

## miR-146a 基因多态性与宫颈上皮内瘤变的相关性

师雨晗<sup>1)</sup>, 柴江红<sup>2)</sup>, 许金美<sup>3)</sup>, 林牧<sup>4)</sup>, 姚宇峰<sup>1)</sup>, 何凤权<sup>5)</sup>, 严志凌<sup>2,3)</sup>

(1) 中国医学科学院 & 北京协和医学院医学生物学研究所, 云南昆明 650118; 2) 元谋县第一人民医院妇产科, 云南元谋 651300; 3) 昆明医科大学第三附属医院妇科, 云南昆明 650118; 4) 云南省保山市第二人民医院检验科, 云南保山 678000; 5) 红河州妇幼保健院妇产科, 云南红河 661199)

**[摘要]** 目的 探究 miR-146a 基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) rs57095329、rs6864584 与宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 的相关性。方法 利用 SPSS 软件随机收集 96 例 CIN 患者作为 CIN 组, 225 名健康个体作为对照组, 采用 TaqMan 探针法对以上 SNP 位点进行基因分型, 分析其与 CIN 的相关性。结果 rs57095329 位点的等位基因和基因型分布相对于对照组差异具有统计学意义, CIN 组中等位基因 A 的频率显著低于对照组 ( $P < 0.001$ ;  $OR = 0.48$ , 95%  $CI$ : 0.32 ~ 0.70); 在显性模式下, 携带 G 等位基因 (A/G-G/G) 的个体 CIN 发生风险显著升高 ( $P < 0.001$ ;  $OR = 2.67$ , 95%  $CI$ : 1.64 ~ 4.37)。但 rs6864584 位点与 CIN 的发生风险无相关性。结论 miR-146a 基因 rs57095329 位点的 A 等位基因可能是 CIN 的保护性因素。

**[关键词]** MicroRNAs; 宫颈上皮内瘤变; 单核苷酸多态性

**[中图分类号]** R737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2025)02 - 0044 - 07

## The Association between miR-146a Gene Polymorphism and Cervical Intraepithelial Neoplasia

SHI Yuhan<sup>1)</sup>, CHAI Jianghong<sup>2)</sup>, XU Jinmei<sup>3)</sup>, LIN Mu<sup>4)</sup>, YAO Yufeng<sup>1)</sup>,  
HE Fengquan<sup>5)</sup>, YAN Zhiling<sup>2,3)</sup>

(1) Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Kunming Yunnan 650118; 2) Department of Obstetrics and Gynecology, The First People's Hospital of Yuanmou County, Yuanmou Yunnan 651300; 3) Department of Gynaecologic, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118; 4) Department of Laboratory Medicine, Baoshan Second People's Hospital, Baoshan Yunnan 678000; 5) Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Hospital of Honghe Prefecture, Honghe Yunnan 661199, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the association between single nucleotide polymorphisms (SNP) rs57095329 and rs6864584 of miR-146a gene and cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** A total of 96 patients diagnosed with CIN were randomly collected as the CIN group, and 225 healthy individuals examined during the same period were selected as the control group using SPSS software. Genotyping of the above SNP loci was performed using the TaqMan probe method, and their correlation with CIN was analyzed. **Results** The allele and genotype distribution of rs57095329 showed a statistically significant differences compared to the control group, with

**[收稿日期]** 2024 - 09 - 12

**[基金项目]** 云南省基础研究计划基金(202201AY070001-139); 保山市科技计划项目-2023 年医学研究联合专项基金(2023bskjylms016)

**[作者简介]** 师雨晗(2002~), 女, 云南昆明人, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤的免疫遗传学工作。

**[通信作者]** 严志凌, E-mail: yanzhiling2021@126.com; 何凤权, E-mail: 569451434@qq.com

the frequency of the allele A in the CIN group significantly lower than that in the control group ( $P < 0.001$ ;  $OR = 0.48$ ,  $95\% CI: 0.32 \sim 0.70$ ). In the dominant model, individuals carrying the G allele (A/G-G/G) had a significantly increased risk of CIN ( $P < 0.001$ ;  $OR = 2.67$ ,  $95\% CI: 1.64 \sim 4.37$ ). In contrast, no correlation was found between the rs6864584 and the risk of CIN. **Conclusion** The A allele of the miR-146a gene at the rs57095329 locus may be a protective factor for CIN.

