

· 论 著 ·

白介素-16 基因多态性与广西地区鼻咽癌遗传易感性的研究

黄 珊¹, 劳小霞², 秦 雪^{3△}, 李 山^{4▲}

(1. 广西医科大学研究生学院, 南宁 530021; 2. 广西民族医院检验科, 南宁 530001; 3. 广西医科大学第一附属医院临床医学实验部, 南宁 530021; 4. 广西医科大学医学检验系, 南宁 530021)

摘要:目的 研究广西地区人群白介素-16(IL-16)基因多态性与鼻咽癌(NPC)遗传易感的相关性。方法 对来自广西地区的 75 例鼻咽癌患者和 75 例健康体检者采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)及酶联免疫吸附法, 分析 IL-16 基因的 3 个单核苷酸多态性(SNP)位点(rs11556218T/G、rs4778889T/C、rs4072111C/T)多态性与 NPC 的相关性。结果 IL-16 基因 rs11556218 位点在 NPC 患者中 TG 基因型分布频率(49.3%)显著高于健康对照组(34.7%)($P=0.037$)。NPC 组 IL-16-rs11556218 G 等位基因频率为 32.7%, 高于正常对照组的 21.3% ($P=0.027$), 并且 G 等位基因携带者的血清 IL-16 水平明显高于 TT 基因型($P=0.00$)。携带 GTT 和 GCC 单倍型的个体罹患鼻咽癌风险性是携带 TTC 单倍型者的 2.95 倍和 2.73 倍。结论 IL-16 基因 rs11556218 位点的基因多态性与广西地区鼻咽癌的遗传易感性有关, TG 基因型可能是 NPC 发生的易感基因型, 携带 G 等位基因的个体患 NPC 风险增高。

关键词: 白介素-16; 多态性; 单核苷酸; 鼻咽肿瘤; 单倍型; 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.03.005

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)03-0220-04

Association between polymorphisms of interleukin-16 gene and susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in Guangxi

Huang Shan¹, Lao Xiaoxia², Qin Xue^{3△}, Li Shan^{4▲}

(1. Graduate School of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Medical Laboratory, National Hospital of Guangxi, Nanning, Guangxi 530001, China; 3. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 4. The Faculty of Laboratory Medicine, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association of polymorphisms of interleukin 16 with susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in Guangxi population, South-east China. **Methods** The genotype and allele of IL-16 SNPs rs11556218T/G, rs4778889T/C, rs4072111C/T were identified by PCR-RFLP and sequencing, in 75 NPC patients and 75 healthy subjects in Guangxi. **Results** IL-16-rs11556218 TG genotype distribution frequency was significantly higher in NPC patients' (49.3%) than the control group (34.7%) ($P=0.037$). Its G allele frequency was 32.7% in NPC group, significantly higher than the control group, which was 21.3% ($OR=1.79$; 95% CI: 1.01-3.00; $P=0.027$). And the G allele of IL-16 serum levels were significantly higher than the TT genotype ($P=0.00$). Compared with the TTC haplotype, the risk of suffering nasopharyngeal cancer was 2.95-fold and 2.73-fold respectively in the GCC and GTT haplotype individuals. **Conclusion** IL-16 rs11556218 gene polymorphisms are associate with genetic susceptibility of nasopharyngeal carcinoma in Guangxi region, China. TG genotype may be susceptible to NPC, individuals carrying the G allele increased the risk of suffering from NPC.

