

专  
家  
介  
绍

靳光付,南京医科大学特聘教授、博士生导师。教育部青年长江学者(2015)、国家自然科学基金创新研究群体研究骨干(2015)、国家自然科学基金优秀青年科学基金获得者(2014 年)、江苏省杰出青年科学基金获得者(2013 年)、江苏省“333 工程”中青年科学技术带头人(2013 年)。主要致力于分子与遗传流行病学研究,研究成果已在《Nat Genet》、《Am J Hum Genet》、《Am J Respir Crit Care Med》等国际期刊发表 SCI 论文 100 余篇,获国家发明专利授权 5 项。参编教材 1 部、专著 3 部。研究成果获教育部自然科学一等奖、江苏省科学技术一等奖、中华预防医学科学技术奖二等奖等奖励。

## 端粒长度与肿瘤发生发展的研究进展

解翠薇,薛文杰,杜江波,靳光付\*

(南京医科大学公共卫生学院流行病学系,江苏 南京 211166)

**[摘要]** 端粒是染色体末端维持染色体完整和基因组稳定的重要串联重复序列结构。端粒长度可通过多种方法进行定量或相对定量检测,反映机体在细胞水平的衰老程度和健康状态。端粒酶能够以自身模板序列催化合成端粒并使之延长。端粒在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用,端粒长度可作为一类分子标志物指示肿瘤发生发展风险。近年来,许多研究对端粒长度及其相关因素与多种肿瘤发生发展的关系进行了探讨,发现其在不同肿瘤中可能发挥不同作用。本文对国内外相关领域的研究进展进行了梳理和汇总。

**[关键词]** 端粒;端粒酶;肿瘤;遗传变异

**[中图分类号]** R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)06-641-07

**doi:**10.7655/NYDXBNS20160601

## Research progress of telomere length and cancer

Xie Cuiwei, Xue Wenjie, Du Jiangbo, Jin Guangfu\*

(Department of Epidemiology, School of Public Health, NJMU, Nanjing 211166, China)

**[Abstract]** Telomeres consisting of tandem repetitive sequence, which cap the ends of chromosomes are crucial in maintaining chromosomal integrity and genome stability. Many methods can be used to quantitatively or relative quantitatively measure telomere length. Telomere length can reflect the degree of cellular aging and health status of the organism. The telomerase reverse transcriptase can lengthen telomere by synthesising telomere with its own template sequence. Telomere length and telomerase have been implicated with the development of cancer. Genetic and environmental factors can influence telomere length. Telomere length has the potential to be a biomarker to indicate the risk of cancer development and progression. To date, a series of studies have been conducted to evaluate the relationship between telomere length and cancer risk, and found a different role in different tumors. Therefore, we reviewed and summarized the progression in this field around the world.

**[Key words]** telomere; telomerase; cancer; genetic variant

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(06):641-647]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81422042);江苏省高等学校大学生实践创新训练计划(201310312003Z);江苏高校品牌专业建设工程资助项目(PPZY2015A067);江苏高校优势学科建设工程项目

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: guangfujin@njmu.edu.cn

端粒是真核生物线性染色体末端帽子样的特殊结构,其功能是维持染色体稳定和完整,保护染色体不被降解<sup>[1]</sup>。端粒酶是细胞中的一种可以合成端粒序列的逆转录酶<sup>[2]</sup>,发挥维持端粒长度的作用。在正常细胞中端粒会随着衰老进程而进行性缩短。

在癌症发生过程中,端粒酶被激活使端粒长度得以延长,并导致细胞逃脱正常复制性衰老和凋亡进程,最终形成永生化的癌细胞。因此,端粒长度在肿瘤发生发展过程中发挥非常重要的作用。

