

- 15 Heller RA, Schena M, Chai A, *et al.* Discovery and analysis of inflammatory disease - related genes using cDNA microarrays[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(6) :2150 - 2155
- 16 Ged C, Umbenhauer DR, Bellew TM, *et al.* Characterization of cDNAs, mRNAs, and proteins related to human liver microsomal cytochrome P450(s) - mephenytoin 4' - hydroxylase[J]. Biochemistry, 1988, 27(18) :6929 - 6940
- 17 Wang SL, Huang JD, Lai MD, *et al.* Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese[J]. Pharmacogenetics, 1995, 5(1) :37 - 42
- 18 Hiratsuka M. In vitro assessment of the allelic variants of cytochrome P450[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2012, 27(1) :68 - 84
- 19 Verhoef TI, Redekop WK, Hegazy H, *et al.* Long - term anticoagulant effects of CYP2C9 and VKORC1 genotypes in phenprocoumon users [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(12) :2610 - 2612

(收稿日期:2018-08-31)

(修回日期:2018-10-08)

## 雌激素受体基因单核苷酸多态性与复发性自然流产的关系

李可可 王璐 党洁 马占兵 陆宏

**摘要** 目的 分析雌激素受体  $\alpha$  和  $\beta$  基因 4 个单核苷酸多态性位点 (ER $\alpha$ : rs2234693, rs9340799, ER $\beta$ : rs1256049, rs4986938) 与宁夏回族自治区汉族女性复发性自然流产 (RSA) 的关系。方法 采用 TaqMan 探针基因分型法, 比较 ER 基因 4 个 SNPs 位点基因型及等位基因频率在 RSA 患者 (病例组 95 例) 和正常女性 (对照组 190 例) 的分布情况。结果 ER $\alpha$  基因 rs2234693 位点等位基因分布频率在病例组和对照组间比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且隐性模型下, CC + CT 和 TT 基因型在两组的分布频率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。ER $\alpha$  基因 rs9340799 位点的基因型及 ER $\beta$  基因 rs1256049, rs4986938 2 个位点的基因型及等位基因分布频率在病例组和对照组间比较, 差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。结论 ER $\alpha$  基因 rs2234693 位点单核苷酸多态性与 RSA 有关, 携带 T 等位基因的基因型可能会增加宁夏回族自治区汉族女性 RSA 的发病风险; ER $\beta$  基因单核苷酸多态性与 RSA 无明显关联。

**关键词** 雌激素受体基因 复发性自然流产 单核苷酸多态性

中图分类号 R715 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.014

**Association between the Single Nucleotide Polymorphism of Estrone Receptor Gene and Recurrent Spontaneous Abortion.** Li Keke, Wang Lu, Dang Jie, *et al.* Ningxia Medical University, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance of Ministry of Education/Department of Medical Genetic and Cell Biology/Key Laboratory of Reproduction and Genetics in Ningxia, Ningxia 750004, China

**Abstract Objective** To analyze the association between four single nucleotide polymorphism (SNP) of estrone receptor  $\alpha$  and  $\beta$  gene (ER $\alpha$ : rs2234693, rs9340799; ER $\beta$ : rs1256049, rs4986938) and the women with recurrent spontaneous abortion (RSA) of Ningxia Han. **Methods** The distribution of the genotype and allele frequency of ER 4 SNPs in 95 patients with RSA and 190 normal controls were detected by using TaqMan probe genotyping method. **Results** There was statistically significant difference in the allele frequency of ER $\alpha$  rs2234693 between the patient and control groups ( $P < 0.05$ ), and in recessive model, the genotype frequency of CC + CT and TT showed significant difference between case group and control group ( $P < 0.05$ ). There were no statistically significant differences in the the genotype frequency of ER $\alpha$  rs9340799 and in the genotype and allele frequency of ER $\beta$  rs1256049, rs4986938 between the two groups ( $P$  all  $> 0.05$ ). **Conclusion** The genetic polymorphism of ER $\alpha$  rs2234693 maybe associated with RSA. Women with T allele may increase the risk of RSA in Ningxia Han nationality. There is no significant relationship between ER $\beta$  single nucleotide polymorphism and RSA.

