

新疆维吾尔族人群胃癌与维生素D受体基因*Fok I* 多态性的相关性

方法, 毕兴, 高洁, 韩峰, 王海江

■背景资料

胃癌是消化系统最常见恶性肿瘤之一, 目前研究表明维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)*Fok I* 酶切位点多态性与多种疾病的发生发展均存在关联, 但对于胃癌影响尚存争议, 同时维吾尔族人群*Fok I* 酶切位点多态性与D-二聚体之间的联系尚未报道。

方法, 王海江, 新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

毕兴, 新疆医科大学附属肿瘤医院泌尿外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

高洁, 新疆医科大学附属肿瘤医院体检科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

韩峰, 新疆医科大学附属肿瘤医院急诊科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

方法, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤的研究。

新疆医科大学科研创新基金资助项目, No. XJC2013105

作者贡献分布: 方法与毕兴对此文所作贡献均等; 此课题由方法、毕兴及王海江设计; 研究过程由方法、毕兴、高洁、韩峰及王海江操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由方法提供; 数据分析由方法、毕兴及高洁完成; 本论文写作由方法、毕兴、韩峰及王海江完成。

通讯作者: 王海江, 主任医师, 830011, 新疆乌鲁木齐市新市区苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科。
 whj1070842034@foxmail.com
 电话: 0991-7819101

收稿日期: 2016-02-02
 修回日期: 2016-02-26
 接受日期: 2016-03-13
 在线出版日期: 2016-04-18

Association of *Fok I* polymorphism in vitamin D receptor gene with risk of gastric cancer in a Xinjiang Uygur population

Fa Fang, Xing Bi, Jie Gao, Feng Han, Hai-Jiang Wang

Fa Fang, Hai-Jiang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University,

Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Xing Bi, Department of Urinary Surgery, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Jie Gao, Medical Examination Center, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Feng Han, Department of Emergency Medicine, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Research and Innovation Fund of Xinjiang Medical University, No. XJC2013105

Correspondence to: Hai-Jiang Wang, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Street, Xinshe District, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. whj1070842034@foxmail.com

Received: 2016-02-02
 Revised: 2016-02-26
 Accepted: 2016-03-13
 Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To investigate whether the *Fok I* polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with risk of gastric cancer.

METHODS: A total of 147 Uygur patients with gastric cancer (group A) were randomly selected from March 2013 to May 2015 in the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, and 151 healthy Uygur people (group B) were used as controls. The *Fok I* polymorphism in the vitamin D receptor gene was determined by polymerase chain reaction-

■同行评议者

薛英威, 教授, 主任医师, 医学博士, 哈尔滨医科大学附属第三医院胃肠外科

restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method, followed by an intergroup comparison. By PCR-RFLP test, all the patients with gastric cancer were divided into an FF group (a) and an Ff + ff group (b) according to whether the patient carried the allele f. The D-dimer level of the two groups was then compared.

RESULTS: The frequency of the allele f in gastric cancer patients was higher than that in the control group (57.8% vs 47.4%, $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the study subjects carrying the allele f (Ff + ff) had a higher gastric cancer risk than those without (FF) (OR = 2.85). The D-dimer level in the Ff + ff group was significantly elevated compared with the FF group (2.79 ± 1.21 vs 1.09 ± 0.65 , $P < 0.05$). As the differentiation of gastric cancer worsened, the percentage of patients only carrying the allele F (FF) decreased gradually ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The Fok I polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to gastric cancer. The allele f may be one of the risk factors for gastric cancer, whereas the allele F may be a protective factor. Moreover, the levels of D-dimer in patients with gastric cancer carrying the allele f (Ff, ff) are significantly higher than those only carrying the allele F (FF), suggesting that the allele f may be a regulator of D-dimer and thus influences the onset or prognosis of gastric cancer in Uyghur people.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Vitamin D receptor; Fok I recognition site; D-dimer; f allele

Fang F, Bi X, Gao J, Han F, Wang HJ. Association of Fok I polymorphism in vitamin D receptor gene with risk of gastric cancer in a Xinjiang Uyghur population. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1734-1740 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1734.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1734>

