

维生素D受体在结直肠肿瘤中的研究进展

王科伟, 董明

■背景资料

维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)属于类固醇激素,能介导1,25-二羟维生素D₃[1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃]调节多种正常组织或肿瘤组织细胞的生长和分化。VDR基因存在多态性,与结直肠癌的发生发展密切相关。

王科伟, 董明, 中国医科大学附属第一医院胃肠外科 辽宁省沈阳市 110001

王科伟, 讲师, 主要从事结直肠肿瘤方面的研究。

作者贡献分布: 查阅资料与综述撰写由王科伟完成; 由董明负责审核。

通讯作者: 董明, 教授, 主任医师, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院胃肠外科。

mingdong@mail.cmu.edu.cn

电话: 024-83282882

收稿日期: 2013-08-14 修回日期: 2013-09-10

接受日期: 2013-09-13 在线出版日期: 2013-11-28

Vitamin D receptor and colorectal cancer

Ke-Wei Wang, Ming Dong

Ke-Wei Wang, Ming Dong, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ming Dong, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. mingdong@mail.cmu.edu.cn

Received: 2013-08-14 Revised: 2013-09-10

Accepted: 2013-09-13 Published online: 2013-11-28

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the third cause of cancer-related morbidity and mortality in America following lung cancer and stomach cancer. In China and other Asian countries, increasingly Westernized diets have led to a high incidence of CRC. The vitamin D receptor (VDR) can mediate 1,25(OH)₂D₃ to regulate cell growth and differentiation in a variety of normal tissues or tumor tissues. VDR gene polymorphisms are closely related to the occurrence and development of CRC. This article summarizes the recent progress in understanding the relationship between VDR and CRC in terms of the structure and function of VDR, mechanisms of CRC inhibition, correlation between VDR polymorphisms and CRC, and the development of analogs of VDR ligands.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Vitamin D receptor; 1,25-dihydroxyvitamin D₃; Colorectal cancer

Wang KW, Dong M. Vitamin D receptor and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(33): 3688-3694
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3688.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i33.3688>

摘要

结直肠癌目前是世界排名第3位的恶性肿瘤,仅次于肺癌和胃癌。随着饮食的西化,中国等亚洲国家的结直肠癌发病率也逐渐升高。维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)属于类固醇激素,能介导1,25-二羟维生素D₃[1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃]调节多种正常组织或肿瘤组织细胞的生长和分化。VDR基因存在多态性,与结直肠癌的发生发展密切相关。本文总结了近年来在结直肠癌方面对VDR的研究进展,主要包括VDR的结构和功能、抑制结直肠癌的作用机制、VDR基因多态性与结直肠癌发生的相关性及VDR配体类似物在药物开发研究领域的最新进展。

© 2013版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 维生素D受体; 1,25-二羟维生素D₃; 结直肠癌

核心提示: 维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)可以介导1,25-二羟维生素D₃[1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃]实现抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞分化的作用。如果我们研制出选择性激活VDR的抗癌特性而不引起高钙血症的维生素D类似物,将为结直肠癌的治疗提供巨大的帮助。

王科伟, 董明. 维生素D受体在结直肠肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(33): 3688-3694 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3688.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i33.3688>

0 引言

维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)为亲

■同行评议者

杜祥, 教授, 主任医师, 上海复旦大学附属肿瘤医院; 黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

核蛋白, 是介导1,25-二羟维生素D₃[1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃]发挥生物效应的核内生物大分子, 属于类固醇激素/甲状腺激素受体超家族成员. 维生素D的许多生物学功能都是通过VDR介导调节靶基因转录来实现的. 1,25(OH)₂D₃激素信号分子在靶细胞与VDR结合形成激素-受体复合物, 该复合物作用于靶基因上的特定DNA序列, 对结构基因的表达产生调节作用. VDR在本质上是一种配体依赖的核转录因子, 他在维持机体钙-磷代谢, 调节细胞增殖、分化等方面起重要作用. 本文针对近年来VDR在结直肠癌肿瘤的研究进展做一综述.