**Key words** Estrone receptor (ER); Recurrent spontaneous abortion (RSA); Single nucleotide polymorphism (SNP)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31460272);宁夏回族自治区自然科学基金资助项目(2018AAC03079)

作者单位:750004 银川,宁夏医科大学、教育部生育力保持省部共建重点实验室/医学遗传与细胞生物学系、宁夏回族自治区生殖与遗传重点实验室(李可可、党洁、马占兵、陆宏);100191 北京大学医学部(王璐)

通讯作者:陆宏,教授,电子邮箱:chuan773@126.com

复发性自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指妊娠 20 周前重复发生 3 次或 3 次以上的自然流产, 发生率约为 1% ~ 5%<sup>[1-3]</sup>。除了已知的致病因素 (如染色体异常、自身免疫、内分泌、解剖等) 外, 目前尚有约 50% 的 RSA 病因未明<sup>[4]</sup>。临床实验与观察发现, 妊娠的维持不仅取决于免疫平衡, 还依赖于激素的支持。雌激素作为女性生殖系统最重要的性激素之一, 其生理作用需由雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 来介导<sup>[5,6]</sup>。ER 有 ER $\alpha$ 、ER $\beta$  两种亚型 (estrogen receptor  $\alpha$ ,  $\beta$ ), 分别由位于不同染色体上的雌激素受体  $\alpha$  和  $\beta$  基因 (estrogen receptor  $\alpha$ ,  $\beta$  gene, ER $\alpha$ 、ER $\beta$ ) 编码。研究表明, ER 基因 (ER $\alpha$ 、ER $\beta$ ) 的不同多态性位点 (如 ER $\alpha$ : rs2234693、rs9340799, ER $\beta$ : rs1256049、rs4986938 等) 可能会影响不同的雌激素依赖途径, 从而与很多女性疾病 (如子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫内膜癌等) 的发生有一定关联<sup>[7]</sup>。近年来, ER 基因作为一种可能与 RSA 相关的候选基因, 其上述 4 个多态性位点与 RSA 发病风险的相关性研究报道亦逐渐增多, 但结果不尽一致<sup>[8-16]</sup>。本研究探究 ER 基因单核苷酸多态性与宁夏回族自治区汉族妇女 RSA 是否相关。

### 对象与方法

1. 研究对象: 选取 2009 年 1 月 ~ 2015 年 12 月在宁夏医科大学总医院确诊的 RSA 患者 95 例为病例组, 患者年龄 20 ~ 34 岁, 平均年龄 27.63  $\pm$  3.25 岁; 另选取同一时期在该院正常分娩, 基本信息 (民族、年龄等) 与病例组相当的健康女性 190 例为对照组, 年龄 20 ~ 36 岁, 平均年龄 27.37  $\pm$  2.50 岁。病例组纳入标准: 患者及配偶均无染色体异常, 男方精液正常; 无成功妊娠史, 流产次数  $\geq$  3 胎且孕周均 < 20 周; 排除子宫等生殖器官畸形及感染等因素; 无遗传病家族史; 对照组纳入标准: 经检查至少有 1 次成功妊娠史, 排除有早产、自然流产、死胎及妊娠高血压等情况的个体。对照组与病例组均为汉族, 年龄差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经宁夏医科大学伦理学委员会审核批准, 所有研究对象均签署知情同意书。

2. SNPs 的确定: 通过文献查阅, 严格按选点要求筛选并确定 ER 基因的 SNPs 位点: 以 1000 Genomes 及 NCBI 数据库中的 HapMap - HCB (中国北京汉族) 分型数据为参照, 选取了 ER 基因外显子区及对外显子剪切、拼接可能有影响, 但生物学功能尚不明确的内含子区域共 4 个 SNPs (ER $\alpha$ : rs2234693、rs9340799,

ER $\beta$ : rs1256049、rs4986938) 进行研究 (表 1)。

表 1 入选基因及 SNP 位点定位

rs 号	基因中位置	物理位置	等位基因变异	最小等位基因频率 MAF(1000 genomes)
rs2234693	内含子	151842200	C/T	C = 0.4463/2235
rs9340799	内含子	151842246	A/G	G = 0.2813/1409
rs1256049	外显子	64257333	A/G	T = 0.1296/649
rs4986938	外显子	64233098	A/G	T = 0.2598/1301