摘要

目的: 探讨维生素D受体基因Fok I 酶切位点多态性与胃癌的相关性。

方法: 随机选取2013-03/2015-05新疆肿瘤医院就诊的维吾尔族胃癌患者147例(A组)及维吾尔族健康对照者151例(B组), 采用多聚

酶链反应-限制性酶切片长度多态性方法测定维生素D受体基因Fok I 酶切位点多态性, 进行两组间比较; 将本研究全部胃癌患者经PCR-RFLP测定后按是否带有f基因分为FF组(a组)与Ff+ff组(b组), 进行组间D-二聚体测定水平比较。

结果: 胃癌患者的f等位基因表达频率高于对照组(57.8% vs 47.4%, $P < 0.05$)。多因素分析显示: 含f等位基因(Ff + ff)的研究对象患胃癌的风险高于不含f等位基因(FF)的研究对象(OR = 2.85); 含f等位基因组中D-二聚体测定水平较不含f等位基因组明显升高(2.79 ± 1.21 vs 1.09 ± 0.65 , $P < 0.05$); 随胃癌患者分化严重程度的逐步加重, 单纯含F基因(FF)的患者的比例逐步下降($P < 0.05$)。

结论: 维生素D受体基因Fok I 酶切位点多态性与维吾尔族胃癌易感性相关联, f等位基因可能是维吾尔族胃癌发生的危险因素之一, 而F位点可能是维吾尔族胃癌发生的保护因素。f等位基因可能是调节D-二聚体水平的因素之一, 从而影响了维吾尔族胃癌患者的发生或预后。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 维生素D受体; Fok I 酶切位点; D-二聚体; f等位基因

核心提示: 维生素D受体基因Fok I 酶切位点多态性与维吾尔族胃癌易感性相关联, f等位基因可能是维吾尔族胃癌发生的危险因素之一, 而F位点可能是维吾尔族胃癌发生的保护因素。f等位基因可能是调节D-二聚体水平的因素之一, 从而影响了维吾尔族胃癌患者的发生或预后。

方法, 毕兴, 高洁, 韩峰, 王海江. 新疆维吾尔族人群胃癌与维生素D受体基因Fok I 多态性的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1734-1740 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1734.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1734>

0 引言

胃癌是消化系最常见恶性肿瘤之一, 但其致病因素至今仍不清楚。随着遗传学、分子生物学等学科不断发展, 对恶性肿瘤病因学的研究达到了分子基因水平。基因的多态性是造成个体对肿瘤易感性差异的重要因素。维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)是介导1,25(OH)₂D₃

■ 研究前沿

不同种族、地域人群在生活习性以及种族生理特征等方面的差异, 其等位基因分布频率也可能出现差异, 造成对疾病易感性再次发生改变。

■ 相关报道

Cong等研究认为VDR *Fok I* 酶切位点多态性与C反应蛋白相关。

发挥生物效应的核内生物大分子, 为类固醇激素/甲状腺激素受体超家族的成员^[1]。VDR介导下的1,25(OH)₂D₃能调节多种正常或肿瘤组织细胞的生长和分化。有报道^[2-6]表明: VDR多态性与大肠癌、食管癌、乳腺癌及骨质疏松的发生发展均存在关联。但目前对于VDR多态性与胃癌发生发展的相关性研究较少。

VDR编码基因位于12号染色体长臂1区3带上, 全长约75 kb, 由11个外显子和11个内含子组成^[7-9]。位于VDR基因2号外显子翻译起始密码子区域的*Fok I*酶切位点(rs2228570)由于其多态性(T→C变异), 使f等位基因编码的427个氨基酸变为F等位基因编码的424个氨基酸, 进而影响蛋白质的正常功能, 转录效率降低1.7倍; 同时造成VDR不能有效的与1,25(OH)₂D₃结合, 增加肿瘤易感性^[10]。但Lee等^[11]则认为:*Fok I*酶切位点的f基因是肿瘤遗传易感基因, 当*Fok I*酶切位点的F基因型蛋白质转录活性显著强于f基因型时可以减少肿瘤发生几率。因此*Fok I*酶切位点多态性对于肿瘤的作用, 目前尚无定论, 同时胃癌的发生发展是否同样受到*Fok I*酶切位点多态性的影响, 仍是争论的焦点。而且不同种族、地域人群在生活习性以及种族生理特征等方面的差异, 其等位基因分布频率也可能出现差异, 造成对疾病易感性再次发生改变。

