酚及复方制剂[J]. 中国药房, 2001(2):123 - 124.

[5] 辛岚. 疼痛治疗的探索[J]. 临床外科杂志, 2003(1):66.

[6] 王玲娜,苏征,刘星劼,等. 金银花活性成分与生态因子相关性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016(17):27 - 31.

[7] Shi ZL, Liu ZJ, Liu CS, et al. Spectrum - effect relationships between chemical fingerprints and antibacterial effects of Lonicerae japonicae flos and Lonicerae flos base on UPLC and microcalorimetry [J]. Fronties in Pharmacology, 2016(12):dio:10.3389/fphar, 2016.00012.

[8] 宋建华. 金银花解热抗炎作用的实验研究[J]. 重庆医学, 2011(25):2552 - 2553.

[9] Han MH, Lee WS, Nagappan A, et al. Flavonoids isolated from flowers of Lonicera japonica thumb. Inhibit inflammatory responses in BV2 microglial cells by suppressing TNF - α and IL - β through PI3K/Akt/NF - κb signaling pathways[J]. Phytother Res, 2016(11):1824 - 1832.

[10] 王东升. 金银花提取物对肝损伤小鼠的保护作用研究[J]. 医药导报, 2011 (8):1010 - 1012.

[11] Sun C, Teng Y, Li G, et al. Metabonomics study of the protective effects of Lonicera japonica extract on acute liver injury in dimethylnitrosamine treated rats[J]. J Pharm Biomed Anal, 2010(1):98 - 102.

(2017-02-07 收稿,2017-04-18 修回)
中文编辑: 刘　平; 英文编辑: 赵　毅

(上接第 512 页)

[19] Roszak A. Prevalence of the NKG2D Thr72Ala polymorphism in patients with cervical carcinoma[J]. Genetic testing and molecular biomarkers, 2012(8):841 - 845.

[20] Yong Y. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium,haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci[J]. Cell research, 2005(2):97 - 98.

[21] Li Z. A partition - ligation - combination - subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis (http://analysis.bio - x.cn)[J]. Cell research, 2009(4):519 - 523.

[22] Vetter CS. Expression of stress - induced MHC class I related chain molecules on human melanoma[J]. The Journal of investigative dermatology, 2002(4):600 - 605.

[23] Ostheimer C. A pilot study on potential plasma hypoxia markers in the radiotherapy of non - small cell lung cancer. Osteopontin, carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor[J]. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft, 2014(3):276 - 282.

[24] 张静. IL - 6\IFN - 7、TNF - α、NKG2D 在晚期肺癌患者中的表达及意义[J]. 疑难病杂志, 2015(5):483 - 486.

(2017-02-17 收稿,2017-04-28 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 苏晓庆

(上接第 517 页)

[18] Savage N. Early detection: Spotting the first signs[J]. Nature, 2011(7339):14 - 15.

[19] Riemann K, Becker L, Struwe H, et al. Insertion/deletion polymorphism in the promoter of NFKB1 as a potential molecular marker for the risk of recurrence in superficial bladder cancer[J]. International journal of clinical pharmacology and therapeutics, 2007 (8):423 - 430.

[20] Li H, Zhou H, Zhang Q, et al. Functional polymorphism rs7072793 C > T affect ind Ⅳ idual susceptibility to breast cancer by modulating CD25 transcription act Ⅳ ity [J]. Molecular carcinogenesis, 2013(5):370 - 376.

[21] Fichna M, Zurawek M, Fichna P, et al. Polymorphic variants of the IL2RA gene and susceptibility to type 1 diabetes in the Polish population[J]. Tissue antigens, 2012(3):198 - 203.

(2017-02-17 收稿,2017-04-28 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 刘　华