

VDR 基因多态性与结直肠癌发病风险的相关性

华宏军 郭茂东

摘要 目的 研究维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因多态性与结直肠癌的发病风险之间的相关性。方法 随机选择 2013 年 5 月 ~ 2016 年 8 月笔者医院收治的 350 例结直肠癌患者作为研究组,另招募 350 例笔者医院门诊处健康的体检者作为对照组。抽取所有受试者外周血后抽提基因组 DNA,选择 29 个 VDR 单核苷酸多态性 (SNPs) 进行基因分型,并测量血浆维生素 D 浓度。采用 Logistic 回归模型评估结直肠癌的优势比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI)。结果 rs2254210、rs1540339、rs2107301、rs11168267、rs11574113、rs731236、rs3847987 和 rs11574143 等 8 个 VDR 的 SNP 与结肠直肠癌的风险相关 ($P < 0.05$)。在血浆维生素 D 浓度较高的人中 rs11574113、rs3847987 和 rs11574143 这 3 个 SNP 位点与结肠直肠癌的风险相关性更显著。rs7968585 位点不同血浆维生素 D 水平下各位点的基因型患者的比例间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 维生素 D 受体基因多态性与结直肠癌发病风险具有一定相关性,开展维生素 D 基因多态性检测对于预测结直肠癌的发生并指导临床用药具有一定的意义。

关键词 维生素 D 受体单核苷酸多态性 结直肠癌 维生素 D

中图分类号 R735

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.036

Relationship Between Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Colorectal Cancer. Hua Hongjun, Guo Maodong. The Central Hospital of Jinhua City, Zhejiang 321000, China

Abstract Objective To study the correlation between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and the risk of colorectal cancer. **Methods** Three hundred and fifty patients with colorectal cancer treated in our hospital from May 2013 to August 2016 were randomly selected as the study group, and 350 healthy subjects were recruited in this study. The genomic DNA was extracted from peripheral blood of all subjects. Twenty - nine VDR single nucleotide polymorphisms (SNPs) were selected and genotyped, and the plasma vitamin D concentration was measured. Logistic regression model was used to evaluate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of colorectal cancer. **Results** Rs2254210, rs1540339, rs2107301, rs11168267, rs11574113, rs731236, rs3847987 and rs11574143 VDR SNPs were associated with the risk of colorectal cancer ($P < 0.05$), and the risk of colorectal cancer was significantly higher than that of colorectal cancer ($P < 0.05$). The SNPs of rs11574113, rs3847987 and rs11574143 were more correlated with the risk of colorectal cancer in people with higher plasma vitamin D concentrations. There was a significant difference in the proportion of patients with genotype at different levels of plasma vitamin D in the rs7968585 locus ($P < 0.05$). **Conclusion** The polymorphism of vitamin D receptor gene has a certain correlation with the risk of colorectal cancer, and the detection of vitamin D gene polymorphism has a certain significance for predicting the occurrence of colorectal cancer and guiding clinical medicine.

Key words Vitamin D receptor; Single nucleotide polymorphism; Colorectal cancer; Vitamin D

研究显示在低水平紫外线辐射的地区,结肠癌患者的病死率较高,其中维生素 D 在结肠直肠癌的发生过程中所起的作用成为研究的热点之一^[1-3]。机体中的维生素 D 主要来源于紫外线辐射后皮肤的内源性合成,也有少部分来源于膳食。这些维生素 D 在肝脏中转化为 25 - 羟基维生素 D [25(OH)D],在肾脏和其他组织中羟基化为 1,25 - 二羟基维生素 D [1,25(OH)₂D] 的生物活性形式^[4]。研究显示,1,25

(OH)₂D 具有抗癌作用,包括调节细胞增殖和分化,诱导凋亡和抑制血管生成^[5]。尽管膳食维生素 D 摄入和结肠直肠癌的发生并无显著相关性,但有研究显示 25(OH)D 与结肠直肠癌的发生呈显著负相关^[6]。维生素 D 的细胞效应由 1,25(OH)₂D 与维生素 D 受体 (VDR) 介导,维生素 D 受体 (VDR) 是调节基因转录的核受体超家族的成员,包括原癌基因和抑癌基因^[7]。VDR 在正常组织和恶性结直肠癌组织中均有表达^[8]。VDR 基因多态性不仅影响 VDR 的功能和表达水平,同时也能导致不同个体之间维生素 D 水平的差异^[7]。本研究采用综合标签 SNP 方法研究