1 VDR的结构和功能

1969年Laussler分离出一种分子质量为5 kU, 由427个氨基酸残基构成, 能与维生素D特异结合的蛋白质, 并把他命名为维生素D受体. 人类VDR基因位于12号染色体q13上, 全长约75 kb, 共由11个外显子和11个内含子组成^[1]. 其功能上主要分为5个结构域: A/B区、DNA结合区(DNA binding domain, DBD)、铰链区、配体结合区(ligand binding domain, LBD)和AF-2区. A/B区为N端短区, 为不依赖配体的细胞组织特异性的转录激活自调节功能区(AF-1), 但其自主调节功能很弱. DBD区为DNA结合结构域, 高度保守, 人、大鼠与鸡的同源性高达98.5%. 他由VDR外显子II、III编码, 此域可与靶基因结合, 主要识别特定的DNA序列. DBD由8个保守的半胱氨酸组成2个锌指结构, 每个锌指形成一个A2螺旋, 两个A2螺旋相互垂直构成DBD的核心, 从而与类视黄醇x受体(RXR)形成异二聚体. 铰链区具有很高的免疫原性, 但其确切结构和功能尚未阐明, 可能与核定位有关. LBD区为配体结合区, 由VDR基因外显子V-IX编码, 是VDR结合1,25(OH)₂D₃的主要部位; 其次, 该区还介导与RXR形成异二聚体, 增强其与VDRE(维生素D反应元件)的结合能力. 在该区近C端处存在一个转录激活/抑制功能区(AF-2), 与AF-1协同作用, 可促进VDR与协同激活因子/协同抑制因子相结合, 从而使VDR发挥调控靶基因的转录活性^[2].

2 VDR的抗肿瘤作用机制

较低的1,25(OH)₂D₃水平和钙摄取量是导致多种癌症发生的重要因素. 1,25(OH)₂D₃能够降低

15种癌症的死亡率, 如结肠癌、直肠癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌等^[3,4]. 说明维生素D具有抗肿瘤作用^[5,6]. VDR的表达会随着肿瘤分级的增加而增加, 到晚期后开始下降, 而患者的预后会随着维生素D代谢酶的增加而下降^[7]. VDR介导1,25(OH)₂D₃抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞分化的生物学效应通过以下方面发挥作用: (1)1,25(OH)₂D₃可通过上调胰岛素生长因子结合蛋白(insulin-like growth factors binding protein, IGFBP)的表达, 降低胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)的活性, 阻断IGF-1有丝分裂作用, 从而诱导肿瘤细胞凋亡. 甚至可以直接影响凋亡调控因子例如Bcl-2和Bax促使肿瘤细胞凋亡^[8,9]; (2)1,25(OH)₂D₃通过上调周期素依赖性激酶抑制因子(cyclin dependent kinase inhibitor, CDKI)P21和P27, 抑制cyclin-CDK复合物的活性, 使视网膜母细胞瘤(Rb)蛋白去磷酸化, 并使E2F转录活性降低, 致使肿瘤细胞停滞于G₀/G₁期, 阻止其进入S期, 从而调节肿瘤细胞的增殖和分化^[10,11]; (3)c-Myc是细胞周期重要的调节因子. Rohan等^[12]发现1,25(OH)₂D₃能够促进c-Myc蛋白58位酪氨酸磷酸化, 加速c-Myc蛋白的泛素化降解, 从而抑制癌细胞增殖, 表现在加入1,25(OH)₂D₃后, 处于G₁期的细胞比例明显上升. 同样有研究显示在肿瘤细胞中1,25(OH)₂D₃可以逐渐降低Myc RNA水平^[13]. 另外, Salehi-Tabar等^[14]研究发现在敲除VDR基因的小鼠多种组织中呈现出高水平的c-Myc. 进一步的机制研究证实1,25(OH)₂D₃可以通过VDR的介导, 增加MAX二聚化蛋白1(MAX dimerization protein 1, MXD1)的表达, 达到抑制c-Myc表达水平的作用. 因此, 我们认为VDR对c-Myc表达和功能的调控在抗肿瘤方面提供了一个重要的分子基础.