[ **Key words** ] MicroRNAs; Cervical intraepithelial neoplasia; Single nucleotide polymorphisms

宫颈癌是世界范围内最常见的癌症之一, 在所有女性恶性肿瘤中其发病率和死亡率均排名第四<sup>[1]</sup>。在我国, 宫颈癌的发病率和死亡率分别是 16.56/10 万和 11.78/10 万, 给社会造成了严重的疾病和经济负担<sup>[2]</sup>。95% 以上的宫颈癌是由于持续感染高风险人乳头状瘤病毒 (high risk-human papillomavirus, HR-HPV) 造成的<sup>[3-4]</sup>。宫颈癌的发展可分为宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 和宫颈癌两个主要阶段<sup>[5]</sup>, 在此过程中, HPV 感染和宿主遗传因素相互作用, 共同决定了疾病的进展<sup>[6]</sup>。近年来的研究证据表明, 宿主的遗传变异, 如微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 的多态性在宫颈癌的发生和进展中起到了重要作用<sup>[7-10]</sup>。

miRNAs 是一类长度约为 20 ~ 24 个核苷酸的非编码单链 RNA<sup>[11-12]</sup>, 通过调控各种细胞信号通路对肿瘤细胞产生重要影响, 在包括宫颈癌在内的多种癌症发展中发挥着重要作用, 比如转移<sup>[13]</sup>、免疫浸润<sup>[14]</sup>、侵袭<sup>[15]</sup>等。多项研究发现, miR-146a 在癌症中的异常表达, 既可以发挥肿瘤抑制作用, 也可能促进肿瘤形成。例如, miR-146a 在乳腺癌中的高表达与肿瘤细胞增殖有关<sup>[16]</sup>; 在基底样乳腺癌细胞中的过度表达, 导致 p53 功能改变从而增强了肿瘤发生的潜力<sup>[17]</sup>。此外, Yue 等<sup>[18]</sup> 研究发现, miR-146a 基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 会导致其成熟序列表达差异, 从而增加个体罹患宫颈癌的风险。

本研究选取 miR-146a 基因的两个 SNP 位点 rs57095329、rs6864584, 并在云南汉族人群中探讨这两个 SNP 位点与 CIN 发生风险的相关性, 以期对 CIN 的预防和诊断提供候选靶点。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本次研究共纳入 2017 年 5 月至 2019 年 10 月间 96 例在该院被诊断为 CIN 的患者作为 CIN 组,

另选取同期在该医院 225 例进行健康体检的个体作为对照组。CIN 组的纳入标准为: (1) 根据美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 肿瘤学临床实践指南以及国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期指导诊断<sup>[19]</sup>, 确诊为癌前病变; (2) 根据宫颈病理诊断标准明确 CIN 病理分期<sup>[20]</sup>; (3) 患者取样前未接受放化疗等抗肿瘤辅助手段治疗; (4) 患者不具有其他恶性肿瘤以及心血管疾病、糖尿病等慢性疾病; (5) 临床资料完整。排除采样前接受过放化疗等抗肿瘤辅助治疗方法的患者以及其他恶性肿瘤患者。本研究方案已通过昆明医科大学第三附属医院伦理委员会批准 (KYCS2021193), 所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 DNA 提取

使用 QIAamp DNA Blood Mini Kit 血液 DNA 提取试剂盒从全血样本中提取 DNA, 检测 DNA 的浓度和纯度, 并将 DNA 样本保存于  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱备用。

### 1.3 基因分型实验

采用 TaqMan 探针法对 SNP 位点进行基因分型, 所使用的 TaqMan 探针 (TaqMan SNP Genotyping Assays) 及分型试剂 (TaqMan Genotyping Master Mix) 均购于美国 ABI 公司。其中, rs57095329 探针的编号为 C\_90078480\_10, rs6864584 由公司进行定制合成。具体反应体系和条件请参照笔者之前的研究<sup>[12, 21-22]</sup>。每块 384 孔反应板中包含 3 个阳性对照和至少 1 个阴性对照。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据统计分析。CIN 组和对照组间的年龄为计量资料, 经检验符合正态分布且方差齐, 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 分布差异通过独立样本  $t$  检验完成。使用 SHEsis 在线软件 (<http://analysis.bio-x.cn/>) 进行哈迪-温伯格平衡检验 (Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE) 以评估样本的群体代表性, 两组间不同 SNP 位点基因型和等位基因分布频率为计数资料, 以例数和百分比 [ $n$  (%)] 表示, 并通过卡方检验分析两