VDR 基因多态性与结肠直肠癌风险之间的关联。

资料与方法

1. 一般资料:随机选择 2013 年 5 月~2016 年 8 月笔者医院收治的 350 例结直肠癌患者作为研究组,另招募 350 例笔者医院门诊处健康的体检者作为对照组。结直肠癌的诊断参考《中国结直肠癌诊疗规范(2015 年版)》^[9]。排除标准:感染性疾病患者;内分泌失调患者;有严重的心脑血管疾病的患者;有自身免疫性疾病的患者;不明病因的患者;非腺癌的患者。本次研究初期共选择 361 例结直肠癌患者,初筛后仅剩 350 例结直肠癌患者符合,其中结肠癌 212 例,直肠癌 138 例。所有受试者均签署了知情同意书,本研究通过了笔者医院医学伦理委员会的批准。

2. 方法:用 EDTA 抗凝管采集所有受试者手术前清晨空腹肘静脉血约 5ml,其中 2ml 寄送苏州旷远生物分子技术有限公司进行基因分型检测,另外对剩余的全血采用 4℃、1000×g 离心 20min 方法分离血清,并使用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测所有受试者血清维生素 D 水平。收集所有受试者的基线资料,包括年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、体育运动的频率、家族结直肠癌史、饮食中钙摄入量、维生素 D 的摄入量。为了选择 VDR 基因中的标签 SNP,本课题组参考了国际 HapMap 项目数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/>),从 82 个候选 SNP 进行筛选,标准为最小等位基因频率<10%的和成对 $r^2 > 0.90$,最终选择了 VDR 基因的 29 个标签 SNPs,其中 4 个 SNP 已经有相关文献报道过(FokI、TaqI、ApaI、Cdx2)^[10]。

另外,笔者还在 GC 基因中纳入两个常见的 SNP 位点,分别是 rs7041 和 rs4588。分析 VDR 和 GC 基因多态性分别与结直肠癌风险和血浆维生素 D 浓度之间的相关性。检测所有受试者血浆维生素 D 的浓度水平,其中研究组为 25.14(19.15~31.14)ng/ml;对照组为 25.14(19.25~31.21)ng/ml,因此本研究中规定血浆维生素 D 浓度 ≥ 25.14 ng/ml 表示高浓度,血浆维生素 D 浓度 < 25.14 ng/ml 表示低浓度。

3. 统计学方法:本研究采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析,计量资料的表示方法为均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$),组间统计学分析采用 t 检验,不符合正太分布用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料的表示方法为 $[n(\%)]$,组间统计学分析采用 χ^2 检验。使用 Pearson 双侧 χ^2 检验评估 Hardy-Weinberg 平衡, $P > 0.05$ 表示符合 Hardy-Weinberg 平衡。采用 Bonferroni 方法对 Hardy-Weinberg 平衡 P 值的进行多重校正,并将 0.002(0.05/29 SNPs)的校正阈值视为显著。采用 Logistic 回归模型用于评估 VDR 和 GC SNP 与结肠直肠癌风险相关的优势比(OR)和 95% 置信区间(CI),根据患者的一般基线资料调整回归模型。通过具有 1 个自由度的似然比检验来评估 VDR 和 GC 多态性与血浆维生素 D 相关性的改变,由 Conneely 等^[11]开发的“多重相关测试 P 值”(P_{ACT})方法进行了多重比较的校正,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线资料比较:两组受试者基线资料之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1 研究组和对照组基线资料比较($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