VDR对结直肠癌信号通路的调控作用: 大量数据表明维生素D-VDR通路与Wnt/β-catenin/TCF通路相交汇. 而后者在结肠癌中被很早的激活. β-catenin已被定位为维生素D及其类似物在结肠癌的预防过程中的一个关键媒介. 维生素D可以直接与VDR结合从而抑制β-catenin信号^[15]. 对β-catenin-TCF通路的抑制作用可以通过VDR和TCF/LEF相互竞争与β-catenin的结合来实现. 共激因子P300可以介导β-catenin的乙酰化, 乙酰化的β-catenin的C-末端可以直接与VDREs作用, 从而通过促进细胞分化而达到抑制细胞增殖^[16]. 核内β-catenin的水平决定了Wnt/β-catenin

■研发前沿

1,25(OH)₂D₃通过上调周期素依赖性激酶抑制因子P21和P27, 抑制cyclin-CDK复合物的活性, 使视网膜母细胞瘤(Rb)蛋白去磷酸化, 并使E2F转录活性降低, 致使肿瘤细胞停滞于G₀/G₁期, 阻止其进入S期, 从而调节肿瘤细胞的增殖和分化.

■相关报道

由于VD在体内起作用必须通过VDR, 有关VDR多态性与结直肠癌的关系开始受到关注, 目前研究发现患者携带的基因型不同则患肿瘤的风险及其预后均有所不同。

信号的强度, 进而影响了各种正常细胞和癌细胞的增殖速率和分型。1,25(OH)₂D₃及其类似物可以通过以下两种机制在人结肠癌细胞株中对Wnt/β-catenin通路产生干扰: (1)他们使VDR与β-catenin结合增加, 阻碍了β-catenin/TCF复合物的形成, 诱导Wnt抑制因子DKK1的表达, 促进β-catenin由核内转向浆膜的重新分布, 使得β-catenin与E-钙黏着蛋白结合, 从而降低核内β-catenin含量, 进而达到抑制Wnt/β-catenin信号通路的作用^[17,18]; (2)1,25(OH)₂D₃可以降低巨噬细胞源性白介素-1β的合成与分泌, 后者在结肠癌细胞内可以通过阻碍β-catenin被糖原合成激酶3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)的磷酸化而激活Wnt/β-catenin通路^[19]。实验表明: 在VDR缺失的Apcmin/+的小鼠模型中, 核内β-catenin水平升高, Wnt/β-catenin通路靶基因的表达也升高, 在这些效应的作用下肿瘤的大小也随之增加。用shRNA下调VDR的表达也可以得出与上述相似的结果。另外, 其研究还发现VDR的缺失并没有改变肿瘤的数量而是增加了肿瘤的大小, 说明VDR并没有阻止由突变而导致的Wnt/β-catenin早期激活, 而是限制其信号的强度来实现抗肿瘤的作用^[20]。Zheng等^[21]的研究结论也与上述结论一致。

大量证据显示VDR可以与磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)结合, 通过诱导分化的方式来抑制细胞增殖^[22], PI3K/AKT通路可以被1,25(OH)₂D₃激活。很多研究表明在VDR与PI3K/AKT或RAS/MAPK通路间存在潜在的联系^[23,24]。在这些通路中, PIK3CA或KRAS突变在结直肠癌的发展中起重要的作用。PIK3CA突变激活AKT通路下游基因, 促使结直肠癌细胞的生长。Kure等^[25]发现维生素D受体的表达在结直肠癌中与PIK3CA或KRAS突变存在联系, 在结直肠癌中VDR的表达可能会影响PI3K/AKT通路的调控, 但具体机制尚不清楚, 有待进一步的研究。

还有一些学者认为VDR的表达可以作为结肠癌预后良好的标志物, 因为他们发现VDR的表达与肿瘤的高分化及无淋巴转移相关。但由于纳入分析的病例数较少, 其结论有待进一步验证^[26]。VDR表达的早期肿瘤病人可以通过1,25(OH)₂D₃及其类似物降低Wnt/β-catenin信号通路的致癌作用而起到治疗作用。然而, 晚期肿瘤VDR表达的缺失不仅会让这种治疗变得无效,

还会使核内β-catenin水平升高和Wnt/β-catenin信号增强。在许多人类肿瘤细胞中可产生对维生素D抗肿瘤的抵抗作用, 这可能是由于VDR介导的抗增殖基因活化受到抑制。在结肠肿瘤中, Snail就可以起到抑制VDR表达的作用^[27]。在60%-70%的结肠肿瘤中可以发现Snail的表达, 并且与VDR的表达呈反比^[28,29]。被激活的VDR可以促进上皮细胞分化、增加E-cadherin和其他细胞内黏附基因的表达^[30,31], 因此Snail对VDR的抑制作用可以促使上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生。最近有研究发现Snail家族成员, Snail2可以经由β-catenin-TCF通路下调VDR的表达^[32], 因此, 进行对VDR表达有抑制作用基因的研究, 有助于我们进一步开发VDR介导维生素D的抗肿瘤作用。