3. DNA 提取: EDTA 抗凝管无菌采集 2 (5ml 静脉血, 存于 -80℃ 冰箱; 北京天根公司全血 DNA 试剂盒提取 DNA, 1510 全波长酶标仪测定 DNA 纯度及浓度。

4. 基因分型: 采用美国 ABI 公司 (<http://www.lifetechnologies.com>) 设计并合成的 TaqMan 探针, 通过 ABI7500fast 实时荧光定量 PCR 仪进行基因初步分型。PCR 反应体系: 5  $\mu$ l (含 2  $\times$  Primer Mix 2.5  $\mu$ l, 三蒸水 1.275  $\mu$ l, 40  $\times$  Taqman 探针 0.125  $\mu$ l, 50  $\times$  ROX 0.1  $\mu$ l, 模板 DNA 1  $\mu$ l)。扩增条件: 95℃ 预变性 20s; 变性 95℃ 3s; 退火 60℃ 30s; 延伸 60℃ 1min; 循环 40 次, 4℃ 保存。根据结果中质量报告、散点图、荧光扩增曲线, 参照 NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 群体数据库对初步分出的基因型进行最终确定。

5. 统计学方法: 应用 SPSS 22.0 统计学软件对所得数据进行统计分析处理。SNPs 位点基因型分布的群体代表性以 Hardy - Weinberg ( $H - W$ ) 平衡检验; 对照组与病例组间基因型及等位基因频率分布的差异性比较采用  $\chi^2$  检验; 比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (95% CI) 采用二元 Logistic 回归计算, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1.  $H - W$  平衡检验: 经检验, 4 个 SNPs 位点基因型及等位基因频率在所选研究对象中的分布均符合  $H - W$  平衡 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 表明所选对象有群体代表性。

2. 基因分型: Taqman 探针基因分型结果参考 NCBI 上北京汉族人群相关结果进行分析。结果显示, rs2234693 分出 3 种基因型, 即 CC、CT 和 TT; rs9340799 分出 3 种基因型, 即 AA、AG 和 GG; rs1256049 分出 3 种基因型, 即 AA、AG 和 GG; rs4986938 分出 3 种基因型, 即 AA、AG 和 GG。

3. ER 基因 (ER $\alpha$ 、ER $\beta$ ) 4 个单核苷酸多态性位点基因型及等位基因频率的分布: 对照组及病例组

ER 基因 4 个单核苷酸多态性位点基因型及等位基因频率分布的差异性比较结果表明, ER $\alpha$  基因 rs2234693 位点等位基因分布频率在两组间比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 隐性模型下, CC + CT 和 TT 基因型在两组的分布频率比较, 差异有统计学意

义 ( $P < 0.05$ , 表 2)。ER $\alpha$  基因型频率及 ER $\beta$  基因 rs1256049、rs4986938 两位点基因型与等位基因频率分布在两组间比较, 差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ , 表 2、表 3)。

表 2 对照组与病例组 ER $\alpha$  基因基因型及等位基因分布频率的比较 [ $n(\%)$ ]

SNPs		对照组 ( $n = 190$ )	病例组 ( $n = 95$ )	$\chi^2$	$P$	OR(95% CI)
rs2234693	基因型					
	CC	63(33.2)	20(21.1)	5.605	0.061	1
	CT	98(51.6)	53(55.8)			1.403(0.734 ~ 2.679)
	TT	29(15.3)	22(23.2)			2.390(1.131 ~ 5.051)
	等位基因					
	C	224(58.9)	93(48.9)	5.131	0.024	1
	T	156(41.1)	97(51.1)			1.498(1.055 ~ 2.126)
	显性模型					
	CC	63(33.2)	20(21.0)	2.687	0.101	1
	CT + TT	127(66.8)	75(79.0)			1.673(0.901 ~ 3.108)
	隐性模型					
	CC + CT	161(84.7)	73(76.8)	4.496	0.034	1
TT	29(15.3)	22(23.2)	1.860(1.043 ~ 3.317)			
rs9340799	基因型					
	AA	120(63.2)	58(61.1)	0.550	0.760	1
	AG	65(34.2)	33(34.7)			0.952(0.564 ~ 1.606)
	GG	5(2.6)	4(4.2)			0.604(0.156 ~ 2.334)
	等位基因					
	A	305(80.3)	149(78.4)	0.265	0.607	1
	G	75(19.7)	41(21.6)			0.894(0.582 ~ 1.371)
	显性模型					
	AA	120(63.2)	58(61.1)	0.120	0.729	1
	AG + GG	70(36.8)	37(39.0)			0.914(0.551 ~ 1.518)
	隐性模型					
	AA + AG	185(97.4)	91(95.8)	0.516	0.472	1
GG	5(2.6)	4(4.2)	0.615(0.161 ~ 2.345)			