血浆D-二聚体水平可作为预测多种癌症疾病预后的重要依据, 但目前对于*Fok I*酶切位点多态性与D-二聚体之间的联系目前尚未报导。为此, 本文通过对比维吾尔族胃癌患者及健康对照者的*Fok I*酶切位点多态性的差异以及不同基因型胃癌患者血浆D-二聚体水平差异, 以期明确影响*Fok I*酶切位点多态性对维吾尔族胃癌患者的影响, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取2013-03/2015-05新疆医科大学附属肿瘤医院就诊的维吾尔族胃癌患者147例(A组)及参加体检的维吾尔族健康对照者151例(B组)入组, 所有研究对象均无血缘关系, 其中男140例、女158例, 年龄41-73岁。经医院伦理委员会同意, 向每一位研究对象均签署知情同意书及伦理同意书并进行血液样本的采集(抽取5 mL肘静脉血液), 同时完成问卷, 以获得人口特征, 如: 年龄、性别、身

高、体质量、吸烟和饮酒史。吸烟者定义: 每天至少抽1根烟, 吸烟时间>1年; 饮酒者定义: 每周饮用含酒精饮料>50 g, 饮酒时间>1年。两组研究对象一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。胃癌病例纳入及排除标准: 纳入标准: 首次接受治疗的胃癌患者; 经病理学明确诊断为腺癌的胃癌患者; 未行手术或新辅助放、化疗及其他治疗的患者。排除标准: 已行手术或新辅助放、化疗及其他治疗的患者; 患有其他疾病的患者。健康对照者纳入及排除标准: 纳入标准: 经过体检及癌筛检查未患癌及其他疾病的健康人。排除标准: 经过体检及癌筛检查或临床确诊患癌或其他疾病的患者。

1.2 方法 多聚酶链反应-限制性酶切片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)扩增: (1)引物合成依据文献[12]设计引物, 由生工生物工程(北京)股份有限公司合成。*Fok I*上游引物: 5'-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT-3', *Fok I*下游引物: 5'-ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3'; (2)提取研究对象的基因组DNA, 具体为: 900 μL 1×红细胞裂解液加抗凝全血300 μL室温放置10 min, 12000 r/min离心2 min, 加入300 μL细胞核裂解液剧烈涡旋10 s, 加入100 μL蛋白沉淀液涡旋振荡25 s, 13000 r/min离心5 min, 吸取300 μL上清, 加入等体积的室温异丙醇, 12000 r/min离心1 min, 加入1 mL 700 mL/L乙醇, 12000 r/min离心1 s, 加入100 μL DNA溶解液放置在65 °C温育30 min, -20 °C保存。纯度: $A_{260/280}$ 比值1.8, 试剂盒由北京博凌科为生物科技有限公司提供; (3)PCR反应体系(25 μL), 包括模板DNA及引物各1.0 μL, 2×Taq Plus PCR Master Mix(北京博凌科为生物科技有限公司)12.5 μL, ddH₂O 9.5 μL, 无菌去离子水补足总体积至25.0 μL; (4)*Fok I*扩增条件: 95 °C进行5 min预变性, 94 °C进行45 s变性, 60 °C退火45 s, 72 °C延伸45 s, 33个循环后72 °C延伸10 min, 4 °C保存; (5)*Fok I*酶切: 产物10.0 μL中加入*Fok I*限制性内切酶(TaKaRa公司)1.0 μL (10 U), 10×M Buffer 2.0 μL, 0.1%BSA 2.0 μL, ddH₂O 5.0 μL, 37 °C温水浴1 h; (6)酶切产物用2%含有溴化乙锭琼脂糖凝胶电泳, 凝胶图像分析系统(BIO-RAD公司Gel Doc™XR₁)分析基因型。

表 1 两组患者的一般临床资料比较

因素	A组	B组	P值
性别(男/女)	67/80	73/78	0.63
年龄(岁)	60.93 ± 10.96	60.12 ± 10.19	0.95
体质量指数(kg/m ²)	24.12 ± 5.01	24.34 ± 5.17	1.00
吸烟(是/否)	87/60	83/68	0.46
饮酒(是/否)	84/63	78/73	0.34

■ 创新盘点

f等位基因可能是调节D-二聚体水平的因素之一, 从而影响了维吾尔族胃癌患者的发生或预后。

表 2 两组患者等位基因比较 n(%)