3 VDR基因多态性与结直肠癌

结直肠癌目前是世界排名第3位的恶性肿瘤, 仅次于肺癌和胃癌。在欧洲, 每年有37万例被确诊患有结直肠癌, 20万例因该病死亡。国内外对其病因进行了大量研究。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)广泛存在于基因组中, 单个碱基的变异可引起编码氨基酸的改变, 或改变mRNA的剪切方式, 从而影响所表达的蛋白质功能^[33]。近年来发现, VD在乳腺癌、结直肠癌细胞中可以诱导凋亡。由于VD在体内起作用必须通过VDR, 有关VDR多态性与结直肠癌的关系开始受到关注。应用限制性片段长度多态性多聚酶链反应法(restriction fragment length polymorphism-polymerase chain reaction, RFLP-PCR)分析发现, VDR基因具有明显的多态性。根据特定的限制性内切酶酶切位点的存在与否将其分型^[34]: 含有Bsm I、Apa I、Taq I、Fok I、Cdx-2酶切位点者分别为b, a, t, f或c型, 不含相应酶切位点的为B, A, T, F或C型。

Cdx-2(rs11568820)和Fok I(rs2228570)位于基因的5'端; Bsm I(rs1544410)、Apa I(rs7975232)和Taq I(rs731236)位于基因3'非翻译区(untranslated region, UTR)。携带的基因型不同则患肿瘤的风险及其预后均有所不同^[35]。

目前许多学者正在开展VDR基因多态性与结直肠癌发生率的研究。Mahmoudi等^[36]研究伊朗人群160例结直肠癌患者和180例对照的VDR Apa I基因型, 发现相对于AA型, aa型患结直肠癌的风险明显增高(OR = 2.25, 95%CI =

1.18-4.28). Gündüz等^[37]在高加索人群中, 研究43例结肠癌患者和42例对照的VDR *Bsm I* 和 *Taq I* 基因型, 发现等位基因B和T以及Bb/TT基因型在对照组中的出现几率明显高于结肠癌组(OR = 0.312, 95%CI: 0.100-0.973, $P = 0.039$; OR = 0.254, 95%CI: 0.064-1.000, $P = 0.039$; OR = 0.122, 95%CI: 0.032-0.460, $P = 0.001$), 说明VDR *Bsm I* 和 *Taq I* 多态性可能是结肠癌发生的风险因素. Jenab等^[38]在欧洲人群中, 研究1248例结直肠癌患者和1248例对照的VDR *Bsm I* 和 *Fok I* 基因型, 发现相对于野生bb基因型, 携带BB基因型者患结直肠癌的风险明显降低(RR = 0.76, 95%CI: 0.59-0.98), 而VDR *Fok I* 与结直肠癌的发生风险无关. 在国内的研究中也得出与之一致的结果, Li等^[39]在中国人群中, 研究200例结直肠癌患者和200例对照的*Bsm I* 和 *Fok I* 基因型, 发现相对于bb基因型, 携带BB基因型者患结直肠癌的风险明显降低(OR = 0.015, 95%CI: 0.007-0.032), 而VDR *Fok I*多态性与结直肠癌的发生无关. Yaylim-Eraltan等^[40]研究26例结直肠癌病人与52例对照的VDR *Taq I* 或 *Fok I* 基因型, 发现TTFf或TtFf在结直肠癌中出现几率明显低于其他基因型(OR = 0.112, 95%CI: 0.030-0.419), 说明VDR TtFf或TTFf基因型可能降低结直肠癌的发生率.