### 1 端粒长度调控的生理病理意义

端粒是位于真核细胞染色体末端由 TTAGGG 串联重复序列构成的 DNA-蛋白复合物。它能够阻止 DNA 损伤反应、避免染色体末端融合,从而发挥维持染色体稳定的作用<sup>[3]</sup>。由于 DNA 聚合酶不具备 3'至 5'方向的合成能力,这样 5'末端引物切除后的空隙无法填补,使得染色体随着细胞不断分裂而逐渐缩短。当端粒缩短至一定程度时,细胞会被诱导进入凋亡程序<sup>[4]</sup>,因此端粒的长度与细胞生命进程息息相关。端粒的序列可以被一种能够延长端粒序列的逆转录酶延长,这就是端粒酶。人类端粒酶主要由 3 部分组成,端粒酶 RNA 成分(telomerase RNA component,TERC)为端粒延长提供序列模板;端粒酶催化亚单位(telomerase reverse transcriptase,TERT)具有逆转录活性,发挥催化作用;端粒酶相关结合蛋白(telomerase-associated protein 1,TEP1)则作为结构蛋白。其中 TERT 具有逆转录酶活性,可以复制和延长端粒序列<sup>[2]</sup>。

端粒的进行性缩短是细胞衰老死亡的分子机制之一,正常情况下细胞随着分裂增殖的不断进行、端粒的不断缩短而衰老,当端粒缩短到一定程度时会诱导细胞进入凋亡程序。但突变的体细胞能通过偶然获得的端粒酶活性逃避凋亡,导致细胞具备无限分裂增殖能力,进入永生状态,并为其他基因损伤的积累提供机会,最终导致肿瘤进行性发展<sup>[5]</sup>。例如,端粒酶是促进胶质瘤发展的主要因素之一,可以用于恶性颅内肿瘤的早期诊断<sup>[6]</sup>。在大多数癌细胞系和肿瘤细胞中端粒酶均有高水平表达<sup>[7]</sup>,表明端粒酶的激活表达与细胞的无限增殖有密切关系。此外,端粒的缩短也与各种年龄相关的疾病有关,如阿尔兹海默病、心血管疾病、糖尿病等<sup>[8]</sup>。因此,探索端粒与肿瘤和其他年龄相关疾病发生的内在调控机制,对于阐明这些疾病发生发展的生物学机制十分重要。

### 2 端粒长度的测量方法

DNA 印迹法(Southern blot)是目前测量端粒长度的金标准<sup>[9]</sup>。但 DNA 印迹法测量端粒长度时,内切酶是一个关键因素,不同的内切酶会产生不同数量的亚端粒片段(subtelomeric fragments),因此得到的

端粒长度往往不只是端粒的实际长度,还包括亚端粒的长度<sup>[10]</sup>。荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization,FISH)通过细胞遗传学技术制备并捕获处于细胞分裂中期的染色体,再用荧光标记的特异性核苷酸探针与细胞内相应的端粒序列杂交,通过在荧光显微镜下观察荧光信号强度来定量检测端粒的长度,其优点是可以测量每一条染色体的端粒长度,但应用于大样本人群的检测目前还存在困难。实时定量 PCR(real-time quantitative PCR,qPCR)是应用最为广泛的一种检测端粒长度的方法,该方法通过用特异性引物将待测基因组的端粒序列与某个单拷贝基因序列同时进行竞争性扩增,通过端粒基因组内重复序列(TTAGGG)的拷贝数 T 与单拷贝基因序列拷贝数 S 的比值来相对定量不同个体的端粒长度。但这种方法测得的端粒长度只是相对比值(T/S)而不是绝对值,因此在进行不同中心之间的数据比较时存在困难<sup>[11]</sup>。最近,有学者提出利用全基因组测序结果计算端粒长度并取得了成功<sup>[12]</sup>。此外还有人采用拉曼分子的 DNA 探针与端粒和着丝粒杂交,通过探测拉曼散射的强弱来推断端粒长度<sup>[13]</sup>。总之,端粒长度检测方法日趋多样,研究者可根据实际需求选择最适合自己的检测方法。