因素	A组	B组	P值
FF	35(23.8)	52(34.4)	0.07
Ff	54(36.7)	55(36.4)	
ff	58(39.5)	44(29.1)	
FF	35(23.8)	52(34.4)	0.04
Ff+ff	112(76.2)	99(65.6)	
F allele	124(42.2)	159(52.6)	
f allele	170(57.8)	143(47.4)	0.01

因素: 以Fok I 酶切位点的多态性以及是否带有f基因为分组依据。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行分析, 计数资料检测使用 χ^2 检验, 计量资料正态分布及偏态分布比较分别使用t检验与秩和检验, 计算研究对象与Hardy-Weinberg平衡的符合程度。以比值比(OR)和95%可信区间(CI)表示相对危险度; 危险因素分析采用Logistic多元回归。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析结果 全组研究对象Fok I 位点基因分布均符合Hardy-Weinberg平衡检验(P>0.05)。两组研究对象进行年龄、性别、体质量指数、吸烟和饮酒史对比, 差异无统计学意义(P>0.05)(表1)。胃癌患者及健康对照者不同基因频率分别为: (胃癌患者, A组)FF 23.8%, Ff 36.7%, ff 39.5%及(健康对照者, B组)FF 34.4%, Ff 36.4%, ff 29.1%, 无统计学差异(P>0.05)。根据文献报道^[11], Fok I 酶切位点的f基因是肿瘤遗传易感基因。故将带有f位点的Ff及ff基因共同与FF基因进行对比发现有统计学差异(P<0.05)。维吾尔族胃癌患者f等位基因频率相比健康对照组较高, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2)。

2.2 多因素分析结果 将单因素分析中有统计学意义的影响因素带入Logistic回归模型中进一步行多因素分析, 结果提示: 带有f等位基因的研究对象患胃癌的风险是没有f等位基因的研究对象的2.85倍(OR = 2.85, 95%CI: 1.15-4.17, $\beta = 1.05$, SE = 0.53, Wald = 4.39, P<0.05)。

2.3 D-二聚体水平及肿瘤分化程度 结合多因素分析结果, 将带有和未带有f基因的胃癌患者分为两组, 即FF组(a组)与Ff+ff组(b组), 两组患者D-二聚体水平、肿瘤分化程度比较有统计学差异(P<0.05)(表3)。胃癌患者D-二聚体、生化及肿瘤相关标志物的结果以及肿瘤分化类型, 化验均由新疆医科大学附属肿瘤医院检验科专业人员完成, 胃癌患者病理分型由新疆医科大学附属医院病理科高年资医师完成。

3 讨论

手术、化疗和放疗等常规治疗手段可以减少癌症的复发与转移, 但对多数恶性肿瘤仍无法做到彻底治愈^[13]。在肿瘤的治疗已进入分子生物水平的时代, 如何能够从基因水平解释癌症的发生发展过程, 降低癌症的发病率一直是学者们的研究方向。而基因的多态性对于肿瘤的发生发展起着重要的作用, 对于基因多态性的探索就成为学者们的争论热点。VDR作为介导1,25(OH)₂D₃发挥生物效应的核内生物大分子, 其多态性影响到多种正常或肿瘤组织细胞的生长和分化。相关报道表明^[14-18], VDR多态性与乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌及糖尿病等的发生发展均存在关联。胃癌作为最常见的恶性肿瘤之一, 发病率位居全球恶性肿瘤排名第4位, 死亡率居恶性肿瘤第2位, 是中国癌症患者死亡的第三大原因^[19-21]。VDR基因多态性对胃癌发生发展的影响目前尚存争议。本研究Logistic多元回归单因素结果显示: 带有f位点的Ff及ff基因在维吾尔族胃癌患者中的比例

应用要点

VDR的*Fok I* 酶切位点多态性与维吾尔族胃癌易感性相关, f等位基因可能是维吾尔族胃癌发生的危险因素之一, 而F位点可能为维吾尔族胃癌发生的保护因素. f等位基因可能是调节*D*-二聚体水平的因素之一, 从而影响了维吾尔族胃癌患者的发生或预后. 维吾尔族胃癌患者预后由于种族差异可能存在一定的改变.