但也有研究认为, VDR基因的多态性与结直肠癌的发生发展无关. Bentley等^[41]在新西兰人群中, 研究200例结直肠癌患者和200例对照的VDR *Fok I*、*Taq I* 和 *Cdx-2* 基因型, 发现他们均与结直肠癌的发生风险无关. Mahmoudi等^[42]研究452例结直肠癌患者和452例对照的VDR *Fok I* 和 *Bsm I* 基因型, 发现VDR *Fok I* 和 *Bsm I* 基因型与结直肠癌发病风险无关. Hughes等^[43]在捷克人群中, 对754例结直肠癌患者和627例对照的VDR *Bsm I*、*Apa I*、*Taq I* 基因型进行研究, 发现上述2种基因多态性与结直肠癌的发生风险上无明显相关. Slattery等^[44]研究2365例结直肠癌患者和2969例对照的VDR *Cdx-2* 基因型, 发现*Cdx-2*多态性与结直肠癌无明显相关. 这种结果的差异可能是由于不同人种或不同群体间的差异所致. 最近, Bai等^[35]对自1990-01/2010-08发表的23篇研究报告进行Meta分析, 纳入分析的有*Bsm I*、*Apa I*、*Taq I*、*Fok I*、*Cdx-2* 5种VDR基因多态性, 结果显示: 只有*Bsm I* 基因型与结直肠癌的发病率有关.

4 维生素D类似物的应用前景

1,25(OH)₂D₃在维持免疫功能、预防糖尿病和癌症等疾病方面有潜在的作用^[45]. 维生素D缺乏与人类许多疾病密切相关^[46], 但是1,25(OH)₂D₃的增加往往伴随血钙水平过高, 因此研究不引起高血钙的VDR激动剂(VDR agonists, VDRAs)越来越受到关注. 基础研究表明, 1,25(OH)₂D₃及其类似物具有抗增殖的作用, 并且能够活化凋亡途径, 抑制血管形成. 因此, 1,25(OH)₂D₃其类似物具有潜在的抑制肿瘤作用. 因此, 我们应进行VDR介导1,25(OH)₂D₃在肿瘤信号通路作用机制的研究, 以研制出具有特异性抗肿瘤或者增强传统化疗效果的维生素D类似物. 已有研究表明^[7,47], 维生素D类似物可以经由VDR与β-catenin共激活作用选择性激活VDR的抗癌特性, 而不引起高钙血症等不良反应. EB1089就是一种维生素D类似物, 他比1,25(OH)₂D₃更具有抑制肿瘤细胞生长、促进细胞分化, 不引起高钙血症的潜能^[48,49]. 研究还发现维生素D受体激动剂和奥沙利铂等一线化疗药物合用可以增强对肿瘤增殖的抑制作用^[50]. 这些结果有待进一步的临床试验验证.

5 结论

VDR可以介导1,25(OH)₂D₃实现抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞分化的作用. 1,25(OH)₂D₃通过上调周期素依赖性激酶抑制因子(CDKI)P21和P27, 抑制cyclin-CDK复合物的活性, 致使肿瘤细胞停滞于G₀/G₁期, 阻止其进入S期, 从而调节肿瘤细胞的增殖和分化. 另外, 他也参与结直肠癌信号通路的传导, VDR对β-catenin-TCF通路的抑制作用可以通过VDR和TCF/LEF相互竞争与β-catenin的结合来实现. 因此, 如果我们可以研制出选择性激活VDR的抗癌特性而不引起高钙血症的维生素D类似物, 将为结直肠癌的治疗提供巨大的帮助.

6 参考文献

- 1 Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 203-217 [PMID: 11218372 DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018033]
- 2 Ylikomi T, Laaksi I, Lou YR, Martikainen P, Miettinen S, Pennanen P, Purmonen S, Syväälä H, Vienonen A, Tuohimaa P. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitam Horm* 2002; 64: 357-406 [PMID: 11898396 DOI: 10.1016/S0083-6729(02)64010-5]
- 3 Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin

■创新盘点

本文全面综述了VDR的结构和功能、抑制结直肠癌的作用机制、VDR基因多态性与结直肠癌发生的相关性及VDR配体类似物在药物开发研究领域的进展.