组间的分布差异<sup>[23]</sup>。此外,借助 SNPstats(<https://snpstats.net/start.htm>)在线软件对两个 SNP 位点进行遗传模式分析。检验水准设定为  $\alpha = 0.05$ ,对于多重比较, $P$ 值使用 Bonferroni 法校正为 0.025。

## 2 结果

### 2.1 受试者基础临床信息

本研究共纳入 321 例受试者,对照组共 225 例,平均年龄( $45.55 \pm 12.88$ )岁;CIN 组共 96 例,平均年龄( $45.34 \pm 10.65$ )岁,其中 CIN I 期 23 例(24.0%),CIN II 期 13 例(13.5%),CIN III 期 60 例(62.5%)。采用独立样本  $t$  检验比较对照组和 CIN 组之间年龄分布,差异无统计学意义( $t = 0.812, P = 0.445$ )。

### 2.2 SNP 位点与 CIN 和 CC 的相关性分析

**2.2.1 Hardy-Weinberg 平衡检验** 对两个 SNP 位点在各样本组间的分布进行 HWE 平衡检验,结果表明 rs57095329、rs6864584 均处于 HWE 平衡( $P > 0.05$ ),说明样本具有群体代表性。

**2.2.2 SNP 位点在对照组和 CC、CIN 中的分布频率** rs57095329 位点 A 等位基因在 CIN 组的频率显著低于对照组( $P < 0.001, OR = 0.48, 95\%CI: 0.32 \sim 0.70$ ),AA 基因型在 CIN 组中的频率显著低于对照组( $P < 0.001$ )。rs6864584 位点的等位基因和基因型分布频率在对照组与 CIN 组之间差异无统计学意义( $P = 0.473; P = 0.602$ ),见表 1。

**2.2.3 SNP 位点在对照组和 CIN 组的遗传模式分析** 在对照组与 CIN 组的比较中,显性模式(AIC = 380, BIC = 387.6)是 rs57095329 位点的最佳遗传

模式,在该模式下,基因型 A/G-G/G 相对于 A/A 增加了 CIN 的发生风险( $P < 0.001; OR = 2.67, 95\%CI: 1.64 \sim 4.37$ )。rs6864584 位点的最佳遗传模式为隐性模式(AIC = 394.2, BIC = 401.8),该位点基因型与 CIN 发生的风险无显著相关性( $P > 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 rs57095329 潜在作用机制探讨

在得到 rs57095329 可能与 CIN 风险相关的初步结果后,笔者对其潜在作用机制进行了探讨。分析结果显示,rs57095329 可能影响与 43 种蛋白结合而发挥作用,分数为 2 b,见图 1。在子宫组织中,rs57095329 对 *SPI1* 的表达有影响( $P = 0.050$ ),见图 2。

## 3 讨论

目前研究已经确定持续感染高危型 HPV 是导致宫颈癌最主要的原因<sup>[24]</sup>。病毒、病毒和环境因素之间复杂的相互作用决定了最终的感染结局<sup>[25]</sup>。宿主癌基因或肿瘤抑制基因的分子改变是癌症发展的关键驱动因素<sup>[26]</sup>。研究表明 miRNA 具有抗癌基因或致癌基因的功能<sup>[27-28]</sup>。miRNA 中的 SNP 与包括癌症在内的多种疾病密切相关,其中的某些 SNP 与人类癌症的易感性存在相关性<sup>[18, 29-31]</sup>。miRNA 中的 SNP 可改变 miRNA 的表达水平或结合亲和力,进而调控靶基因的表达,从而显著影响细胞通路调控决定细胞命运<sup>[32-33]</sup>。本研究对宫颈癌组织与正常组织差异表达的 miR-416a 基因进行分析,选取位于该基因启动区域上的 SNP 位点 rs57095329、rs6864584 进行基因分型。