Key words: interleukin-16; polymorphism, single nucleotide; nasopharyngeal neoplasms; haplotype; PCR-RFLP

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种多因素、多基因共同作用的恶性肿瘤,其发病具有明显的地区性、种族易感性和家族聚集性。流行病学调查发现,相对于美国、澳大利亚等鼻咽癌低发国家而言,中国鼻咽癌高发区的移民者鼻咽癌发病率仍然高于当地居民^[1-2],提示了自身遗传很可能是 NPC 发病的重要因素之一。人类基因多态性在阐明疾病发病机制、人体对疾病的易感性和临床表现的多样性,以及对药物治疗的反应性上具有重要的指导意义。白介素-16(IL-16)是一种前炎症细胞因子,在炎症和自身免疫性疾病乃至肿瘤的生长和恶化中发挥重要作用。关于 IL-16 基因多态性与癌症易感性的研究已有报道^[3],但其与鼻咽癌高发地区的遗传易感性研究,目前国内尚未见报道。本研究对来自鼻咽癌高发地区广西的 150 名研究对象,选择 IL-16 基因中与基因表达密切相关的 3 个单核苷酸多态性(SNP)rs11556218T/G、rs4778889T/C

和 rs4072111 C/T,探讨 IL-16 的基因多态性与鼻咽癌的遗传易感性的关系,为鼻咽癌发病机制的深入研究提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 鼻咽癌组:来源于 2009 年 10 月至 2010 年 4 月广西医科大学第一附属医院确诊为鼻咽癌的广西籍患者,男 55 例,女 20 例。病例均经病理学确诊为鼻咽癌,未经化疗、放疗、免疫生物治疗等。对照组:来源于广西医科大学第一附属医院体检中心的健康体检者,男 50 例,女 25 例。均为广西籍无鼻咽癌家族史,排除了心、脑、肝、肾等疾病。所有入选对象均为广西地区非血缘的个体,由临床医师征得患者同意并填写知情同意书。

1.2 标本采集和保存 取外周静脉血 4 mL,其中 2 mL 离心留取血清-80 °C 保存,用于 IL-16 血清水平的检测;另外 2 mL 外周血用 EDTA-K₂ 抗凝,采用酚-氯仿抽提法提取 DNA,经纯

△ 通讯作者, Tel:13977163919; E-mail: qinxue919@163.com.

▲ 通讯作者, Tel:13507885818; E-mail: lis8858@163.com.

表 1 各位点引物序列及反应条件

多态性位点	引物序列(5'-3')	退火温度(°C)	内切酶	产物大小(bp)
rs11556218T/G	F:GCT CAG GTT CAC AGA GTG TTT CCA TA	61.0	Nde I	T:147+24
	R:TGT GAC AAT CAC AGC TTG CCT G			G:171
rs4778889T/C	F:CTC CAC ACT CAA AGC CTT TTG TTC CTA TGA	63.0	Ahd I	T:280
	R:CCA TGT CAA AAC GGT AGC CTC AAG C			C:164
rs4072111C/T	F:CAC TGT GAT CCC GGT CCA GTC	67.0	BsmA I	C:246+34
	R:TTC AGG TAC AAA CCC AGC CAG C			T:140+24

度鉴定后于-20 °C 保存备用。

1.3 血清 IL-16 水平的检测 人 IL-16 定量测定采用酶联免疫吸附试验试剂盒(美国 RD 公司)检测,严格按说明书操作。

1.4 IL-16 基因型检测

1.4.1 引物设计 rs11556218T/G、rs4778889T/C、rs4072111 C/T 位点序列扩增引物参照文献设计[3],引物(由上海生物工程有限公司合成)序列见表 1。