■应用要点

1,25(OH)₂D₃及其类似物具有抗增殖的作用,并且能够活化凋亡途径,抑制血管形成。因此,1,25(OH)₂D₃其类似物具有潜在抑制肿瘤作用。

- 4 Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, Fuchs CS. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2984-2991 [PMID: 18565885 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.1027]
- 5 Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Riboli E, Hercberg S, Norat T. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1003-1016 [PMID: 21378269 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1141]
- 6 Campbell FC, Xu H, El-Tanani M, Crowe P, Bingham V. The yin and yang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression: operational networks and tissue-specific growth control. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 1-9 [PMID: 19737544 DOI: 10.1016/j.bcp.2009.09.005]
- 7 Beildeck ME, Byers SW. Vitamin D analogues in colon cancer prevention and care. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2009; 5: 185-196 [DOI: 10.1007/s11888-009-0026-5]
- 8 Thorne J, Campbell MJ. The vitamin D receptor in cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 115-127 [PMID: 18412986 DOI: 10.1017/S0029665108006964]
- 9 Mullin GE, Dobs A. Vitamin d and its role in cancer and immunity: a prescription for sunlight. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 305-322 [PMID: 17507731 DOI: 10.1177/0115426507022003305]
- 10 Verlinden L, Verstuyf A, Van Camp M, Marcelis S, Sabbe K, Zhao XY, De Clercq P, Vandewalle M, Bouillon R. Two novel 14-Epi-analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibit the growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2000; 60: 2673-2679 [PMID: 10825140]
- 11 Kanemaru M, Maehara N, Chijiwa K. Antiproliferative Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 Involves Upregulation of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p21 in Human Pancreatic Cancer Cells. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1199-1205 [PMID: 23803383 DOI: 10.5754/hge11073]
- 12 Rohan JN, Weigel NL. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 reduces c-Myc expression, inhibiting proliferation and causing G1 accumulation in C4-2 prostate cancer cells. *Endocrinology* 2009; 150: 2046-2054 [PMID: 19164469 DOI: 10.1210/en.2008-1395]
- 13 Toropainen S, Väisänen S, Heikkinen S, Carlberg C. The down-regulation of the human MYC gene by the nuclear hormone 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with cycling of corepressors and histone deacetylases. *J Mol Biol* 2010; 400: 284-294 [PMID: 20493879 DOI: 10.1016/j.jmb.2010.05.031]
- 14 Salehi-Tabar R, Nguyen-Yamamoto L, Tavera-Mendoza LE, Quail T, Dimitrov V, An BS, Glass L, Goltzman D, White JH. Vitamin D receptor as a master regulator of the c-MYC/MXD1 network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 18827-18832 [PMID: 23112173 DOI: 10.1073/pnas.1210037109]
- 15 Beildeck ME, Gelmann EP, Byers SW. Cross-regulation of signaling pathways: an example of nuclear hormone receptors and the canonical Wnt pathway. *Exp Cell Res* 2010; 316: 1763-1772 [PMID: 20138864 DOI: 10.1016/j.yexcr.2010.02.001]