### 讨 论

人类雌激素受体是配体活化的转录因子, 尽管其亚型 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  具有高度的同源性, 但其功能可能并不完全相同<sup>[17]</sup>; ER $\alpha$  主要调节排卵效率、卵泡生长及卵母细胞的发育, 而 ER $\beta$  主要在受精中起关键作用<sup>[8,9]</sup>。

Pineda 等<sup>[12]</sup>对 ER $\alpha$  基因单核苷酸多态性位点与西班牙女性 RSA 的相关研究表明, 病例组 rs2234693 和 rs9340799 位点 TT 基因型和 AA 基因型的分布频率与对照组相比较均显著增高, 推测 ER $\alpha$  基因这两个位点多态性与该地区女性 RSA 有关。关菁等<sup>[13]</sup>对中国北京女性 RSA 患者 ER $\alpha$  基因相关研究结果亦显示, rs2234693 的基因型分布频率在病例组和对照组之间比较, 差异有统计学意义, 但

rs9340799 位点多态性在两组间比较, 差异无统计学意义, 故认为 rs2234693 位点多态性与北京妇女 RSA 的发病风险有一定关联。不同的是, Aléssio 等<sup>[14]</sup>对巴西 RSA 患者 ER $\alpha$  基因上述 2 个 SNPs 进行的研究结果显示, ER $\alpha$  基因多态性与当地妇女 RSA 无关。本研究结果发现, rs2234693 位点基因型及 rs9340799 位点基因型和等位基因在病例组与对照组的分布频率的差异均无统计学意义, 但 rs2234693 位点等位基因 (C、T) 频率在两组的分布频率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.131, P = 0.024, OR = 1.498, 95\% CI: 1.055 \sim 2.126$ ), 提示 T 等位基因与 RSA 呈正相关 ( $OR > 1$ ), 携带 T 等位基因型可能会增加女性发生 RSA 的风险, 且隐性模型下, CC + CT 和 TT 基因型在 RSA 患者组的分布频率分别为 76.8%、23.2%, 而其

表 3 对照组与病例组 ER $\beta$  基因基因型及等位基因分布频率的比较 [n(%)]

SNPs	对照组 (n = 190)	病例组 (n = 95)	$\chi^2$	P	OR(95% CI)	
rs1256049	基因型					
	AA	20(10.5)	7(7.4)	1.553	0.460	1
	AG	75(39.5)	44(46.3)			0.597(0.234 ~ 1.524)
	GG	95(50.0)	44(46.3)			0.756(0.298 ~ 1.919)
	等位基因					
	A	115(30.3)	58(30.5)	0.004	0.949	1
	G	265(69.7)	132(69.5)			1.013(0.693 ~ 1.478)
	显性模型					
	AA	20(10.5)	7(7.4)	0.736	0.391	1
	AG + GG	170(89.5)	88(92.6)			0.676(0.275 ~ 1.660)
隐性模型						
AA + AG	95(50.0)	51(53.7)	0.344	0.557	1	
GG	95(50.0)	44(46.3)			1.159(0.708 ~ 1.899)	
rs4986938	基因型					
	AA	4(2.1)	2(2.1)	0.476	0.788	1
	AG	43(22.6)	25(26.3)			0.860(0.147 ~ 5.036)
	GG	143(75.3)	68(71.6)			1.051(0.188 ~ 5.882)
	等位基因					
	A	51(13.4)	29(15.3)	0.356	0.551	1
	G	329(86.6)	161(84.7)			1.162(0.710 ~ 1.903)
	显性模型					
	AA	4(2.1)	2(2.1)	0.000	1.000	1
	AG + GG	186(97.9)	93(97.9)			1.000(0.180 ~ 5.560)
隐性模型						
AA + AG	47(24.7)	27(28.4)	0.447	0.504	1	
GG	143(75.3)	68(71.6)			1.208(0.694 ~ 2.103)	