1.4.2 PCR 反应 PCR 扩增条件:PCR 扩增反应体系均为 25.0 μL,其中含 10×Buffer 缓冲液 2.5 μL,dNTP 2.0 μL,10 μmol/L Forward Primer 1.5 μL,10 μmol/L Reverse Primer 1.5 μL,DNA 模板 2.0 μL,5 U/μL TaqDNA 聚合酶 0.2 μL,去离子水 H₂O 15.3 μL。置 PCR 仪(Themrmo,USA)中扩增,扩增反应条件如下:95 °C 预变性 5 min;95 °C 变性 45 s;rs11556218 位点 60 °C 退火 45 s,rs4778889 位点 63 °C 退火 45 s,rs4072111 位点 67 °C 退火 45 s;72 °C 延伸 1 min,扩增 30 个循环;72 °C 延伸 5 min。再分别以 Nde I、Ahd I 和 BsmA I 3 个限制性内切酶(Fermentas,USA),37 °C 酶切 16 h,2%的琼脂糖凝胶 110 V 电泳 45 min,在凝胶电泳成像分析系统下分析。DNA 测序结果由 Chromas 软件读出后,与 GeneBank 参照序列进行对比。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,临床计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间数据比较用 *t* 检验。鼻咽癌组和对照组间等位基因及基因型分布频率经 Hardy-Weinberg 平衡试验检验是否具有群体代表性。单倍型构建及分析采用 PHASE2.0 软件。基因型和等位基因频率采用基因直接计数法计算;用 χ^2 检验比较两组间基因型、等位基因和单倍型频率的差异,以比值比(OR)及 95%可信区间(95%CI)表示相对风险度,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较和样本群体代表性的确定 将鼻咽癌组和对照组的一般临床资料进行比较,两组间性别和年龄差异无统计学意义($\chi^2=0.794, P=0.373; t=1.56, P=0.121$)。经 Hardy-Weinberg 平衡检验,IL-16 基因 3 个位点 rs11556218、rs4778889、rs4072111 基因型在鼻咽癌组和对照组分布的实际值和预测值比较差异无统计学意义(*P*>0.05),所选取的样本具有代表性和可比性。

2.2 3 个位点酶切产物电泳结果 rs11556218 位点当碱基 T→G 转变时酶切位点消失,电泳出现 147 bp 和 24 bp 2 个片段为 TT 型,出现 171 bp、147 bp 和 24 bp 3 个片段为 TG 型,只出现 171 bp 的片段为 GG 型。本研究中发现 TT、TG、GG 3 种基因型(图 1a)。rs4778889 位点当碱基 T→C 转变时,发现只有 1 个 280 bp 的片段为 TT 型,出现 280 bp、246 bp 和 34 bp 3 个片段为 TC 型(图 1b)。rs4072111 位点当碱基 C→T 转