表 3 *D*-二聚体水平及肿瘤分化程度在两组患者间的比较

项目	A组(FF)	B组(Ff+ff)	<i>P</i> 值
癌胚抗原(ng/mL)	3.07 ± 2.15	3.39 ± 2.58	0.58
糖类抗原19-9(U/mL)	14.53 ± 7.26	15.03 ± 7.61	0.45
糖类抗原72-4(U/mL)	4.35 ± 2.07	4.77 ± 2.43	0.61
<i>D</i> -二聚体(mg/L)	1.09 ± 0.65	2.79 ± 1.21	<0.01
肿瘤分化程度[n(%)]			<0.01
高分化腺癌	17(48.6)	24(21.4)	
中分化腺癌	12(34.3)	51(45.5)	
低分化腺癌、黏液腺癌及印戒细胞癌	6(17.1)	37(33.1)	

较健康对照者明显升高(76.2% vs 65.6%), 差异有统计学意义($P<0.05$). 而带有F位点的FF基因在维吾尔族胃癌患者中比例下降(23.8% vs 34.4%). 多因素结果显示: 带有f等位基因的研究对象患胃癌的风险是没有f等位基因的研究对象的2.85倍(OR = 2.85, 95%CI: 1.15-4.17, $P<0.05$). 提示f位点与维吾尔族胃癌易感性相关, 可能是维吾尔族胃癌发生的危险因素之一, 而F位点可能为维吾尔族胃癌发生的保护因素. 这与文献报道^[22]相似.

D-二聚体是一种由交联纤维蛋白降解而来的产物, 对于原发性纤溶和继发性纤溶具有较高的鉴别价值^[23]. Tas等^[24]报道: 在*D*-二聚体、纤维蛋白原、国际标准化比值、部分凝血酶原时间等指标中, 血浆*D*-二聚体水平是唯一可以评估胃癌预后的指标, 具有重要价值. Kwon等^[25]对110例进行胃癌手术的患者进行*D*-二聚体等指标检测, 认为血浆*D*-二聚体水平可判断胃癌淋巴结侵犯程度. Liu等^[26]认为: 血浆*D*-二聚体水平与胃癌患者的远期生存率相关. 更多学者报道^[27,28]: 血浆*D*-二聚体水平与胃癌的早期诊断、临床分期、病理分级和远处转移明显相关, 可作为评估胃癌预后的重要指标之一. 但目前对于*Fok I* 酶切位点多态性与*D*-二聚体之间的联系尚未有报导. 本研究结果表明: 在含有f等位基因(Ff、ff)的维吾尔族胃癌患者血液中*D*-二聚体测定水平明显高于带有F等位基因(FF)的患者, 两组比较差异有统计学意义($2.79\text{ mg/L} \pm 1.21\text{ mg/L}$ vs $1.09\text{ mg/L} \pm 0.65\text{ mg/L}$, $P<0.05$). 其变化原因可能是: 恶性肿瘤患者癌组织中存在具有纤溶及促凝活性的成分, 这些成分可损伤血管内膜、侵犯血管内皮细胞并激活血小板, 刺激凝血系统启动造成血液高凝, 同时癌细胞可分泌大量纤维蛋白

原激活物, 降解纤维蛋白, 从而导致*D*-二聚体水平明显升高. 提示*Fok I* 基因多态性与*D*-二聚体相关联, 带有f位点的维吾尔族胃癌患者的*D*-二聚体水平的较高, f等位基因可能是调节*D*-二聚体水平的因素之一, 从而影响了维吾尔族胃癌患者的发生或预后.

不同种族、地域人群在生活习性以及种族生理特征等方面的差异, 其等位基因分布频率也可能出现差异, 造成对疾病易感性再次发生改变. 同时肿瘤分化程度也可能随着易感基因分布频率的差别产生变化. Yiallourou等^[29]报道: f等位基因在白种女性乳腺癌中与分化程度及淋巴管受侵存在关联, 对于疾病预后有着较大影响. Kaabachi等^[30]认为: *Fok I* 基因多态性与突尼斯人群肺癌发病相关, 是肺癌发生的危险因素. 中国维吾尔族人群有着不同于汉族人群的复杂文化背景、生活习惯、饮食习惯等等, 有着明显不同于汉族人群的种族特征, 他们对于胃癌的易感性及胃癌分化程度也可能与其他民族存在差别. 本研究结果表明: 中分化腺癌含f等位基因患者的比例(Ff+ff)明显高于高分化腺癌和低分化腺癌组(45.5%、21.4%及33.1%), 随胃癌患者分化严重程度的逐步加重, 单纯含F基因(FF)的患者的比例逐步下降(48.6%、34.3%及17.1%), 两组比较有统计学差异($P<0.05$), 提示种族、生活习性以及种族生理特征并未改变*Fok I* 酶切位点多态性与胃癌易感性的相关性, 但由于胃癌易感的f等位基因在不同分化程度中的比例产生变化, 有可能对患者预后造成一定的影响. 与文献报道结果有差异^[31].