- 16 Shah S, Islam MN, Dakshanamurthy S, Rizvi I, Rao M, Herrell R, Zinser G, Valrance M, Aranda A, Moras D, Norman A, Welsh J, Byers SW. The molecular basis of vitamin D receptor and beta-catenin crossregulation. *Mol Cell* 2006; 21: 799-809 [PMID: 16543149 DOI: 10.1016/j.molcel.2006.01.037]
- 17 Pálmer HG, González-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, Quintanilla M, Cano A, de Herreros AG, Lafarga M, Muñoz A. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 2001; 154: 369-387 [PMID: 11470825 DOI: 10.1083/jcb.200102028]
- 18 Aguilera O, Peña C, García JM, Larriba MJ, Ordóñez-Morán P, Navarro D, Barbáchano A, López de Silanes I, Ballestar E, Fraga MF, Esteller M, Gamallo C, Bonilla F, González-Sancho JM, Muñoz A. The Wnt antagonist DICKKOPF-1 gene is induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 associated to the differentiation of human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1877-1884 [PMID: 17449905]
- 19 Kaler P, Augenlicht L, Klampfer L. Macrophage-derived IL-1 β stimulates Wnt signaling and growth of colon cancer cells: a crosstalk interrupted by vitamin D3. *Oncogene* 2009; 28: 3892-3902 [PMID: 19701245 DOI: 10.1038/onc.2009.247]
- 20 Larriba MJ, Ordóñez-Morán P, Chicote I, Martín-Fernández G, Puig I, Muñoz A, Pálmer HG. Vitamin D receptor deficiency enhances Wnt/ β -catenin signaling and tumor burden in colon cancer. *PLoS One* 2011; 6: e23524 [PMID: 21858154 DOI: 10.1371/journal.pone.0023524]
- 21 Zheng W, Wong KE, Zhang Z, Dougherty U, Mustafa R, Kong J, Deb DK, Zheng H, Bissonnette M, Li YC. Inactivation of the vitamin D receptor in APC(min/+) mice reveals a critical role for the vitamin D receptor in intestinal tumor growth. *Int J Cancer* 2012; 130: 10-19 [PMID: 21328347 DOI: 10.1002/ijc.25992]
- 22 Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684-700 [PMID: 17721433 DOI: 10.1038/nrc2196]
- 23 Zhang Y, Zhang J, Studzinski GP. AKT pathway is activated by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and participates in its anti-apoptotic effect and cell cycle control in differentiating HL60 cells. *Cell Cycle* 2006; 5: 447-451 [PMID: 16479173 DOI: 10.4161/cc.5.4.2467]
- 24 Qi X, Tang J, Pramanik R, Schultz RM, Shirasawa S, Sasazuki T, Han J, Chen G. p38 MAPK activation selectively induces cell death in K-ras-mutated human colon cancer cells through regulation of vitamin D receptor. *J Biol Chem* 2004; 279: 22138-22144 [PMID: 15037631 DOI: 10.1074/jbc.M313964200]
- 25 Kure S, Noshio K, Baba Y, Irahara N, Shima K, Ng K, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S. Vitamin D receptor expression is associated with PIK3CA and KRAS mutations in colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2765-2772 [PMID: 19789368 DOI: 10.1158/1055-9965]
- 26 Evans SR, Nolla J, Hanfelt J, Shabang M, Nauta RJ, Shchepotin IB. Vitamin D receptor expression as a predictive marker of biological behavior in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1591-1595 [PMID: 9676831]
- 27 Pálmer HG, Larriba MJ, García JM, Ordóñez-Morán