变时,CC 型只有 1 个 164 bp 的片段,CT 型可出现 164 bp、140 bp 和 24 bp 3 个片段(图 1c)。

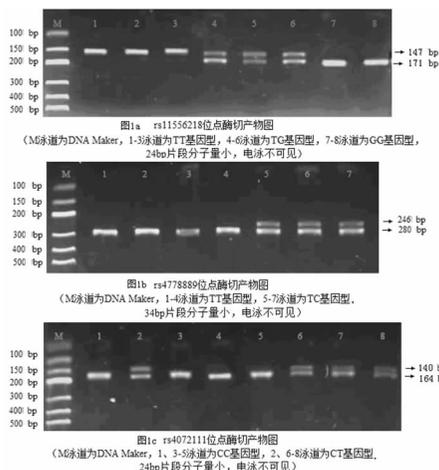


图 1 3 个位点酶切产物电泳图

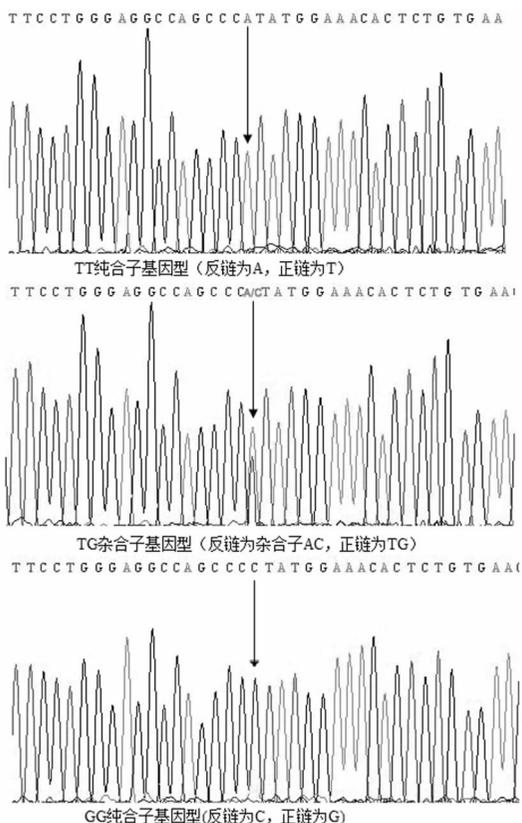


图 2 rs11556218 位点基因型

2.3 rs11556218、rs4778889、rs4072111 增产物测序结果 本

实验中的 PCR 产物采用反链测序,根据碱基互补配对原则,得出正链配对碱基,3 个位点测序结果与 GeneBank NM_172217.2 参照序列相一致。

2.3.1 IL-16 rs11556218 位点测序图谱 该位点测序发现 TT、TG、GG 3 种基因型,与酶切结果吻合。箭头所示为基因突变位点,见图 2。

2.3.2 IL-16 rs4778889 位点测序图谱 该位点测序发现 TT、TC 2 种基因型,与酶切结果吻合。箭头所示为基因突变位点,见图 3。

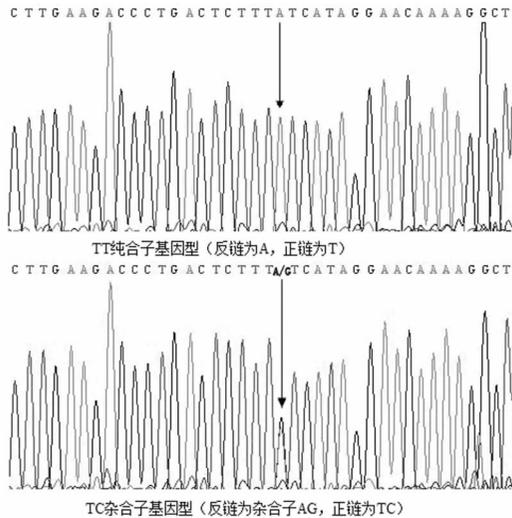


图 3 rs4778889 位点基因型

2.3.3 IL-16 rs4072111 位点测序图谱 该位点测序发现 CC、CT 2 种基因型,与酶切结果吻合。箭头所示为基因突变位点,见图 4。

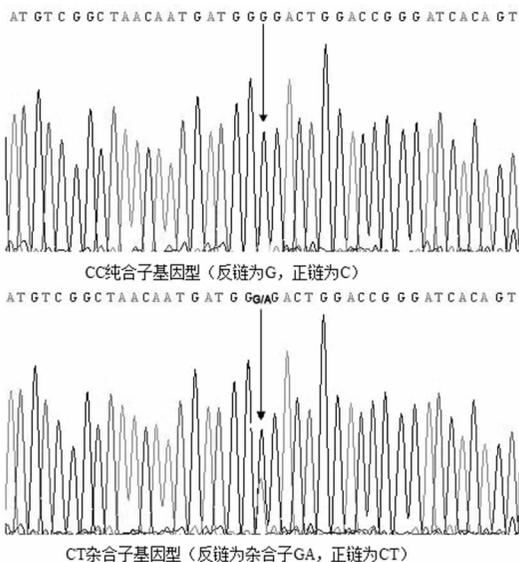


图 4 rs4072111 位点基因型

2.4 鼻咽癌组和对照组 3 个位点基因型及等位基因频率分布比较 rs11556218 位点在 NPC 患者中,TT、TG 和 GG 基因型频率分别是 42.7%、49.3% 和 8.0%,而在正常对照组,分别是 61.3%、34.7%、4.0%,TG 基因型在两组间差异有统计学意义($OR=2.05$,95%CI 为 1.04~4.01, $P=0.037$)。其 G 等位基因频率在 NPC 组中显著高于对照组,分别是 32.7% 和 21.3%,两者比较差异有统计学意义($OR=1.79$,95%CI 为 1.01~3.00, $P=0.027$)。其余 rs4778889T/C 和 rs4072111C/