### 3 端粒长度受到机体和外界环境多种因素的共同调控

家系研究和双生子研究表明,个体之间端粒长度的差异很大程度上受到遗传的影响,研究认为遗传能够解释 60%~80%的个体之间端粒长度的变异<sup>[14-16]</sup>。全基因组数量性状连锁分析进一步发现染色体 3p26.1、10q26.13、12q12.22 和 14q23.2 这些遗传区域可能参与端粒长度的生物调控<sup>[17-19]</sup>。端粒长度被认为是人类生物学老化的指标,而研究也证明随着年龄的增长端粒长度呈现缩短的趋势。除了年龄,不同性别之间的端粒长度也存在差异,研究发现女性的端粒长度较同年龄组男性更长<sup>[20]</sup>,其原因可能是后天发育过程中的雌激素增加了端粒酶活性。此外,男性可能具有更多的氧化损伤暴露,如吸烟、饮酒等,这些原因使得女性的端粒损耗比男性慢<sup>[21]</sup>。

端粒的长度还与很多环境、社会和心理因素密切相关。吸烟、肥胖、缺乏运动和不健康的生活方式都与端粒长度呈负相关<sup>[22-26]</sup>。其中吸烟和肥胖已经被证明是包括肿瘤在内的许多年龄相关疾病的重要危险因素,这两个因素均可以增加氧化应激损伤,加速 DNA 序列复制使端粒损耗率增加。进一步研究还

发现,被研究者改变生活方式,如坚持健康的膳食方案、适度的有氧运动、减压活动和社会心理支持等,能够显著延长个体外周血细胞的端粒长度<sup>[27]</sup>。

#### 4 端粒长度与肿瘤发病风险

端粒长度与细胞的增殖、衰老、永生等生物进程密切关系,以及其易于在外周血白细胞或口腔黏膜上皮脱落细胞等便于取材的生物样本中定量检测的特点,使得越来越多的研究者认为端粒长度能用于衰老以及肿瘤等年龄相关疾病发病风险预警和早期筛查。然而,究竟端粒长度过长还是过短是肿瘤发病的危险因素,目前在科学界还存在着争议。一种观点认为,在肿瘤细胞中,端粒酶活性的重新获得导致端粒异常延长,进而逃避了细胞程序性衰老的正常进程,使肿瘤细胞具备无限分裂增殖能力,进入永生状态,因此这种观点认为端粒长度过长与肿瘤的发病风险增加有关<sup>[28-30]</sup>。而另一种观点则完全相反,他们认为肿瘤细胞基因组由于端粒长度的缩短而导致染色体畸变和基因组不稳定发生的频率增加,而这些分子事件是肿瘤发生的重要标志<sup>[31]</sup>。因此这种观点认为端粒长度缩短与肿瘤的发病风险有关。近期,越来越多的研究证明端粒长度对于肿瘤发生来说是一把“双刃剑”,适中端粒长度的个体发生肿瘤的风险最低。对此,我们针对胃癌和食管癌进行了病例对照研究。结果发现胃癌、食管癌与端粒长度间呈 U 型关联。也就是说,过长或过短的端粒长度都会增加胃癌、食管癌的风险<sup>[32-33]</sup>。我们还进行了 1 项包含 51 篇文献,总共 23 379 个病例和 68 792 个对照的 Meta 分析(图 1),但最终研究结果认为缩短的端粒长度与全肿瘤风险的相关性不明显。其中也有部分研究显示肿瘤风险与端粒长度变短相关,主要包括头颈部肿瘤和消化道肿瘤。而我们并未发现端粒长度与其他肿瘤的发病风险之间存在关联,如皮肤癌、泌尿系统肿瘤、乳腺癌、肺癌和淋巴瘤<sup>[34]</sup>。