- P, Peña C, Peiró S, Puig I, Rodríguez R, de la Fuente R, Bernad A, Pollán M, Bonilla F, Gamallo C, de Herreros AG, Muñoz A. The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med* 2004; 10: 917-919 [PMID: 15322538 DOI: 10.1038/nm1095]
- 28 Peña C, García JM, Silva J, García V, Rodríguez R, Alonso I, Millán I, Salas C, de Herreros AG, Muñoz A, Bonilla F. E-cadherin and vitamin D receptor regulation by SNAIL and ZEB1 in colon cancer: clinicopathological correlations. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3361-3370 [PMID: 16203744 DOI: 10.1093/hmg/ddi366]
 - 29 Larriba MJ, Bonilla F, Muñoz A. The transcription factors Snail1 and Snail2 repress vitamin D receptor during colon cancer progression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 106-109 [PMID: 20138990 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.01.014]
 - 30 Palmer HG, Sánchez-Carbayo M, Ordóñez-Morán P, Larriba MJ, Córdón-Cardó C, Muñoz A. Genetic signatures of differentiation induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in human colon cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63: 7799-7806 [PMID: 14633706]
 - 31 Ordóñez-Morán P, Larriba MJ, Palmer HG, Valero RA, Barbáchano A, Duñach M, de Herreros AG, Villalobos C, Berciano MT, Lafarga M, Muñoz A. RhoA-ROCK and p38MAPK-MSK1 mediate vitamin D effects on gene expression, phenotype, and Wnt pathway in colon cancer cells. *J Cell Biol* 2008; 183: 697-710 [PMID: 19015318 DOI: 10.1083/jcb.200803020]
 - 32 Larriba MJ, Martín-Villar E, García JM, Pereira F, Peña C, de Herreros AG, Bonilla F, Muñoz A. Snail2 cooperates with Snail1 in the repression of vitamin D receptor in colon cancer. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1459-1468 [PMID: 19502595 DOI: 10.1093/carcin/bgp140]
 - 33 Eisfeld AK, Marcucci G, Liyanarachchi S, Döhner K, Schwind S, Maharry K, Leffell B, Döhner H, Radmacher MD, Bloomfield CD, Tanner SM, de la Chapelle A. Heritable polymorphism predisposes to high BAALC expression in acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 6668-6673 [PMID: 22493267 DOI: 10.1073/pnas.1203756109]
 - 34 Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999; 277: F157-F175 [PMID: 10444570]
 - 35 Bai YH, Lu H, Hong D, Lin CC, Yu Z, Chen BC. Vitamin D receptor gene polymorphisms and colorectal cancer risk: a systematic meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1672-1679 [PMID: 22529698 DOI: 10.3748/wjg.v18.i14.1672]
 - 36 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]
 - 37 Gündüz M, Cacına C, Toptaş B, Yaylım-Eraltan İ, Tekand Y, İsbir T. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with colon cancer. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16: 1058-1061 [PMID: 22852885 DOI: 10.1089/gtmb.2012.0044]
 - 38 Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Ferrari P, Slimani N, Jansen EH, Pischon T, Rinaldi S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Engel P, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Fisher E, Tricho-
 - poulou A, Dilis V, Oustoglou E, Berrino F, Vineis P, Mattiello A, Masala G, Tumino R, Vrieling A, van Gils CH, Peeters PH, Brustad M, Lund E, Chirlaque MD, Barricarte A, Suárez LR, Molina E, Dorronsoro M, Sala N, Hallmans G, Palmqvist R, Roddam A, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Boffetta P, Autier P, Byrnes G, Norat T, Riboli E. Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2485-2491 [PMID: 19706842 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0319]
 - 39 Li C, Li Y, Gao LB, Wang YY, Zhou B, Lv ML, Lu HM, Zhang L. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer in a Chinese population. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 634-639 [PMID: 18618252 DOI: 10.1007/s10620-008-0375-y]
 - 40 Yaylım-Eraltan I, Arzu Ergen H, Arikian S, Okay E, Öztürk O, Bayrak S, İsbir T. Investigation of the VDR gene polymorphisms association with susceptibility to colorectal cancer. *Cell Biochem Funct* 2007; 25: 731-737 [PMID: 17243190 DOI: 10.1002/cbf.1386]
 - 41 Bentley RW, Keown DA, Gearry RB, Cameron VA, Keenan J, Roberts RL, Day AS. Vitamin D receptor polymorphisms in colorectal cancer in New Zealand: an association study. *N Z Med J* 2012; 125: 47-51 [PMID: 22729058]
 - 42 Mahmoudi T, Karimi K, Mohebbi SR, Fatemi SR, Zali MR. Start codon FokI and intron 8 BsmI variants in the vitamin D receptor gene and susceptibility to colorectal cancer. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 4765-4770 [PMID: 21132374 DOI: 10.1007/s11033-010-0613-1]
 - 43 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]
 - 44 Slattery ML, Herrick J, Wolff RK, Caan BJ, Potter JD, Sweeney C. CDX2 VDR polymorphism and colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2752-2755 [PMID: 18086783 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2611]
 - 45 Stubbins RE, Hakeem A, Núñez NP. Using components of the vitamin D pathway to prevent and treat colon cancer. *Nutr Rev* 2012; 70: 721-729 [PMID: 23206285 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00522.x]
 - 46 Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med* (Maywood) 2010; 235: 1034-1045 [PMID: 20667908 DOI: 10.1258/ebm.2010.010014]
 - 47 Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13: 31-38 [PMID: 21861107 DOI: 10.1007/s11154-011-9196-y]
 - 48 Gulliford T, English J, Colston KW, Menday P, Moller S, Coombes RC. A phase I study of the vitamin D analogue EB 1089 in patients with advanced breast and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 6-13 [PMID: 9662243 DOI: 10.1038/bjc.1998.434]
 - 49 Díaz GD, Paraskeva C, Thomas MG, Binderup L, Hague A. Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D₃ and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res*

同行评价

本文选题好, 思路清晰, 语言流畅, 对该领域的广大临床和基础研究工作者有一定的帮助。

- 2000; 60: 2304-2312 [PMID: 10786699]
50 Milczarek M, Rosinska S, Psurski M, Maciejewska
M, Kutner A, Wietrzyk J. Combined colonic cancer

treatment with vitamin D analogs and irinotecan or
oxaliplatin. *Anticancer Res* 2013; 33: 433-444 [PMID:
23393334]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.