T 位点无论是基因型或等位基因频率在 NPC 组和正常对照组间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

表 2 鼻咽癌组和对照组 3 个 SNP 的基因型及等位基因频率($n=75$)

基因多态性	鼻咽癌组 [n (%)]	对照组 [n (%)]	OR(95%CI)*	P^*
rs11556218T/G				
基因型				
TT	32(42.7)	46(61.33)	1.00 ^{ref}	
TG	37(49.3)	26(34.67)	2.05(1.04~4.01)	0.037
GG	6(8.0)	3(4.0)	2.41(1.56~7.26)	0.142
等位基因				
T	101(67.3)	118(78.7)	1.00 ^{ref}	
G	49(32.7)	32(21.3)	1.79(1.01~3.00)	0.027
rs4778889T/C				
基因型				
TT	39(52.0)	49(65.3)	1.00 ^{ref}	
TC	36(48.0)	26(34.7)	1.74(0.90~3.35)	0.097
CC	0(0.0)	0(0.0)		
等位基因				
T	114(76.0)	124(83.0)	1.00 ^{ref}	
C	36(24.0)	26(17.0)	1.50(0.90~3.35)	0.154
rs4072111C/T				
基因型				
CC	41(54.7)	44(56.0)	1.00 ^{ref}	
CT	34(45.3)	31(44.0)	1.17(0.62~2.25)	0.621
TT	0(0.0)	0(0.0)		
等位基因				
C	116(77.3)	119(79.3)	1.00 ^{ref}	
T	34(22.7)	31(20.7)	1.12(0.64~1.96)	0.674

*:通过 Binary Logistic 回归校正性别、年龄计算出相应的 P 值和 OR 值。

2.5 鼻咽癌组 3 个位点基因型与血清 IL-16 水平比较 鼻咽癌组血清 IL-16 水平为 (40.22 ± 9.09) pg/mL,显著高于正常对照组的 (28.31 ± 5.28) pg/mL,两组间比较差异有统计学意义($P=0.000$)。在鼻咽癌组中,rs11556218T/G 位点 TG、GG 基因型与 TT 基因型血清 IL-16 水平比较差异有统计学意义($P=0.001$)。G 等位基因携带者的血清 IL-16 水平明显高于 TT 基因型($P=0.00$)。而 rs4778889T/C 和 rs4072111C/T 2 位点各基因型之间的血清 IL-16 水平比较,差异无统计学意义($P=0.08$, $P=0.796$),结果见表 3。

2.6 rs11556218T/G、rs4778889T/C、rs4072111C/T 单倍型分析 应用 PHASE 软件对 rs11556218T/G、rs4778889T/C、rs4072111C/T 多态性构建单倍型,并进行频率计算。由表 4 数据得出 GTT 和 GCC 单倍型在 NPC 组和对照组中的分布频率比较差异有统计学意义($P=0.020$, $P=0.024$),分别携带 GTT 和 GCC 单倍型的个体罹患鼻咽癌风险性是携带 TTC 单倍型者 2.95 倍和 2.73 倍。其他单倍型频率两组间比较差异

无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 3 个位点基因型与血清 IL-16 水平比较($\bar{x}\pm s, n=75$)

各位点基因型	n	IL-16 浓度 (pg/mL)	t	P
rs11556218T/G				
TT	32	35.80±5.82		
TG	37	43.12±9.98	3.641	0.001
GG	6	45.91±8.31	3.647	0.001
TG+GG	43	43.51±9.72	4.267	0.000
rs4778889T/C				
TT	39	38.46±9.52		
TC	36	42.13±8.32	1.775	0.080
rs4072111C/T				
CC	41	40.47±8.20		
CT	34	39.92±10.17	0.260	0.796

表 4 3 个位点多态性的单倍型在两组的分布[n(%)]