表 1 SNP 位点的等位基因和基因型在对照组和 CIN 组中的分布特征 [ $n$ (%)]

Tab. 1 Distribution characteristics of allele and genotype at SNP loci in the control group and CIN group [ $n$ (%)]

SNPs	等位基因/基因型	对照组	CIN组	HWE		对照组 vs CIN组				
				$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	OR (95%CI)		
rs57095329	A	370(82.2)	132(68.8)	0.742	0.389	14.325	<0.001*	0.48(0.32 ~ 0.70)		
	G	80(17.8)	60(31.2)							
	A/A	154(68.4)	43(44.8)			15.888	<0.001*			
	A/G	62(27.6)	46(47.9)							
	G/G	9(4.0)	7(7.3)							
rs6864584	C	38(8.4)	13(6.8)	0.116	0.733	0.515	0.473	0.79(0.41 ~ 1.51)		
	T	412(91.6)	179(93.2)							
	C/C	2(0.9)	0(0.0)						1.014	0.602
	C/T	34(15.1)	13(13.5)							
	T/T	189(84.0)	83(86.5)							

\* $P < 0.025$ 。

表 2 SNP 位点在对照组和 CIN 中的遗传模式分析 [n (%)]  
 Tab. 2 Genetic model analysis of SNP loci in the control and CIN groups [n (%)]

SNPs	模型	基因型	对照组	CIN组	对照组 vs CIN组		
					$\chi^2$	P	OR (95%CI)
rs57095329	共显性	A/A	154(68.4)	43 (44.8)	14.555	< 0.001*	1.00
		A/G	62 (27.6)	46 (47.9)			2.66(1.60 ~ 4.42)
		G/G	9 (4.0)	7 (7.3)			2.79(0.98 ~ 7.91)
	显性	A/A	154(68.4)	43 (44.8)	15.879	< 0.001*	1.00
		A/G-G/G	71 (31.6)	53 (55.2)			2.67(1.64 ~ 4.37)
	隐性	A/A-A/G	216(96.0)	89 (92.7)	1.539	0.230	1.00
		G/G	9 (4.0)	7 (7.3)			1.89(0.68 ~ 5.23)
	超显性	A/A-G/G	163(72.4)	50 (52.1)	12.496	< 0.001*	1.00
		A/G	62 (27.6)	46 (47.9)			2.42(1.47 ~ 3.97)
逻辑累加	---	---	---	17.055	< 0.001*	2.12(1.42 ~ 3.16)	
rs6864584	共显性	T/T	189(84.0)	83 (86.5)	0.155	0.450	1.00
		T/C	34 (15.1)	13 (13.5)			0.87(0.44 ~ 1.73)
		C/C	2 (0.9)	0 (0.0)			---
	显性	T/T	189(84.0)	83 (86.5)	0.314	0.570	1.00
		T/C-C/C	36 (16.0)	13 (13.5)			0.82(0.41 ~ 1.63)
	隐性	T/T-T/C	223(99.1)	96(100.0)	0.859	0.230	1.00
		C/C	2 (0.9)	0 (0.0)			---
	超显性	T/T-C/C	191(84.9)	83 (86.5)	0.133	0.710	1.00
		T/C	34 (15.1)	13 (13.5)			0.88(0.44 ~ 1.75)
逻辑累加	---	---	---	0.519	0.470	0.79(0.41 ~ 1.51)	

\*P < 0.05.