#### 5 端粒长度与肿瘤预后

端粒长度过短与肿瘤发生风险和年龄相关疾病有关,端粒长度可预测某些肿瘤和年龄相关疾病发生的风险<sup>[35]</sup>。但是,探索端粒长度和肿瘤预后关联的研究结果还存在争议。例如,最近一项研究结果认为,端粒短的结直肠癌患者总体生存和无复发生存都比端粒长者短<sup>[36]</sup>。但 Garcia-Aranda 等<sup>[37]</sup>进行的人群研究则发现,端粒长预示结直肠癌预后差。为此,有研究者进行了 Meta 分析,结果显示,端粒长度

可以作为预测慢性淋巴细胞白血病预后的独立生物因子,端粒越短,总的生存时间越短,肿瘤进展越快。与此同时,端粒短也可增加结直肠癌死亡风险和减少食管癌的总生存时间。但是,端粒长度和其他肿瘤预后间的关联还不明确。肿瘤的异质性、实验方法和分析策略的不同都会影响端粒长度和肿瘤预后的关联<sup>[38]</sup>。最近一项研究表明,端粒较短的结直肠癌患者预后较好,结直肠癌 M<sub>1</sub> 期患者的端粒较 M<sub>0</sub> 期患者长,并且有肿瘤组织免疫细胞高度浸润的患者外周血白细胞端粒更短。研究者推测,免疫系统不活跃的患者白细胞增殖弱,所以端粒消耗少。而免疫系统不活跃者肿瘤组织免疫细胞浸润低,最终导致肿瘤相关的免疫反应弱,预后更差<sup>[39]</sup>。然而仍需要设计合理、样本量大的前瞻性研究来印证这些发现。

#### 6 端粒长度与肿瘤发生发展之间的因果关联

目前的观察性研究只表明端粒长度和疾病风险间的统计学关联,但二者之间的因果联系仍存在争议。可能有以下 3 种联系:第一,因果联系(端粒长度是因、疾病是果),即端粒长度缩短将会导致疾病发病风险升高,通过干预手段防止或减缓端粒缩短将有效降低相关疾病的发病风险;第二,反向因果联系(疾病是因、端粒长度是果),即端粒长度改变是由于疾病或者相关治疗,这时,预防端粒缩短的干预方法对于降低疾病风险没有作用,但端粒长度仍可以作为预测疾病预后和治疗反应性的参考;第三,混杂因素的共同作用,即一些混杂因素(如年龄、生活方式等)缩短了端粒长度的同时增加了疾病风险,从而造成了端粒长度与疾病之间关联的假象。

孟德尔随机化可作为推断病因的解决方法。孟德尔随机化是以孟德尔独立分配定律为基础进行流行病学研究设计和数据分析,论证病因假说的一种方法。该方法利用已知的基因型-中间表型和基因型-疾病的关联证据推断或验证环境暴露因素是疾病危险因素的病因假说,能够避免传统观察性研究中混杂因素和反向因果联系对关联效应的干扰,模拟出暴露因素和疾病发生之间的真实关联<sup>[40]</sup>。因此,孟德尔随机化可用于鉴别人类基因组中影响端粒长度的遗传变异与疾病之间的关联,能够揭示端粒长度与疾病之间的因果关联。然而目前还没有研究者开展过端粒长度与疾病风险的孟德尔随机化研究。