单倍型	鼻咽癌组 (2n=150)	对照组 (2n=150)	OR(95%CI)	P
TTC	61(40.67)	70(46.67)	1.00 ^{ref}	
GTT	18(12.0)	7(4.66)	2.95(1.15~7.54)	0.020
GCC	19(12.67)	8(5.33)	2.73(1.11~6.66)	0.024
GTC	12(8.0)	18(12.0)	0.77(0.34~1.72)	0.515
TCC	19(12.67)	16(10.67)	1.36(0.65~2.88)	0.417
TCT	7(4.66)	12(8.0)	0.67(0.25~1.81)	0.426
TTT	14(9.33)	19(12.67)	0.85(0.39~1.83)	0.670

3 讨论

人类基因多态性在揭示疾病发病机制、人体对疾病的易感性和临床表现的多样性上具有重要的指导意义。由于基因多态性存在明显种族和地域的差异,因此,在中国开展人群的基因多态性与疾病关系的研究,尤其是在高发地区,具有重要的意义。至今已有多个研究发现了一些细胞因子的基因多态性位点与 NPC 易感性相关,并取得了重要的进展。研究显示,IL-12p40+1188 A/C 基因型与 NPC 的发生和发展相关^[4],而 IL-18 (607A)与 NPC 的病重程度有关^[5]。其他细胞因子如 IL-1、IL-2、TNF- α 、TGF- β 1 等均被发现与 NPC 有关联^[6-9]。IL-16 是一个前炎症细胞因子,其主要的生物学活性有将 CD4⁺ 细胞聚集炎症部位、促使 Ca²⁺ 向细胞内转移及诱导炎症细胞因子的产生。Gao 等^[3] 研究发现 rs11556218 位点 G 等位基因的个体患肠癌、胃癌的发病率显著升高;分析 rs4072111 位点发现,患肠癌、胃癌的风险在携带 C 等位基因的女性中高于携带 T 等位基因的女性。IL-16 rs11556218T/G 位点曾被报道与系统性红斑狼疮^[10] 和冠状动脉疾病^[11] 等有关联。Hosseini 等^[12] 研究显示 IL-16-295T/C 基因多态性与哮喘有关联。IL-16-295T/C 多态性还被证实与下列疾病相关:过敏性接触性皮炎,GD 甲亢,克罗恩病,丙肝患者肝移植术后等^[13-14]。然而国内文献尚未有 IL-16 基因多态性与 NPC 相关性研究的报道,广西作为鼻咽癌高发区,对其进行 IL-16 基因

多态性与鼻咽癌易感相关性的探讨将是一项很有价值的研究。

研究结果发现 IL-16 rs11556218 位点与鼻咽癌的遗传易感性相关,而 rs4072111C/T 和 rs4778889T/C 的多态性与其易感性无关联。其中,鼻咽癌组血清 IL-16 水平显著高于正常对照组。对鼻咽癌组各位点基因型间的 IL-16 血清水平进行比较,结果发现 rs11556218T/G 位点中 TG、GG 基因型比 TT 基因型明显升高;G 等位基因携带者(TG+GG 基因型)的血清 IL-16 水平显著高于 TT 基因型。同时,IL-16 rs11556218 位点在 NPC 患者中 TG 基因型分布频率(49.3%)显著高于健康对照组(34.7%),G 等位基因频率也明显高于对照组。这提示了 TG 基因型可能是 NPC 发生的易感基因型,携带 G 等位基因的个体患 NPC 风险增高。因此,在病理条件下,携带 G 基因型的个体可能出现 IL-16 高表达进而增加 NPC 的发病风险。从理论上推测,GG 基因型应该比 TG 基因型更有可能成为 NPC 的易感基因型,然而,在本研究结果并非如此。考虑原因主要是 rs11556218T/G 位点 GG 基因型属于低表达量基因型,在人群中的分布频率较低的原因,对照组中 GG 基因型仅有 3 例(4%),国际人类基因组单体型图 HapMap 计划中数据也证明了这一点^[15]。研究中还对 3 个位点进行了联合分析,构建出了 7 种单倍型。单倍型分析比单个位点分析有利于发现基因与疾病或某种表型的相关性,更具有遗传学意义。在 NPC 组中发现单倍型 GTT、GCC 的分布频率高于对照组,提示单倍型 GTT、GCC 可能是 NPC 发病的遗传危险因素。经分析,GTT 和 GCC 单倍型的个体罹患 NPC 风险增加分别为 2.95 倍和 2.73 倍。由此可知,虽然在 NPC 组与对照组之间 rs4778889T/C、rs4072111C/T 多态性的差异无统计学意义($P>0.05$),但与 rs11556218T/G 协同共同构成的单倍型对 NPC 的发生则更具有实际意义。因此,在探讨基因与疾病相关时,单倍型分析可能提供更多的信息,有利于更精确和客观地分析疾病的遗传易感性。