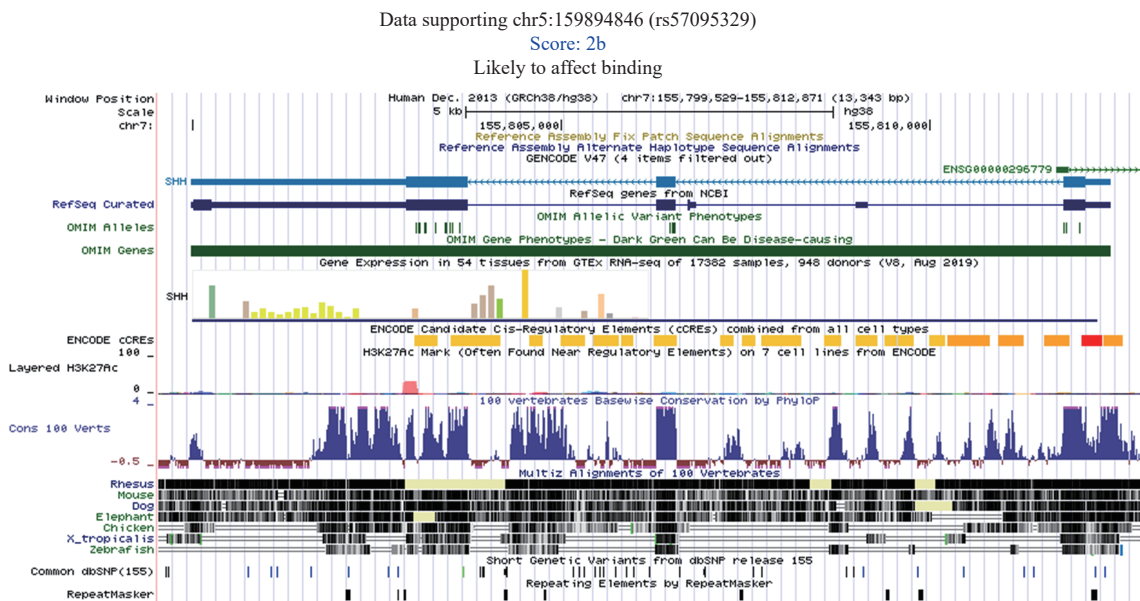


图 1 rs57095329 参与的 DNA 特征和调控元件  
 Fig. 1 DNA features and regulatory elements involved in rs57095329

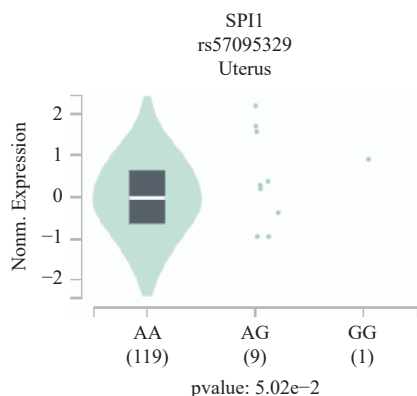


图 2 rs57095329 对 *SPI1* 表达的 eQTL 分析

Fig. 2 eQTL analysis of rs57095329 on *SPI1* expression

在本研究中, rs57095329 位点的等位基因 A 可能是 CIN 发生的保护性因素。在显性模式下, 携带 G 等位基因 (A/G-G/G) 的个体 CIN 发生风险显著升高。由于 miR-146a 通过负反馈回路诱导基因产物下调, 对先天和适应性免疫应答会诱导免疫调节作用, 该 miRNA 上的 SNP 位点与癌症治疗预防相关<sup>[34]</sup>。SNP 位点 rs57095329、rs6864584 位于 miR-146a 的启动子区域, rs57095329 位于序列上游 17 kb 处<sup>[35-36]</sup>。Luo 等<sup>[35]</sup>发现 rs57095329 在亚洲人中与风险相关的 G 等位基因与红斑性狼疮患者中的 miR-146a 的表达降低有关。Hefzy 等<sup>[37]</sup>在慢性乙型肝炎病毒感染患者中发现 rs57095329 病例组中 AG 和 GG 基因型的频率高于对照组, 表明 rs57095329 可作为埃及人群中慢性乙型肝炎病毒致病的潜在危险因素。笔者研究发现与上述结果一致。对 rs57095329 相关作用机制的初步探索结果提示, rs57095329 对子宫组织中 *SPI1* 的表达有影响。转录因子 *SPI1* 通常通过调控细胞分化而发挥作用, 也可作为单体与不同的 DNA 结合蛋白协同作用以激活靶基因转录<sup>[38]</sup>。2019 年, Tao 等<sup>[39]</sup>研究结果证实, *SPI1* 可以被募集到 *PARP9* 启动子并激活其转录来促进宫颈癌细胞的侵袭性。此外, 笔者注意到不同研究中对 rs57095329 的分析结果存在不一致性, 这可能是由于 rs57095329 位点在不同疾病中发挥的作用并不统一。各研究中人群的遗传背景差异以及样本量的不同也是值得考虑的重要影响因素。因此, 未来需要对 rs57095329 位点进行更深入地研究, 明确其与不同疾病之间的联系。