项目	对照组($n=350$)	研究组($n=350$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	56.75 $\pm$ 7.61	56.67 $\pm$ 7.55	0.140	0.889
BMI(kg/m ²)	23.77 $\pm$ 3.71	23.81 $\pm$ 3.84	0.140	0.889
钙摄入量(mg/d)	391.12 $\pm$ 39.55	398.54 $\pm$ 42.15	0.511	0.609
维生素 D 摄入量(μ g/d)	5.01 $\pm$ 0.88	4.98 $\pm$ 0.75	0.485	0.628
血浆维生素 D(ng/ml)	25.14(19.25~31.21)	25.14(19.15~31.14)	0.184	0.832
性别(男/女)	181/169	179/171	0.023	0.880
吸烟史	137(39.14)	153(43.71)	1.507	0.220
饮酒史	168(48.00)	165(47.14)	0.052	0.820
体力活动(≥ 1 次/周)	65(18.57)	75(21.43)	0.893	0.345
家族结肠直肠癌史	6(1.71)	8(2.29)	0.292	0.589

2. VDR 和 GC 基因多态性与结肠直肠癌风险的相关性:以研究组和对照组所有受试者为研究对象,分析结果显示,所有 VDR 基因的 SNP 位点的基因型

频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$)。所包含的 SNP 的次要等位基因频率范围为 0.13(rs731236、rs10875692)~0.49(rs7299460、rs2239186、rs2283342)。

检测结果显示, VDR 基因的 8 个 SNP 位点, 即 rs2254210、rs1540339、rs2107301、rs11168267、rs11574113、rs731236、rs3847987 和 rs11574143(后 5 个位于 3'区域)与结肠直肠癌的风险相关($P < 0.05$)。然而, 在经过

调整矫正后, 这些相关性差异均无统计学意义($P > 0.05$)。其他 VDR 基因或 GC 基因的 SNP 位点, 包括 rs11568820、rs2228570 和 rs7975232 也与结肠直肠癌风险无关($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 VDR 和 GC 基因多态性与结肠直肠癌风险的相关性

基因	位点	位置	等位基因	MAF	P_{HWE}	OR(95% CI)	P	P_e
VDR	rs4237856	48338050	A/C	0.24	0.38	0.97 (0.74 ~ 1.31)	0.95	1.00
VDR	rs4073729	48337069	G/A	0.23	0.06	1.07(0.77 ~ 1.41)	0.73	1.00
VDR	rs7970314	48308174	G/A	0.5	0.84	1.05 (0.72 ~ 1.34)	0.81	1.00
VDR	rs11568820	48302545	C/T	0.41	0.66	1.00 (0.74 ~ 1.27)	0.95	1.00
VDR	rs7299460	48296268	T/C	0.49	0.77	1.04 (0.73 ~ 1.35)	0.86	1.00
VDR	rs7136534	48294626	C/T	0.35	0.82	1.05 (0.75 ~ 1.38)	0.71	1.00
VDR	rs10875695	48293037	C/A	0.39	0.62	1.04 (0.74 ~ 1.35)	0.94	1.00
VDR	rs4334089	48286015	G/A	0.42	0.92	1.04 (0.82 ~ 1.45)	0.54	1.00
VDR	rs4760648	48280665	C/T	0.48	0.97	1.13 (0.85 ~ 1.45)	0.51	1.00
VDR	rs2853564	48278487	A/G	0.33	0.96	1.25 (0.97 ~ 1.64)	0.09	0.75
VDR	rs223813	48277713	C/T	0.22	0.04	0.83(0.63 ~ 1.10)	0.15	0.89
VDR	rs2254210	48273714	G/A	0.28	0.95	1.35 (1.04 ~ 1.77)	0.04	0.56
VDR	rs2228570	48272895	G/A	0.41	0.69	1.12 (0.85 ~ 1.47)	0.51	1.00
VDR	rs2239186	48269410	A/G	0.49	0.89	0.85 (0.64 ~ 1.22)	0.47	1.00
VDR	rs2189480	48263828	T/G	0.41	0.82	1.27 (0.93 ~ 1.67)	0.12	0.85
VDR	rs2239179	48257766	T/C	0.26	0.88	1.23 (0.92 ~ 1.59)	0.17	0.93
VDR	rs1540339	48257326	T/C	0.29	0.79	1.33 (1.02 ~ 1.74)	0.04	0.56
VDR	rs2283342	48255859	G/A	0.49	0.25	1.06 (0.78 ~ 1.41)	0.84	1.00
VDR	rs2107301	48255570	A/G	0.31	0.59	1.33 (1.01 ~ 1.71)	0.04	0.57
VDR	rs2239182	48255411	T/C	0.25	0.78	1.27 (0.98 ~ 1.65)	0.11	0.75
VDR	rs11168267	48251542	G/A	0.22	0.14	0.76 (0.57 ~ 0.97)	0.04	0.55
VDR	rs10875692	48239130	C/T	0.13	0.17	1.23 (0.91 ~ 1.67)	0.25	0.97
VDR	rs11574113	48238900	G/C	0.22	0.81	0.69 (0.53 ~ 0.91)	0.02	0.14
VDR	rs7975232	48238837	C/A	0.33	0.87	0.85(0.66 ~ 1.10)	0.19	0.93
VDR	rs731236	48238757	A/G	0.13	0.58	1.37 (1.01 ~ 1.85)	0.04	0.57
VDR	rs3847987	48238068	C/A	0.21	0.78	0.72 (0.54 ~ 0.95)	0.02	0.25
VDR	rs11574143	48234917	C/T	0.21	0.22	0.71 (0.53 ~ 0.95)	0.02	0.27
VDR	rs7968585	48232093	C/T	0.31	0.23	0.87 (0.68 ~ 1.13)	0.24	0.96
VDR	rs12721364	48231430	A/G	0.45	0.83	0.95 (0.73 ~ 1.24)	0.71	1.00
GC	rs4588	72618323	G/T	0.26	0.98	1.02 (0.79 ~ 1.32)	0.86	1.00
GC	rs7041	72618334	A/C	0.28	0.06	0.97 (0.74 ~ 1.27)	0.83	1.00