#### 7 端粒长度相关遗传变异与肿瘤的发病风险

全基因组关联研究(genome wide association study,

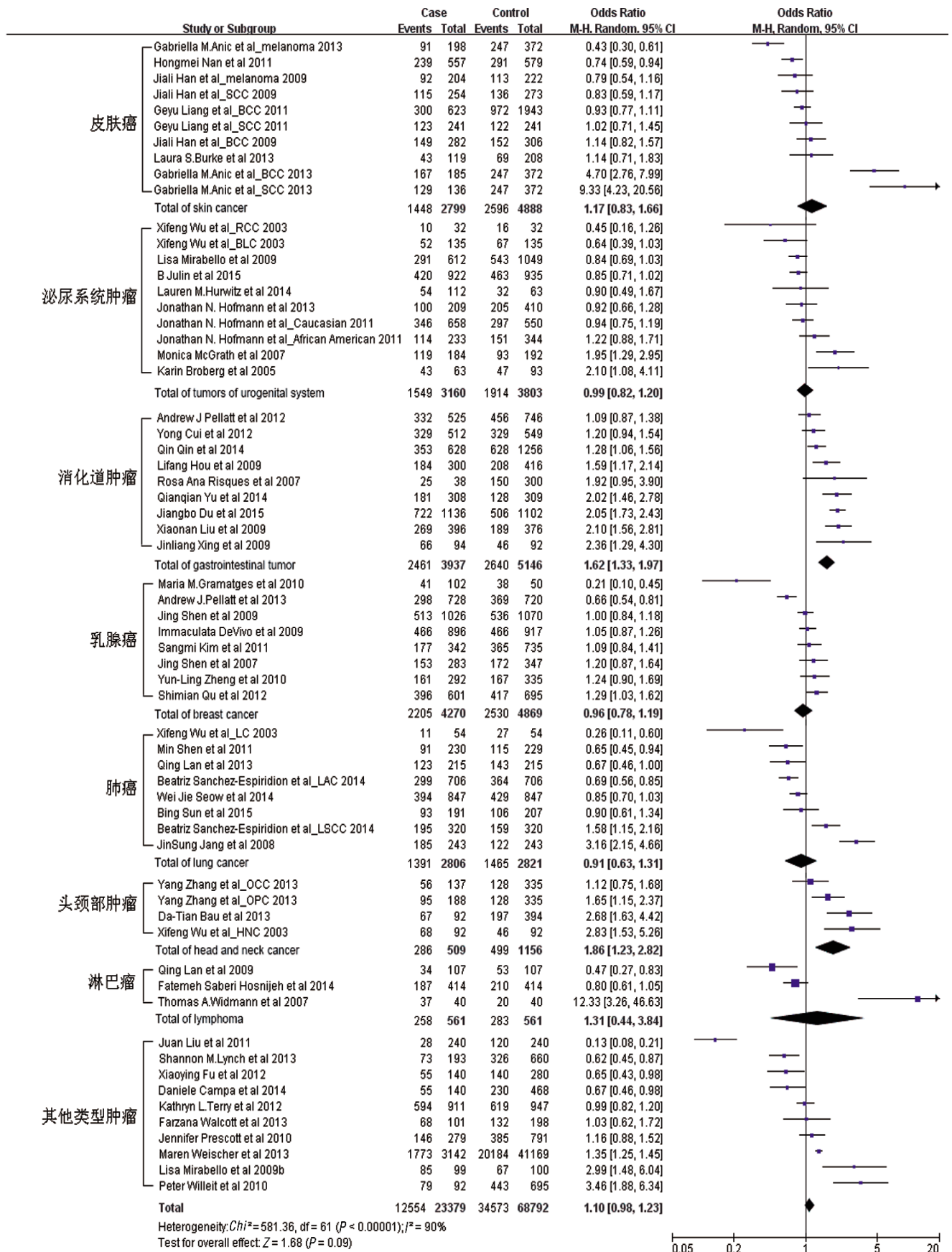


图 1 端粒长度与肿瘤发病风险相关联的 OR 值和 95% 可信区间

Figure 1 ORs and 95% CIs for cancer risk associated with telomere length(short vs. long)