本次研究发现 rs6864584 位点与 CIN 的发生风险无相关性。部分研究所得结果与笔者的结果是一致的。Zhang 等<sup>[40]</sup>在自身免疫性疾病易感性研究中表明, rs6864584 C 等位基因与患病风险的

降低相关, 但并不显著。此外, 部分研究与笔者的结果不一致。例如 Salimi 等<sup>[41]</sup>发现 rs6864584 T/C 降低了 TT+TC 下自发性反复自然流产的风险。rs6864584 在不同研究中存在差异, 未来需要在更丰富的队列中进行进一步的考察。

综上所述, 本研究发现在 CIN 组中 miR-146a 基因 SNP 位点 rs57095329 的 A 等位基因分布频率低于对照组, 推测该等位基因可能降低了 CIN 的发生风险。rs6864584 位点与 CIN 的发生风险无相关性。miR-146a-rs57095329 在宫颈癌中发挥的功能有必要进行更深入的研究。

### [参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] De Freitas A C, Gurgel A P, Chagas B S, et al. Susceptibility to cervical cancer: An overview[J]. Gynecol Oncol, 2012, 126(2): 304-311.
- [4] Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers-A brief historical account[J]. Virology, 2009, 384(2): 260-265.
- [5] Siegler E, Shiner M, Segev Y, et al. Prevalence and genotype distribution of HPV types in women at risk for cervical neoplasia in Israel[J]. Isr Med Assoc J, 2017, 19(10): 635-639.
- [6] Virolainen S J, Vonhandorf A, Viel K C M F, et al. Gene-environment interactions and their impact on human health[J]. Genes & Immunity, 2023, 24(1): 1-11.
- [7] Crosbie E J, Einstein M H, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. Lancet, 2013, 382(9895): 889-899.
- [8] Fang J, Li Y, Zhang J, et al. Correlation between polymorphisms in microRNA-regulated genes and cervical cancer susceptibility in a Xinjiang Uygur population[J]. Oncotarget, 2017, 8(19): 31758-31764.
- [9] 李娅亨, 杨希, 杨佳, 等. miR-155 和 miR-200b 基因多态性与云南汉族人群宫颈癌及宫颈上皮内瘤变的相关性[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(5): 504-510.
- [10] 刘伟鹏, 许金美, 杨佳, 等. miR-34a, miR-155 及 miR-