3. VDR 和 GC 基因多态性与血浆维生素 D 浓度和结肠直肠癌风险的关系:以研究组和对照组所有受试者为研究对象,分析结果显示,rs7968585 位点 CC 基因型的 OR 值(95% CI)为 1.26 (0.87 ~ 1.96),TC + TT 基因型的 OR 值(95% CI)为 0.83(0.55 ~ 1.26)。经过矫正后,rs7968585 位点不同血浆维生素 D 水平下各位点的基因型患者的比例之间的差异有统计学意义($P < 0.05$),其他位点不同血浆维生素 D 水平下各位点的基因型患者的比例间的差异有统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

讨 论

本研究结果显示,8 个 VDR 的 SNP(其中 5 个位于 3'区域)与结肠直肠癌的风险相关,其中 rs11574113、rs3847987 和 rs11574143 这 3 个 SNP 位点在高血浆维生素 D 水平体内与结直肠癌的风险相关性显著,尽管这 3 个之间相互作用效应不具有统计学意义($P > 0.05$),但是当这 3 个 SNP 的等位基因携带者具有较高的维生素 D 浓度时,结直肠癌的风险显著降低。由此可知,位于 3'区域 的 rs11574113、rs3847987 和 rs11574143 这 3 个 SNP 位点均与结直肠癌风险相关。