在对照组中的分布频率分别为 84.7%、15.3%，两组间比较差异有统计学意义，携带 TT 基因型的女性发生 RSA 的风险是(CC + CT)基因型女性的 1.86 倍，提示，携带 TT 基因型的患者更容易发生 RSA，呈 T 隐性遗传模式。以上结果说明 ER $\alpha$  基因 rs2234693 多态性位点与宁夏回族自治区汉族女性 RSA 有一定关联。以往研究表明，ER 基因敲除的成年雌鼠生殖功能严重缺陷，出现子宫、宫颈和卵巢发育不全，卵泡发育过程中闭锁提前，成熟卵泡减少，并表现出不孕<sup>[18]</sup>。可见 ER 基因功能异常可导致生殖系统发育的一系列异常，在女性可能影响其妊娠结局。由此推测，本研究结果中 ER $\alpha$  基因 rs2234693 位点多态性的变化可能使 ER $\alpha$  基因在转录、翻译水平失调，影响了基因的表达，从而妨碍了雌激素的生化作用及其与 ER 间功能效应，导致卵泡发育异常及排卵障碍，使卵细胞的受孕能力及胚胎分化发育能力降低，同时使子宫内膜容受性与受精卵发育不同步，最终使胚胎不能正常发育致使流产的发生，但真正原因尚需更多研究证实。本研究结果验证了 Pineda 等<sup>[12]</sup>和关菁等<sup>[13]</sup>的相关研究结果，但与 Aléssio 等<sup>[14]</sup>对巴西妇女的结

果不同，提示 ER $\alpha$  基因 2 个 SNPs 的分布可能存在种族及地区差异。

以往对 ER $\beta$  基因单核苷酸多态性位点与不同地区、不同种族女性 RSA 的研究显示，ER $\beta$  基因 rs1256049、rs4986938 2 个单核苷酸位点多态性与伊朗妇女 RSA 的发生有一定关系，但与韩国、巴西等妇女 RSA 并无显著关联<sup>[12,19,20]</sup>。郭春燕等<sup>[16]</sup>对中国重庆地区妇女的相关研究亦未发现 ER $\beta$  基因上述 2 个位点多态性与当地女性 RSA 的发病有关。由于 ER $\beta$  基因 rs1256049 位点基因型分布在亚洲人和高加索人间的存在差异，而伊朗人群该基因型的分布频率接近于高加索人群，因此，与韩国及中国研究结果一致<sup>[12,16,19]</sup>。本研究通过比较分析 ER $\beta$  基因 2 个 SNPs 位点(rs1256049、rs4986938)多态性在宁夏回族自治区汉族女性的分布特征发现，两个位点基因型和等位基因分布频率在病例组与对照组的分布频率差异均无统计学意义；同时，进一步在显性模型及隐性模型下对其分布特征进行比较，仍未发现其分布频率在两组间差异有统计学意义，故说明宁夏回族自治区汉族女性 RSA 的发生与 ER $\beta$  基因多态性可能无明

显关联,具体原因尚无法解释。与 ER $\alpha$  基因类似,此结果从某种程度上也提示,ER $\beta$  基因单核苷酸多态性位点可能也具有种族和地区差异性。

综上所述,本研究结果一定程度上提示 ER $\alpha$  基因 rs2234693 位点单核苷酸多态性与宁夏汉族女性 RSA 的发病风险有一定相关性,若此结果可被诸多同行在不同地区及不同人群得以验证,则可为 RSA 的早期预防和诊断提供有利的参考信息。但是,ER 基因其他位点与 RSA 间是否存在关联并未得到证实,尚需今后开展深入研究阐明。

参考文献

- 1 谷春会,梁文君,付璐璐,等. 复发性自然流产危险因素的研究进展[J]. 中华男科学杂志,2013,19(8): 758-762
- 2 张春花,吴岐珍,陈亚,等. 主动免疫治疗原因不明复发性流产患者的护理干预效果[J]. 西部中医药,2017,30(1): 119-121
- 3 Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1740-1747
- 4 李玉华,陈颖,孟丽丽,等. 不明原因复发性自然流产患者外周血 NK 细胞与蜕膜 NK 细胞检测价值分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2015(1): 51-54
- 5 王琼,林海燕,李清明,等. 原因不明性复发性流产患者的基础性激素水平[J]. 中山大学学报,2010,31(3): 409-412
- 6 马丽,杨雪峰. 雌激素及其受体与原因不明复发性流产[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2010,29(1): 41-44
- 7 张钊,郝胜菊,闫有圣. 雌激素及雄激素受体基因与复发性自然流产之间关联性的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2015,23(6):124-127
- 8 Jereva D, Fratev F, Tsakovska I, et al. Molecular dynamics simulation of the human estrogen receptor alpha: contribution to the pharmacophore of the agonists[J]. Math Comput Simul, 2017,133(14): 124-134
- 9 Sunakawa Y, Cao S, Berger MD, et al. Estrogen receptor - beta genetic variations and overall survival in patients with locally advanced gastric cancer[J]. Pharmacogenomics J,2017,17(1): 36