GWAS)因其研究结果真实、可靠、重现性好,是迄今为止鉴定遗传标志物最高效的研究策略<sup>[41]</sup>。近年来,被大规模应用于端粒长度遗传机制研究,旨在发现影响端粒长度的基因区域和遗传变异位点。在过去几年里,相继有多篇 GWAS 研究和 GWAS-Meta 研究发表,报道了多个与欧美人群端粒长度相关的基因组区域和遗传变异位点<sup>[42-45]</sup>。这其中既包含已经被研究证明直接参与端粒生物学功能调控的基因的染色体区域<sup>[46-50]</sup>,如:3q26 (TERC)、4q32.2(NAF1)、5p15.33(TERT)、10q24.33(OBFC1)和 20q13.3(RTEL1)等,也包含 2p16.2(ACYP2)和 19p12(ZNF208)等还没有相关证据证明其参与端粒生物学调控基因的染色体区域。这些研究结果将为阐明影响个体端粒长度的遗传机制提供重要线索。

然而有趣的是,尽管大量研究表明端粒酶基因 TERT 上的遗传变异与端粒长度及多种肿瘤的发病风险相关<sup>[45,51]</sup>,但是这些遗传变异却并不同时与端粒长度和肿瘤风险都有关联。例如 Bojesen 等<sup>[45]</sup>在 103 991 例乳腺癌、39 774 例卵巢癌患者及正常对照中检测了 TERT 基因上 480 个 SNP 位点,并检测了其中 53 724 例的白细胞端粒长度,研究发现了多个与端粒长度和肿瘤风险相关的 SNP,然而位于 TERT 内含子上的 rs2242652 虽与乳腺癌、卵巢癌都有显著性关联,但其与端粒长度却并不存在关联。这说明遗传变异、端粒长度、肿瘤风险三者之间的相互作用远比人们预想的复杂,并非仅是遗传变异通过影响个体端粒长度进而影响了肿瘤的发病风险这一途径。

## 8 展 望

现如今已有大量研究表明端粒长度可以影响人类衰老以及肿瘤等疾病的发生发展,然而尽管端粒长度作为一种潜在的新型肿瘤标志物引起越来越多的研究者关注,但目前将其应用于肿瘤防治还面临许多挑战。首先,端粒长度检测技术复杂,尚不能应用于大样本人群的检测,且缺乏标准化的实验室操作,导致检测结果的重现性较差,难以进行横向比较;此外,由于端粒长度受到机体与外界环境多种因素的影响,如何在校正这些因素后分析端粒长度对疾病风险的独立效应还有待进一步探索。而根据孟德尔随机化的思想,探索人类基因组中的遗传变异与端粒长度及疾病风险之间的关系,将能够揭示端粒长度与疾病之间的因果联系。随着端粒检测技术的不断发展和完善,在今后的研究中应用大规模前

瞻性队列研究,对端粒长度及其遗传变异与肿瘤发病风险的关系进行深入探索,将得到更可靠的人群证据,从而能够更好地推动应用转化,为疾病预测以及个体化治疗提供重要依据。

## [参考文献]

- [1] Szostak JW, Blackburn EH. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors[J]. *Cell*, 1982, 29(1): 245-255
- [2] Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in tetrahymena extracts[J]. *Cell*, 1985, 43(2 Pt 1): 405-413
- [3] De Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(18): 2100-2110
- [4] Nitta E, Yamashita M, Hosokawa K, et al. Telomerase reverse transcriptase protects ATM-deficient hematopoietic stem cells from ROS-induced apoptosis through a telomere-independent mechanism[J]. *Blood*, 2011, 117(16): 4169-4180
- [5] Breslow RA, Shay JW, Gazdar AF, et al. Telomerase and early detection of cancer: a National Cancer Institute workshop[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(9): 618-623
- [6] 周明卫,傅震,张岩松,等. 颅内肿瘤端粒酶活性的表达及其意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2001, 21(1): 13-15
- [7] Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer[J]. *Science*, 1994, 266(5193): 2011-2015
- [8] Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related disease[J]. *Curr Aging Sci*, 2014, 7(3): 161-167
- [9] Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG, et al. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing[J]. *Nature*, 1990, 346(6287): 866-868
- [10] Saldanha SN, Andrews LG, Tollefsbol TO. Assessment of telomere length and factors that contribute to its stability[J]. *Eur J Biochem*, 2003, 270(3): 389-403
- [11] Horn T, Robertson BC, Gemmell NJ. The use of telomere length in ecology and evolutionary biology[J]. *Heredity (Edinb)*, 2010, 105(6): 497-506
- [12] Ding Z, Mangino M, Aviv A, et al. Estimating telomere length from whole genome sequence data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(9): e75
- [13] Zong S, Wang Z, Chen H, et al. Assessing telomere length using surface enhanced raman scattering[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6977
- [14] Njajou OT, Cawthon RM, Damcott CM, et al. Telomere length is paternally inherited and is associated with