表3 血浆维生素D浓度下VDR和GC基因多态性与结直肠癌风险的关系

基因位点	基因型	低 (<25.14ng/ml)		高 (≥25.14ng/ml)		P ^Δ
		例数 [▲]	OR (95% CI) *	例数 [▲]	OR (95% CI) *	
rs4237856	AA	103/105	1.00 (Ref.)	106/104	1.00 (0.65 ~ 1.51)	0.71
	CA + CC	72/69	1.05 (0.73 ~ 1.54)	69/72	0.94 (0.63 ~ 1.45)	
rs4073729	GG	110/113	1.00 (Ref.)	104/109	0.94 (0.65 ~ 1.42)	0.72
	GA + AA	65/61	1.02 (0.65 ~ 1.49)	71/67	1.07 (0.66 ~ 1.68)	
rs7970314	AA	44/46	1.00 (Ref.)	47/48	0.98 (0.55 ~ 1.71)	0.91
	GA + GG	131/128	1.05 (0.66 ~ 1.62)	128/128	1.01 (0.61 ~ 1.62)	
rs11568820	CC	67/66	1.00 (Ref.)	66/68	0.93 (0.57 ~ 1.45)	0.75
	TC + TT	108/108	0.95 (0.64 ~ 1.43)	109/108	0.97 (0.64 ~ 1.51)	
rs7299460	TT	41/45	1.00 (Ref.)	47/46	1.07 (0.63 ~ 1.85)	0.73
	TC + CC	134/130	1.12 (0.72 ~ 1.69)	128/129	1.04 (0.65 ~ 1.66)	
rs7136534	CC	76/78	1.00 (Ref.)	76/78	0.97 (0.63 ~ 1.51)	1.00
	TC + TT	99/96	1.06 (0.75 ~ 1.54)	99/98	1.02 (0.67 ~ 1.55)	
rs10875695	CC	69/71	1.00 (Ref.)	70/70	0.97 (0.63 ~ 1.56)	0.93
	CA + AA	106/104	1.04 (0.71 ~ 1.50)	105/105	0.96 (0.65 ~ 1.51)	
rs4334089	GG	63/68	1.00 (Ref.)	65/67	1.01 (0.65 ~ 1.61)	0.85
	GA + AA	112/107	1.12 (0.74 ~ 1.65)	110/108	1.06 (0.65 ~ 1.64)	
rs4760648	CC	49/51	1.00 (Ref.)	44/49	0.89 (0.53 ~ 1.55)	0.76
	TC + TT	126/123	1.07 (0.73 ~ 1.61)	131/127	1.06 (0.69 ~ 1.63)	
rs2853564	AA	81/87	1.00 (Ref.)	69/80	0.85 (0.54 ~ 1.37)	0.45
	GA + GG	94/88	1.18 (0.82 ~ 1.69)	106/95	1.25 (0.82 ~ 1.91)	
rs2238136	CC	114/104	1.00 (Ref.)	123/114	0.95 (0.64 ~ 1.44)	0.92
	TC + TT	61/71	0.84 (0.58 ~ 1.24)	52/61	0.75 (0.51 ~ 1.23)	
rs2254210	GG	87/99	1.00 (Ref.)	83/92	1.03 (0.68 ~ 1.57)	0.85
	GA + AA	88/76	1.38 (0.95 ~ 1.97)	92/83	1.33 (0.85 ~ 2.06)	
rs2228570	GG	65/68	1.00 (Ref.)	64/67	0.97 (0.61 ~ 1.56)	0.94
	GA + AA	110/106	1.10 (0.77 ~ 1.61)	111/109	1.06 (0.71 ~ 1.63)	
rs2239186	AA	46/47	1.00 (Ref.)	56/50	1.05 (0.61 ~ 1.86)	0.63
	GA + GG	129/128	0.95 (0.65 ~ 1.48)	119/125	0.87 (0.55 ~ 1.41)	
rs2189480	TT	61/76	1.00 (Ref.)	57/60	1.13 (0.65 ~ 1.82)	0.35
	TG + GG	114/99	1.41 (0.95 ~ 2.06)	118/115	1.25 (0.83 ~ 1.85)	
rs2239179	TT	97/106	1.00 (Ref.)	93/99	0.96 (0.64 ~ 1.47)	0.84
	TC + CC	78/69	1.26 (0.88 ~ 1.81)	82/76	1.18 (0.74 ~ 1.77)	
rs1540339	TT	83/97	1.00 (Ref.)	87/91	1.07 (0.72 ~ 1.62)	0.44
	TC + CC	92/78	1.45 (1.02 ~ 2.08)	88/84	1.27 (0.83 ~ 1.92)	
rs2283342	GG	44/55	1.00 (Ref.)	51/41	1.44 (0.84 ~ 2.46)	0.09
	GA + AA	131/120	1.36 (0.84 ~ 2.02)	124/134	1.13 (0.71 ~ 1.78)	
rs2107301	AA	80/93	1.00 (Ref.)	83/89	1.05 (0.63 ~ 1.54)	0.65
	GA + GG	95/82	1.37 (0.96 ~ 1.97)	92/86	1.26 (0.84 ~ 1.93)	
rs2239182	TT	98/107	1.00 (Ref.)	91/102	0.97 (0.65 ~ 1.45)	0.96
	TC + CC	77/68	1.23 (0.85 ~ 1.77)	84/73	1.21 (0.81 ~ 1.83)	
rs11168267	GG	125/120	1.00 (Ref.)	134/118	1.09 (0.75 ~ 1.58)	0.24
	GA + AA	50/55	0.86 (0.57 ~ 1.30)	41/57	0.68 (0.43 ~ 1.08)	
rs10875692	CC	135/135	1.00 (Ref.)	135/142	0.94 (0.66 ~ 1.34)	0.43
	TC + TT	40/39	1.06 (0.71 ~ 1.65)	40/34	1.27 (0.78 ~ 2.07)	
rs11574113	CC	122/113	1.00 (Ref.)	132/113	1.11 (0.76 ~ 1.58)	0.25
	GC + GG	53/62	0.77 (0.52 ~ 1.15)	43/62	0.63 (0.41 ~ 0.98)	
rs7975232	CC	84/87	1.00 (Ref.)	96/78	1.25 (0.82 ~ 1.89)	0.07
	CA + AA	91/87	1.05 (0.72 ~ 1.51)	79/98	0.83 (0.54 ~ 1.25)	
rs731236	AA	129/144	1.00 (Ref.)	131/134	1.06 (0.76 ~ 1.52)	0.18
	GA + GG	46/31	1.67 (1.12 ~ 2.58)	44/41	1.18 (0.74 ~ 1.88)	
rs3847987	CC	122/115	1.00 (Ref.)	132/113	1.13 (0.77 ~ 1.64)	0.18
	CA + AA	53/59	0.82 (0.55 ~ 1.23)	43/63	0.65 (0.41 ~ 1.02)	