总之, VDR的*Fok I* 酶切位点多态性与维吾尔族胃癌易感性相关, f等位基因可能是维吾尔族胃癌发生的危险因素之一, 而F位点可能

为维吾尔族胃癌发生的保护因素. 同时在含有f等位基因(Ff、ff)的维吾尔族胃癌患者D-二聚体测定水平明显高于带有F等位基因(FF)的患者, f等位基因可能是调节D-二聚体水平的因素之一, 从而影响了维吾尔族胃癌患者的发生或预后. 最后, 维吾尔族胃癌患者预后由于种族差异可能存在一定的改变.

4 参考文献

- Heikkinen S, Väisänen S, Pehkonen P, Seuter S, Benes V, Carlberg C. Nuclear hormone 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 elicits a genome-wide shift in the locations of VDR chromatin occupancy. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 9181-9193 [PMID: 21846776 DOI: 10.1093/nar/gkr654]
- 王立东, 宋昕. 环境和遗传因素交互作用对食管癌发生的影响. 郑州大学学报: 医学版 2011; 46: 1-4
- Uysal AR, Sahin M, Gürsoy A, Güllü S. Vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis in the Turkish population. *Genet Test* 2008; 12: 591-594 [PMID: 18976159 DOI: 10.1089/gte.2008.0052]
- 葛婕, 韩国荣. VDR基因多态性与HPV宫内传播的相关性研究. 中国妇幼健康研究 2010; 21: 26-29
- 白永恒, 陆红, 黄友泽, 梁勇, 张行, 刘乐平, 潘晓东, 陈必成. ESR α 和VDR基因多态性与乳腺癌易感性关系. 中国公共卫生 2010; 26: 1525-1527
- 李宝群, 刘杰, 程艳芬, 万丽娟, 刘刚. VDR起始密码子区突变功能与大肠肿瘤易患性的关系. 山东医药 2010; 50: 12-14
- Zhou X, Xu LD, Li YZ. The association of polymorphisms of the vitamin D receptor gene with psoriasis in the Han population of northeastern China. *J Dermatol Sci* 2014; 73: 63-66 [PMID: 24055231 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.014]
- Xu Y, He B, Pan Y, Deng Q, Sun H, Li R, Gao T, Song G, Wang S. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Tumour Biol* 2014; 35: 4153-4169 [PMID: 24408013 DOI: 10.1007/s13277-013-1544-y]
- Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, Inoue Y, Morita K, Takeda E, Pike JW. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1165-1179 [PMID: 9212063]
- Lewis SJ, Baker I, Davey Smith G. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1174-1177 [PMID: 16229232]
- Lee YH, Song GG. Vitamin D receptor FokI, BsmI, ApaI, and TaqI polymorphisms and the susceptibility to breast cancer: a meta-analysis. *Neoplasma* 2014; 61: 607-616 [PMID: 25244980]
- Maalmi H, Sassi FH, Berraies A, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. *Hum Immunol* 2013; 74: 234-240 [PMID: 23200756 DOI: 10.1016/j.humimm.2012.11.005]
- Meyer HJ, Wilke H. Treatment strategies in gastric cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 698-705; quiz 706 [PMID: 22114638 DOI: 10.3238/arztebl.2011.0698]
- Ditsch N, Toth B, Mayr D, Lenhard M, Gallwas J, Weissenbacher T, Dannecker C, Friese K, Jeschke U. The association between vitamin D receptor expression and prolonged overall survival in breast cancer. *J Histochem Cytochem* 2012; 60: 121-129 [PMID: 22108646 DOI: 10.1369/002215541429155]
- Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2566-2571 [PMID: 18086759]
- Hughes DJ, Hlavatá I, Soucek P, Pardini B, Naccarati A, Vodickova L, Jenab M, Vodicka P. Variation in the vitamin D receptor gene is not associated with risk of colorectal cancer in the Czech Republic. *J Gastrointest Cancer* 2011; 42: 149-154 [PMID: 20585998 DOI: 10.1007/s12029-010-9168-6]
- Mahmoudi T, Mohebbi SR, Pourhoseingholi MA, Fatemi SR, Zali MR. Vitamin D receptor gene ApaI polymorphism is associated with susceptibility to colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2008-2013 [PMID: 19795209 DOI: 10.1007/s10620-009-0989-8]
- Zhu B, Zhao HL, Ou C, Huang LS, Li PZ, Lao M. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with the risk of type 2 diabetes mellitus. *J Recept Signal Transduct Res* 2014; 34: 458-462 [PMID: 24840095 DOI: 10.3109/10799893.2014.919592]
- Yuan LJ, Jin TB, Yin JK, Du XL, Wang Q, Dong R, Wang SZ, Cui Y, Chen C, Lu JG. Polymorphisms of tumor-related genes IL-10, PSCA, MTRR and NOC3L are associated with the risk of gastric cancer in the Chinese Han population. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e366-e372 [PMID: 22796266 DOI: 10.1016/j.canep.2012.05.016]
- Huang L, Yuan K, Liu J, Ren X, Dong X, Tian W, Jia Y. Polymorphisms of the TLR4 gene and risk of gastric cancer. *Gene* 2014; 537: 46-50 [PMID: 24365597 DOI: 10.1016/j.gene.2013.12.030]
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366: 1784-1793 [PMID: 16298215]
- Park K, Woo M, Nam J, Kim JC. Start codon polymorphisms in the vitamin D receptor and colorectal cancer risk. *Cancer Lett* 2006; 237: 199-206 [PMID: 16019132]
- Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011; 57: 1256-1262 [PMID: 21719689 DOI: 10.1373/clinchem.2011.166249]
- Tas F, Ciftci R, Kilic L, Serilmez M, Karabulut S, Duranyildiz D. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in gastric cancer. *J Gastrointest Cancer* 2013; 44: 285-292 [PMID: 23536321 DOI: 10.1007/s12029-013-9490-x]
- Kwon HC, Oh SY, Lee S, Kim SH, Han JY, Koh RY, Kim MC, Kim HJ. Plasma levels of