- 10 Zulli K, Bianco B, Mafra FA, et al. Polymorphism of the estrogen receptor  $\beta$  gene is related to infertility and infertility - associated endometriosis[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol,2010,54(6): 567-571
- 11 Maniu A, Aberdeen GW, Lynch TJ, et al. Estrogen deprivation in primate pregnancy leads to insulin resistance in offspring [J]. J Endocrinology, 2016, 230(2): 171-183
- 12 Pineda B, Hermenegildo C, Tarin JJ, et al. Alleles and haplotypes of the estrogen receptor alpha gene are associated with an increased risk of spontaneous abortion[J]. Fertil Steril,2010,93(6):1809-1815
- 13 关菁,吴丹华,沈浣,等. 雌激素受体基因多态性与复发性流产的相关性研究[J]. 北京医学,2002,24(5):328-330
- 14 Aléssio AM, Siqueira LH, Carvalho EC, et al. Estrogen receptor alpha and beta gene polymorphisms are not risk factors for recurrent miscarriage in a Brazilian population[J]. Clin Appl Thromb Hemost,2008,14(2):180-185
- 15 Cupisti S, Fasching PA, Ekici AB, et al. Polymorphisms in estrogen metabolism and estrogen pathway genes and the risk of miscarriage [J]. Arch Gynecol Obstet, 2009,280(3): 395-400
- 16 郭春燕,艾红梅. 雌激素受体  $\beta$  基因多态性和不明原因复发性流产的关系探讨[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(4): 272-276
- 17 Deng F, Li M, Shan WL, et al. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and the expression of estrogen receptor  $\beta$  in advanced non - small cell lung cancer[J]. Oncol Lett,2017,13(4): 2359
- 18 Offner H, Polanczyk MA. Potential role for estrogen in experimental autoimmune encephalomy - elitis and multiple sclerosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1089(2):343-372
- 19 Mahdavi pour M, Idali F, Zarei S, et al. Investigation on estrogen receptor alpha gene polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss[J]. Iran J Reprod Med, 2014, 12(6): 395-400
- 20 Kim JJ, Choi YM, Lee SK, et al. Estrogen receptor beta gene polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a case - control study [J]. Gynecol Endocrinol, 2015,31(11): 870-873

(收稿日期:2018-09-02)

(修回日期:2018-09-23)

(接第70页)

- 11 杨志波,唐雪勇. 银屑病差异表达 microRNA 与靶基因及基因功能调控网络的研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2012,11(2):69-73
- 12 Benayoun BA, Caburet S, Veitia RA. Forkhead transcription factors: key players in health and disease[J]. Trends Genet,2011,27(6): 224-232
- 13 胡晓玉,冯晓明. 转录因子 Foxp1 在免疫系统中的作用研究进展[J]. 免疫学杂志,2015,31(6):533-536
- 14 姜文,杨琴,李新枝,等. FOXP1 在肿瘤演进中的研究进展[J]. 四川解剖学杂志,2010,18(3):38-40
- 15 曹冬梅,卢建. 叉头框(Fox)转录因子家族的结构与功能[J]. 生命

科学,2006,18(5):491-496

- 16 陈春丽,王慧琴,刘新梅,等. 51例新疆寻常型银屑病患者皮损中 FOXP1 和 hMSH2 的表达[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2016,32(1): 4-6
- 17 刘宁,刘雪娇,潘昕,等. Fox 基因家族在胶质瘤中的研究进展[J]. 徐州医学院学报,2016,36(5):343-346
- 18 乔丽,刘杰,高薇,等. FOXC1 蛋白在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2016,36(9):2171-2173
- 19 吕明芬,黄卡特,李秉煦,等. Foxp1 及 Ki-67 在皮肤基底细胞癌的表达[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2011,27(5):311-313

(收稿日期:2018-05-30)

(修回日期:2018-06-20)