- parental lifespan[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2007,104(29):12135-12139
- [15] Slagboom PE, Droog S, Boomsma DI. Genetic determination of telomere size in humans; a twin study of three age groups[J]. *Am J Hum Genet*,1994,55(5):876-882
- [16] Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2010,107(Suppl 1):1710-1717
- [17] Vasa-Nicotera M, Brouillette S, Mangino M, et al. Mapping of a major locus that determines telomere length in humans[J]. *Am J Hum Genet*,2005,76(1):147-151
- [18] Andrew T, Aviv A, Falchi M, et al. Mapping genetic loci that determine leukocyte telomere length in a large sample of unselected female sibling pairs[J]. *Am J Hum Genet*,2006,78(3):480-486
- [19] Mangino M, Brouillette S, Braund P, et al. A regulatory SNP of the BICD1 gene contributes to telomere length variation in humans[J]. *Hum Mol Genet*,2008,17(16):2518-2523
- [20] Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity [J]. *Hypertension*,2001,37(2 Pt 2):381-385
- [21] Misiti S, Nanni S, Fontemaggi G, et al. Induction of hTERT expression and telomerase activity by estrogens in human ovary epithelium cells[J]. *Mol Cell Biol*,2000,20(11):3764-3771
- [22] Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, et al. Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women [J]. *Am J Clin Nutr*,2010,91(5):1273-1280
- [23] Sun Q, Shi L, Prescott J, et al. Healthy lifestyle and leukocyte telomere length in U.S. women [J]. *PLoS One*,2012,7(5):e38374
- [24] Weischer M, Bojesen SE, Cawthon RM, et al. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2012,32(3):822-829
- [25] Njajou OT, Cawthon RM, Blackburn EH, et al. Shorter telomeres are associated with obesity and weight gain in the elderly [J]. *Int J Obes (Lond)*,2012,36(9):1176-1179
- [26] Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length [J]. *Arch Intern Med*,2008,168(2):154-158
- [27] Ornish D, Lin J, Chan JM, et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer; 5-year follow-up of a descriptive pilot study [J]. *Lancet Oncol*,2013,14(11):1112-1120
- [28] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next Generation [J]. *Cell*,2011,144(5):646-674
- [29] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer [J]. *Cell*,2000,100(1):57-70
- [30] Campisi J, Kim SH, Lim CS, et al. Cellular senescence, cancer and aging: the telomere connection [J]. *Exp Gerontol*,2001,36(10):1619-1637
- [31] Calado RT, Young NS. Telomere diseases [J]. *N Engl J Med*,2009,361(24):2353-2365
- [32] Du J, Zhu X, Xie C, et al. Telomere length, genetic variants and gastric cancer risk in a Chinese population [J]. *Carcinogenesis*,2015,36(9):963-970
- [33] Du J, Xue W, Ji Y, et al. U-shaped association between telomere length and esophageal squamous cell carcinoma risk: a case-control study in Chinese population [J]. *Front Med*,2015,9(4):478-486
- [34] Zhu X, Han W, Xue W, et al. The association between telomere length and cancer risk in population studies [J]. *Sci Rep*,2016,6:22243
- [35] Sanders JL, Newman AB. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? [J]. *Epidemiol Rev*,2013,35:112-131
- [36] Chen Y, Qu F, He X, et al. Short leukocyte telomere length predicts poor prognosis and indicates altered immune functions in colorectal cancer patients [J]. *Ann Oncol*,2014,25(4):869-876
- [37] Garcia-Aranda C, De Juan C, Diaz-Lopez A, et al. Correlations of telomere length, telomerase activity, and telomeric-repeat binding factor 1 expression in colorectal carcinoma [J]. *Cancer*,2006,106(3):541-551
- [38] Zhang C, Chen X, Li L, et al. The association between telomere length and cancer prognosis: evidence from a Meta-Analysis [J]. *PLoS One*,2015,10(7):e0133174
- [39] Svenson U, Öberg Å, Stenling R, et al. Telomere length in peripheral leukocytes is associated with immune cell tumor infiltration and prognosis in colorectal cancer patients [J]. *Tumour Biol*,2016[2016-05-06]. <http://links.springer.com/article/10.1007%2Fs13277-016-4987-0>. DOI:10.1007/s13277-016-4987-0
- [40] Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations [J]. *Int J Epidemiol*,2004,33(1):30-42
- [41] Fugger L, Mcvean G, Bell JL. Genome wide association studies and common disease--realizing clinical utility [J]. *N Engl J Med*,2012,367(25):2370-2371
- [42] Codd V, Nelson CP, Albrecht E, et al. Identification of