续表 3

基因位点	基因型	低 (<25. 14ng/ml)		高 (≥25. 14ng/ml)		P [△]
		例数 [▲]	OR (95% CI) *	例数 [▲]	OR (95% CI) *	
rs11574143	CC	125/120	1.00 (Ref.)	138/116	1.15 (0.75 ~ 1.62)	0.08
	TC + TT	50/55	0.85 (0.57 ~ 1.31)	37/59	0.62 (0.34 ~ 0.92)	
rs7968585	CC	86/93	1.00 (Ref.)	102/81	1.26 (0.87 ~ 1.96)	0.02
	TC + TT	89/82	1.16 (0.77 ~ 1.67)	73/94	0.83 (0.55 ~ 1.26)	
rs12721364	AA	57/57	1.00 (Ref.)	63/58	1.04 (0.63 ~ 1.69)	0.75
	GA + GG	118/118	0.97 (0.65 ~ 1.51)	112/117	0.94 (0.61 ~ 1.46)	
rs4588	GG	90/90	1.00 (Ref.)	106/109	0.96 (0.65 ~ 1.45)	0.87
	TG + TT	85/84	1.02 (0.67 ~ 1.47)	69/67	1.00 (0.64 ~ 1.56)	
rs7041	AA	99/105	1.00 (Ref.)	94/84	1.15 (0.76 ~ 1.75)	0.26
	CA + CC	76/70	1.16 (0.80 ~ 1.65)	81/91	0.93 (0.63 ~ 1.41)	

* 根据年龄、性别、吸烟、饮酒、体力活动、BMI 和结直肠癌家族史进行调整校正;▲ 研究组/对照组;△ 未经多重比较调整校正,除了与 rs7968585 相关联的一个模型的值外,所有模型的 P 值均为 1.00;Ref. 参考

有研究者在对 749 例前列腺癌病患者和 781 例对照者的维生素 D 及其受体基因进行综合分析后发现,3'区域内的 VDR 标签 SNP 与低维生素 D 水平的男性患者的前列腺癌风险呈正相关性,且 rs11574143 突变位点与低维生素 D 水平的男性患者的前列腺癌风险的相关性显著^[12]。另有研究显示,VDR 的 rs7968585 突变位点与低维生素 D 水平导致的临床结局相关^[13]。由于临床结局的不同以及维生素 D 缺乏症等参数之间存在差异,本研究无法与前面这两项研究直接比较,但这些发现仍可以说明 VDR 的 3'区与维生素 D 相互作用的 SNP 位点可能与癌症的风险相关^[14]。目前 VDR 基因的 3'区域 SNPs 之间相互作用效应的潜在生物学基础尚不清楚。有研究对 3'非翻译区 (UTR) 中与 poly (A) 微卫星重复有关的序列进行了研究,结果显示其长度可能决定了 mRNA 的稳定性,从而影响 VDR 在细胞内水平^[15]。VDR 表达水平的提高可能会促进维生素 D 的分泌,这点可以解释为何在维生素 D 水平较高的人中存在 SNP。然而,本研究中相关的 SNP 是直接影响 mRNA 稳定性和 VDR 表达还是仅通过与 Poly (A) 微卫星序列或 3'端的一些其他功能多态性位点的强连锁不平衡来影响结直肠癌的发生并不清楚。因此,需要对 3'UTR 中 SNP 与 VDR 表达的相关性进行研究。