同行评价

本文提供了充足的有意义信息, 比较新颖性, 该手稿的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

- prothrombin fragment F1+2, D-dimer and prothrombin time correlate with clinical stage and lymph node metastasis in operable gastric cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 2-7 [PMID: 18258711 DOI: 10.1093/jjco/hym157]
- 26 Liu L, Zhang X, Yan B, Gu Q, Zhang X, Jiao J, Sun D, Wang N, Yue X. Elevated plasma D-dimer levels correlate with long term survival of gastric cancer patients. *PLoS One* 2014; 9: e90547 [PMID: 24618826 DOI: 10.1371/journal.pone.0090547]
- 27 Diao D, Wang Z, Cheng Y, Zhang H, Guo Q, Song Y, Zhu K, Li K, Liu D, Dang C. D-dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients. *PLoS One* 2014; 9: e101125 [PMID: 24983619 DOI: 10.1371/journal.pone.0101125]
- 28 Go SI, Lee MJ, Lee WS, Choi HJ, Lee US, Kim RB, Kang MH, Kim HG, Lee GW, Kang JH, Lee JH, Kim SJ. D-dimer can serve as a prognostic and predictive biomarker for metastatic gastric cancer treated by chemotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e951 [PMID: 26222870 DOI: 10.1097/MD.0000000000000951]
- 29 Yiallourou AI, Ekonomou E, Tsamadias V, Nastos K, Karapanos K, Papaconstantinou I, Theodosopoulos T, Contis J, Papalambros E, Voros D, Psychogios J. Association of FokI and PvuII polymorphisms with breast cancer staging and survival among Caucasian women: a prospective study. *J BUON* 2014; 19: 633-642 [PMID: 25261645]
- 30 Kaabachi W, Kaabachi S, Rafrafi A, Amor AB, Tizaoui K, Haj Sassi F, Hamzaoui K. Association of vitamin D receptor FokI and ApaI polymorphisms with lung cancer risk in Tunisian population. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 6545-6553 [PMID: 24996287 DOI: 10.1007/s11033-014-3538-2]
- 31 Cong L, Wang WB, Liu Q, Du JJ. FokI Polymorphism of the vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to gastric cancer: A case-control study. *Tohoku J Exp Med* 2015; 236: 219-224 [PMID: 26105695 DOI: 10.1620/tjem.236.219]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