- seven loci affecting mean telomere length and their association with disease[J]. *Nat Genet*,2013,45(4):422-427, 427e1-2
- [43] Codd V, Mangino M, Van Der Harst P, et al. Common variants near TERC are associated with mean telomere length [J]. *Nat Genet*,2010,42(3):197-199
- [44] Levy D, Neuhausen SL, Hunt SC, et al. Genome-wide association identifies OBFC1 as a locus involved in human leukocyte telomere biology[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010,107(20):9293-9298
- [45] Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE, et al. Multiple Independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer[J]. *Nat Genet*,2013,45(4):371-384,384e1-2
- [46] Wang C, Meier UT. Architecture and assembly of mammalian H/ACA small nucleolar and telomerase ribonucleoproteins[J]. *EMBO J*,2004,23(8):1857-1867
- [47] Egan ED, Collins K. An enhanced H/ACA RNP assembly mechanism for human telomerase RNA[J]. *Mol Cell Biol*, 2012,32(13):2428-2439
- [48] Miyake Y, Nakamura M, Nabetani A, et al. RPA-like mammalian Ctc1-Stn1-Ten1 complex binds to single-stranded DNA and protects telomeres independently of the Pot1 pathway[J]. *Mol Cell*,2009,36(2):193-206
- [49] Ding H, Schertzer M, Wu X, et al. Regulation of murine telomere length by Rtel; an essential gene encoding a helicase-like protein[J]. *Cell*,2004,117(7):873-886
- [50] Barber LJ, Youds JL, Ward JD, et al. RTEL1 maintains genomic stability by suppressing homologous recombination [J]. *Cell*,2008,135(2):261-271
- [51] Kote-Jarai Z, Saunders EJ, Leongamornlert DA, et al. Fine-mapping identifies multiple prostate cancer risk loci at 5p15, one of which associates with TERT expression[J]. *Hum Mol Genet*,2013,22(12):2520-2528

[收稿日期] 2016-04-26

## 《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获首届 江苏省新闻出版政府奖

由中共江苏省委宣传部、江苏省新闻出版(版权)局、江苏省财政厅、江苏省人力资源和社会保障厅共同主办的首届江苏省新闻出版政府奖评选表彰结果公布,经评审委员会评审和评选工作领导小组审定,并经过严格的指标评定,《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获江苏省新闻出版政府奖报刊提名奖。该奖项中报刊奖期刊类 20 种,报刊提名奖期刊类 14 种。江苏省共有 441 种期刊出版,此次仅有 34 种期刊获此殊荣。