研究显示,rs1544410 多态性与结直肠癌风险降低相关,与 bb 基因型相比,BB 基因型的总体风险 OR 值为 0.89 (95% CI:0.81 ~ 0.98)^[16]。也有研究显示 rs731236 与结肠直肠癌无关^[17]。但美国的一项研究结果显示,该位点 tt 基因型与结肠癌风险降低有关 (OR = 0.6, 95% CI:0.4 ~ 1.0)^[18]。本研究结果显示,两种 GC 基因的 SNP 与结肠直肠癌的风险无关。

尽管 GC 中的标签 SNP (包括变体 rs7041) 与 25 (OH) D 浓度有关,但这些 SNP 与结肠直肠癌的风险无关,GC 基因的 rs4588 位点突变与结直肠癌无关^[19,20]。但也有研究显示,次要等位基因的纯合携带者患结直肠癌的风险显著增加。另外,在一项关于结肠癌的病例对照研究中,研究者并未发现 GC 中标签 SNP 与结肠直肠癌风险具有相关性,也没有证据表明增加钙或维生素 D 的摄入量影响结直肠癌的风险。

本研究的主要优势是使用综合标签 SNP 的方法来选择 VDR 基因的常见突变体。使用标签 SNP 方法相比传统 SNP 选择方法而言遗传覆盖率更高,统计能力更强。本研究中纳入所选基因的上游和下游的 10kb 区域的多个 SNP,这样可以提高遗传覆盖率。所有基线协变量的信息均在确诊之前收集,大大降低了信息偏倚的情况。所选患者均为腺癌且得到了分子病理学证实。另外,本研究中检测血清维生素 D 的水平可以更好地反映循环中的饮食和内源形成的维生素 D,比单独的膳食维生素 D 测量更准确。然而,其他维生素 D 途径相关基因 (例如 CYP27A1、CYP2R1、CYP27B1、CYP24A1、RXRA) 的变异也可能与结直肠癌的风险相关,但本研究无法评估这些变异与结直肠癌的风险。血浆维生素 D 浓度仅被测量 1 次,因此是否能够代表维生素 D 浓度的长期变化还缺乏有效实验数据证实。然而,有研究结果表明,间隔几年来测定维生素 D 浓度具有很好的一致性,基于该研究的结果,本研究仅选择 1 次维生素 D 的测量值。另外,本研究样本量也较小,对于某些 SNP 与结直肠癌之间的相关性还不足以得出比较客观的结论。

综上所述,维生素 D 受体基因多态性与结直肠癌发病风险具有一定相关性,但是进一步地了解其相

关性需要较大的样本量和对其他维生素 D 途径基因进行研究。

参考文献

- Patwardhan VG, Mughal ZM, Padidela R, *et al.* Randomized control trial assessing impact of increased sunlight exposure versus vitamin D supplementation on lipid profile in Indian vitamin D deficient men [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(3):393–398
- 马卫宁, 洪建国. 维生素 D 与胃肠道疾病[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(12):160–162
- Feldman D, Krishnan AV, Swami S, *et al.* The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(5):342–357
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(9):684–700
- Vaughanshaw PG, O'Sullivan F, Farrington S M, *et al.* The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25 – hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta – analysis[J]. *Bri J Cancer*, 2017, 116(8):1092–1098
- Jungeun L. Circulating levels of vitamin D, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal adenoma: a meta – analysis[J]. *Nut Res Prac*, 2011, 5(5):464
- Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, *et al.* Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms[J]. *Gene*, 2004, 338(2):143–147
- Al – Azhri J, Zhang Y, Bshara W, *et al.* Tumor expression of vitamin D receptor and breast cancer histopathological characteristics and prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1):97–102
- 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(10):783–799
- Budhathoki S, Yamaji T, Iwasaki M, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphism and the risk of colorectal cancer: a nested case – control