参考文献:

- [1] Wei WI,Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2005,65(16):2041-2043.
- [2] Zeng YX, Jia WH. Familial nasopharyngeal carcinoma [J]. Semin Cancer Biol,2002,12(6):443-445.
- [3] Gao LB,Rao L,Wang YY,et al. The association of interleukin-16 polymorphisms with IL-16 serum levels and risk of colorectal and gastric cancer[J]. Carcinogenesis,2009,30(2):295-297.
- [4] Chaaben AB,Busson M,Douikl H, et al. Association of IL-12p40+1188 A/C polymorphism with nasopharyngeal cancer risk and tumor extension[J]. Tissue Antigens, 2011,78(2):148-152.
- [5] Farhat K,Hassen E,Bouzgarrou N,et al. Functional IL-18 promoter gene polymorphisms in Tunisian nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Cytokine,2008,43(2):132-134.
- [6] Wei YS,Lan Y,Zhang L,et al. Association of the interleukin-2 polymorphisms with interleukin-2 serum levels and risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. DNA Cell Biol, 2010,29(7):363-366.
- [7] Yang ZH,Dai Q,Zhong L,et al. Association of IL-1 polymorphisms and IL-1 serum levels with susceptibility to nasopharyngeal carcinoma[J]. Mol Carcinog,(下转第 226 页)

为 0.551~0.711。

2.3.2 分半信度 将问卷条目按奇、偶序列号分成两组,计算这两部分的 Pearson 相关系数,该问卷的分半信度 0.746,各分量表的分半信度 0.561~0.736,见表 3。

表 3 各维度及总问卷信度

项目	内部一致性信度	分半信度
道德素质维度	0.711	0.736
法律素质维度	0.521	0.592
文化素质维度	0.662	0.561
心理素质维度	0.551	0.620
审美素质维度	0.682	0.669
总问卷	0.828	0.746

3 讨 论

人的素质是影响社会建设发展的重要因素,对各个行业和领域的发展都有非常明显的影响,成为近年来社会学领域中重要的研究课题。随着中国学者针对护士人文素质展开研究,研究方法呈现多样化特点,主要有描述性研究、经验总结以及问卷调查法。目前,针对护士人文素质的调查主要包括护士人文知识调查、护士语言及文学、护士的历史及文化观点、哲学及政治观点、护士审美水平、护士专业服务态度、护士的道德及心理等^[5-7]。调查内容不尽相同,其信度、效度以及适用性都存在着一一定的问题,很难真实有效地反映护士人文素质水平。因此,本研究在广泛查阅文献的基础上,通过开展专家访谈、小样本试测、分析修改、信效度验证后才形成该问卷。该问卷的编制程序比较客观、合理。

对于问卷结构的构建可以通过理论分析或探索性因素分析来实现^[8]。本问卷在编制过程中,首先通过文献查阅以及课题组讨论初步形成了问卷的理论构架,包括道德素质、法律素质、文化素质、心理素质和审美素质 5 个维度。然后立足五维度理论构想,结合人文素质相关研究成果和专家访谈编制了问卷条目,通过项目分析和探索性因素分析,最后得到由 50 个条目组成的调查问卷。针对包含这 50 个条目的问卷进行信度和