- 486 基因多态性与宫颈癌前病变和宫颈癌相关性研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(7): 488-493.
- [11] Bartel D P. Metazoan microRNAs [J]. *Cell*, 2018, 173(1): 20-51.
- [12] 张云云. EGFL7 和 miR-126 参与肺癌发生风险的遗传分析和功能研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [13] Wang J Y, Chen L J. The role of miRNAs in the invasion and metastasis of cervical cancer [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): BSR20181377.
- [14] Jia H, Cao M, Hao S, et al. Prediction of prognosis, immune infiltration and immunotherapy response with N6-methyladenosine-related lncRNA clustering patterns in cervical cancer [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 17256.
- [15] Ma Q, Yu W, Li Z, et al. Circ\_0081723 enhances cervical cancer progression and modulates CREBRF via sponging miR-545-3p [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397(11): 8839-8852.
- [16] Gao W, Hua J, Jia Z, et al. Expression of miR-146a-5p in breast cancer and its role in proliferation of breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 9884-9888.
- [17] Sandhu R, Rein J, D'arcy M, et al. Overexpression of miR-146a in basal-like breast cancer cells confers enhanced tumorigenic potential in association with altered p53 status [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(11): 2567-2575.
- [18] Yue C, Wang M, Ding B, et al. Polymorphism of the pre-miR-146a is associated with risk of cervical cancer in a Chinese population [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(1): 33-37.
- [19] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 105(2): 103-104.
- [20] Schiffman M, Castle P E, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. *Lancet*, 2007, 370(9590): 890-907.
- [21] 郭妮, 张承, 洪超, 等. KRAS 基因 3'UTR 多态性与云南汉族人群宫颈癌及宫颈上皮内瘤变的相关性 [J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(2): 14-22.
- [22] 牛志鑫, 汤丽华, 史磊, 等. MAPK1 与 NRAS 基因多态性与云南汉族人群宫颈上皮内瘤变的相关性 [J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(5): 8-15.
- [23] Shi Y Y, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci [J]. *Cell Res*, 2005, 15(2): 97-98.
- [24] Hu Z, Zhu D, Wang W, et al. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(2): 158-163.
- [25] Zhou X, Chen X, Hu L, et al. Polymorphisms involved in the miR-218-LAMB3 pathway and susceptibility of cervical cancer, a case-control study in Chinese women [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(2): 287-290.
- [26] Xie K, Chen M, Zhu M, et al. A polymorphism in miR-1262 regulatory region confers the risk of lung cancer in Chinese population [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(5): 958-966.
- [27] Mir R, Al balawi I A, Duhier F M A. Involvement of miRNA-423 gene variability in breast cancer progression in Saudi Arabia [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(9): 2581-2589.
- [28] Yan Z, Zhou Z, Li C, et al. Polymorphisms in miRNA genes play roles in the initiation and development of cervical cancer [J]. *J Cancer*, 2019, 10(20): 4747-4753.
- [29] Wu Y, Hao X, Feng Z, et al. Genetic polymorphisms in miRNAs and susceptibility to colorectal cancer [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 271-278.
- [30] Liu H, Zhou Y, Liu Q, et al. Association of miR-608 rs4919510 polymorphism and cancer risk: A meta-analysis based on 13, 664 subjects [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23): 37023-37031.
- [31] Bastami M, Choupani J, Saadatian Z, et al. Evidences from a systematic review and meta-analysis unveil the role of miRNA polymorphisms in the predisposition to female neoplasms [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5088.
- [32] Srivastava S, Singh S, Fatima N, et al. Pre-microRNA gene polymorphisms and risk of cervical squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(9): GC01-GC04.
- [33] Min P, Li W, Zeng D, et al. A single nucleotide variant in microRNA-1269a promotes the occurrence and process of hepatocellular carcinoma by targeting to oncogenes SPATS2L and LRP6 [J]. *Bull Cancer*, 2017, 104(4): 311-320.
- [34] Mortazavi-jahromi S S, Aslani M, Mirshafiey A. A com-

- prehensive review on miR-146a molecular mechanisms in a wide spectrum of immune and non-immune inflammatory diseases[J]. *Immunology Letters*, 2020, 227(1): 8-27.
- [35] Luo X, Yang W, Ye D Q, et al. A functional variant in microRNA-146a promoter modulates its expression and confers disease risk for systemic lupus erythematosus[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(6): e1002128.
- [36] Cammaerts S, Strazisar M, De rijk P, et al. Genetic variants in microRNA genes: Impact on microRNA expression, function, and disease[J]. *Front Genet*, 2015, 6(1): 186.
- [37] Hefzy E M, Hassuna N A, Shaker O G, et al. miR-155 T/A (rs767649) and miR-146a A/G (rs57095329) single nucleotide polymorphisms as risk factors for chronic hepatitis B virus infection among Egyptian patients[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0256724.
- [38] Yu M, Al-dallal S, Al-haj L, et al. Transcriptional regulation of the proto-oncogene Zfp521 by SPI1 (PU. 1) and HOXC13[J]. *Genesis*, 2016, 54(10): 519-533.
- [39] Tao L, Wang X, Zhou Q. Long noncoding RNA SNHG16 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells by recruiting transcriptional factor SPI1 to upregulate PARP9[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(3): 773-784.
- [40] Zhang J, Tan H, Cao Q, et al. Meta-analysis of miRNA variants associated with susceptibility to autoimmune disease[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021(1): 9978460.
- [41] Salimi S, Sargazi S, Mollashahi B, et al. Association of polymorphisms in miR146a, an inflammation-associated microRNA, with the risk of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage: A case-control study[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022(1): 1495082.