study[J]. *PLOS One*, 2016, 11(10):e0164648

- Conneely KN, Boehnke M. So many correlated tests, so little time! rapid adjustment of P values for multiple correlated tests[J]. *Am J Human Genet*, 2007, 81(6):1158–1168
- Ahn JY, Albanes D, Berndt SI, *et al.* Vitamin D – related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(5):769–776
- Levin GP, Robinson – Cohen C, de Boer IH, *et al.* Genetic variants and associations of 25 – hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes[J]. *JAMA*, 2012,308(18):1898–1905
- 刘英, 芮红兵. 多发性骨髓瘤患者维生素 D 受体基因的突变类型[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(2):121–126
- Mccullough ML, Mayo B TL. Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer[J]. *An Rev Nutr*, 2009, 29(1):111–132
- Touvier M, Chan DS, Lau R, *et al.* Meta – analyses of vitamin D intake, 25 – hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011,20(5):1003–1016
- Hughes DJ, Hlavatá I, Soucek P, *et al.* Variation in the vitamin D receptor gene is not associated with risk of colorectal cancer in the Czech Republic[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2011, 42(3):149–154
- Slatter ML, Yakumo K, Hoffman M, *et al.* Variants of the VDR gene and risk of colon cancer (United States)[J]. *Cancer Causes Control*, 2001,12(4):359–364
- Hibler EA, Hu C, Jurutka P W, *et al.* Polymorphic variation in the gc and casr genes and associations with vitamin d metabolite concentration and metachronous colorectal neoplasia[J]. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev*, 2012, 21(2):368–372
- Mahmoudi T, Karimi K, Arkani M, *et al.* Lack of associations between Vitamin D metabolism – related gene variants and risk of colorectal cancer[J]. *Asian Pac Jo Cancer*, 2014, 15(2):957–961
(收稿日期:2017–07–16)
(修回日期:2017–09–06)

(接第 156 页)

- Bahinipati J, Mohapatra PC. Ischemia modified albumin as a marker of oxidative stress in normal pregnancy[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(9):BC15–BC17
- Ellidag HY, Eren E, Yilmaz N *et al.* Oxidative stress and ischemia – modified albumin in chronic ischemic heart failure[J]. *Redox Rep*, 2014, 19(3):118–123
- Luo Y, Wang C, Jiang T, *et al.* Interference – free determination of ischemia – modified albumin using quantum dot coupled X – ray fluorescence spectroscopy[J]. *Biosens Bioelectron*, 2014, 51:136–142
- Cakir M, Karahan SC, Mentese A, *et al.* Ischemia – modified albumin levels in children with chronic liver disease[J]. *Gut Liver*, 2012, 6(1):92–97
- Dawie J, Chawla R, Worku Y, *et al.* Diagnosis of ischemic heart disease using CK – MB, troponin – I and ischemia modified albumin[J]. *Ethiopian Med J*, 2011, 49(1):25–33
- Charpentier S, Ducasse JL, Cournot M, *et al.* Clinical assessment of ischemia – modified albumin and heart fatty acid – binding protein in the early diagnosis of non – ST – elevation acute coronary syndrome in

the emergency department[J]. *Academic Emerg Med*, 2010, 17(1):27–35

- Liyan C, Jie Z, Xiaozhou H. Prognostic value of combination of heart – type fatty acid – binding protein and ischemia – modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values[J]. *J Clin Lab Anal*, 2009, 23(1):14–18
- Herisson F, Delaroche O, Auffray – Calvier E, *et al.* Ischemia – modified albumin and heart fatty acid – binding protein: could early ischemic cardiac biomarkers be used in acute stroke management? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010, 19(4):279–282
- Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia – modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome[J]. *Am J Emerg Med*, 2010, 28(2):170–176
- 陈啸洪, 张佩红, 李华, 等. 慢性持续期哮喘患儿心肌酶谱变化的临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(1):126–128
- 丛珊, 白东, 张艳, 等. 纤维支气管镜肺泡灌洗治疗小儿难治性肺炎的效果评价[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(9):131–134
(收稿日期:2017–03–23)
(修回日期:2017–04–25)