效度的验证,该问卷各条目的临界比达到显著性($P < 0.05$),与总分的相关均大于 0.20,各条目具有较好鉴别度;探索性因素分析及验证性因素分析结果表明护士人文素质调查问卷结构模型中各拟合指数达到可接受范围,说明模型是可接受的,验证了问卷的结构效度;采用了内部一致性信度、分半信度评价问卷信度,内部一致性信度为 0.828,分半信度 0.746。信度系数在 0.6~0.8 表示信度为中度,0.80 以上为良好^[9]。总的来说,护士人文素质调查问卷具有较好的科学性及针对性,可作为科学评估护士人文素质的工具。

参考文献:

- [1] 王溪婷. 护理人文关怀研究进展[J]. 吉林医学, 2009, 30(22): 2865-2866.
- [2] 王娟, 张际, 胡平, 等. 中国在职护士人文素质的研究新进展[J]. 全科护理, 2011, 9(2): 338-340.
- [3] 都沙, 赵伶俐. 中国西部公民人文素质调查报告[M]. 北京: 中国人民大学出版社, 2008: 67-216.
- [4] 王小丽. 护理专业大学生人文素质评价指标体系的初步构建[D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [5] 李慧玲, 杨小芳, 张妍. 专业护士人文素质现状及对策[J]. 护士进修杂志, 2002, 17(10): 766-767.
- [6] 周燕玉, 陈颖芳. 学历教育对优化护士人文服务水准的现状调查[J]. 护士进修杂志, 2006, 21(9): 829-830.
- [7] 刘淑珍, 李奇志, 周益民, 等. 护理队伍人文素质亟待提高——盐城市护理队伍人文素质现状调查分析[J]. 中国医学伦理学, 2004, 17(6): 35-36.
- [8] 时蓉华. 现代社会心理学[M]. 上海: 华东师范大学出版社, 2000: 244-248.
- [9] Cohen J. Interrater reliability and predictive validity of the four score coma scale in a pediatric population[J]. J Neurosci Nurs, 2009, 41(5): 261-267.
- [10] Hosseini-Farabadi S, Tavakkol-Afshari J, Rafatpanah H, et al. Association between the polymorphisms of IL-4 gene promoter(-59 °C > T), IL-13 coding region (R130Q) and IL-16 gene promoter(-295T > C) and allergic asthma[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2007, 6(1): 9-12.
- [11] Gu XJ, Cui B, Zhao ZF, et al. Association of the interleukin (IL)-16 gene polymorphisms with Graves' disease[J]. Clin Immunol, 2008, 127(3): 298-301.
- [12] Kimball P, Baker M, Fisher RA. Allograft TNFbeta and IL16 polymorphisms influence HCV recurrence and severity after liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2006, 12(2): 247-249.
- [13] 耿茜, 蒋玮莹. 人类基因组单体型图计划及其意义[J]. 国外医学遗传学分册, 2005, 28(1): 1-3.

(收稿日期: 2011-10-25 修回日期: 2011-11-17)

(收稿日期: 2011-09-18 修回日期: 2011-11-18)

(上接第 223 页)

2011, 50(3): 208-211.

- [8] Alsbeih G, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, et al. Association between normal tissue complications after radiotherapy and polymorphic variations in TGFBI and XRCC1 genes[J]. Radiat Res, 2010, 173(4): 505-507.
- [9] Sousa H, Breda E, Santos AM, et al. Genetic risk markers for nasopharyngeal carcinoma in Portugal; tumor necrosis factor alpha -308G > A polymorphism[J]. DNA Cell Biol, 2011, 30(2): 99-101.
- [10] Xue H, Gao L, Wu Y, et al. The IL-16 gene polymorphisms and the risk of the systemic lupus erythematosus[J]. Clin Chim Acta, 2009, 403(2): 223-235.
- [11] Chen Y, Huang H, Liu S, et al. IL-16 rs11556218 gene polymorphism is associated with coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. Clin Biochem, 2011, 44(13): 1041-1043.