

网络出版时间:2024-03-21 10:17:26 网络出版地址:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.028

哺乳动物不育系 20 样激酶 1 基因多态性 与结直肠癌的关联分析

马立聪^{1,2}, 阎小霞², 高芳³, 董文杰², 李迎泽², 贾彦彬^{1,2}

摘要 目的 通过病例-对照关联研究的方法,在包头地区汉族人群中探讨哺乳动物不育系 20 样激酶 1 (Mammalian sterile 20-like kinase 1, MST1) 基因多态性及其单体型与结直肠癌、直肠癌和结肠癌发病风险的关联性。方法 收集经病理学确诊的结直肠癌患者 390 例和正常体检人群 413 例, 留取 2 ml 外周血用于后续基因分型;根据美国国家生物技术信息中心-人类单体型图数据库提供的中国汉族人群遗传多态性数据筛选 MST1 基因的单核苷酸多态性(SNP);采用 Taqman 探针法进行基因分型;Logistic 回归计算各 SNP 在共显性、显性、超显性、隐性四种遗传模型下与结直肠癌、直肠癌和结肠癌发病风险之间的关联性。结果 共筛选出 4 个 MST1 基因 SNP, 即 rs8000、rs2234197、rs2267853、rs6073629, 其中 SNP rs2234197 与直肠癌发病风险有关, 相对于 GG + AA 基因型, AG 基因型可降低直肠癌发病风险, $OR[95\% \text{ 置信区间}(CI)] = 0.657(0.442 \sim 0.976)$; SNP rs8000 与结肠癌发病风险有关, 相对于 TT + GT 基因型, GG 基因型可降低结肠癌发病风险 [$OR(95\% \text{ CI}) = 0.425(0.182 \sim 0.992)$]。结论 MST1 基因 SNP rs2234197 AG 基因型和 SNP rs8000 GG 基因型可能分别是直肠癌和结肠癌的保护性因素。

关键词 结直肠癌; Hippo 通路; MST1; 单核苷酸多态性; 基因分型; 关联研究

中图分类号 R 34

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)03-0547-07
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.028

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)也称大肠癌,是常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均位于常见恶性肿瘤的第五位^[1]。结直肠癌患者发现时往往已达中晚期,手术切除是治疗结直肠癌常见的手段之一,但术后常出现肝转移和肺转移,5年生存率不足 10%^[2-3]。因此,早发现、早诊断、早治疗是

防治结直肠癌的关键,寻找经济有效的结直肠癌早期诊断的生物标志物对于寻找结直肠癌高危人群至关重要。

哺乳动物不育系 20 样激酶 1(mammalian sterile 20-like kinase 1, MST1)是 Hippo 肿瘤抑制通路中的上游分子,前期研究^[4]报道,在胃肠道肿瘤中, MST1 往往表达降低。研究^[5]证明,结直肠癌的发病过程与单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)相关。目前,缺乏对于 MST1 SNPs 与结直肠癌相关性的研究,本研究通过病例-对照关联研究的方法,在包头地区汉族人群中检测 MST1 基因多态性及其单体型,同时研究其与结直肠癌发病风险的关联性,并对疾病进行分层分析,明确 MST1 SNPs 与结直肠癌发生、发展的关系,旨在为结直肠癌早期诊断和治疗找到新的突破口。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2018 年 9 月—2019 年 10 月在包头市肿瘤医院经病理学确诊为结直肠癌的患者 390 例(直肠癌:216 例,结肠癌:174 例)为病例组,纳入标准为:新发病例,尚未接受过放化疗,无其他既往癌症病史。收集同期于包头医学院第一附属医院进行正常体检的人群 413 例为对照组,纳入标准为:无消化系统疾病和遗传病史。所有患者和体检人群要求为汉族,无与其他民族通婚史,在包头市生活 5 年以上,采用 EDTA 抗凝管留取 2 ml 外周血。所有参与者均提供知情同意书,该项目获包头医学院医学伦理委员会审查通过:包医伦理人体 2021 第(007)号。

1.2 SNP 的筛选和基因分型 SNP 的筛选方法已在其他文章中详细描述^[6], 简要说:根据美国国家生物技术信息中心-人类单体型图数据库(<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>)提供的中国汉族人群遗传多态性数据进行筛选,筛选范围包括基因第一个外显子上游 20 kb 和最后一个外显子下游 10 kb 的序列,以保证包含了基因的调控序列,要求筛选的 SNP 在中国汉族人群中的最小等位基因频率

2024-01-28 接收

基金项目:内蒙古自然科学基金(编号:2021LHMS08010);包头医学院创新团队发展计划(编号:byextd-06)

作者单位:¹包头医学院第二附属医院消化病研究所,包头 014030
²包头医学院基础医学与法医学院,³医学技术与麻醉学院,包头 014060

作者简介:马立聪,男,主管检验师;

贾彦彬,女,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: jyb690318@hotmail.com

(minor allele requery, MAF) > 5%, 连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 相关系数 $r^2 > 0.8$ 。采用血液基因组 DNA 提取试剂盒 (北京天根生化科技有限公司, 货号: YDP348-03) 提取所有血液样本的基因组 DNA。采用 Taqman 探针法对筛选出的 SNPs 进行分型, 并随机选取 5% DNA 样本进行重复实验, 基因分型由北京赛默百合生物科技有限公司完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析。采用卡方检验检测各 SNP 的基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡, 以检验本研究所选的样本在群体中是否具有代表性; 秩和检验比较年龄因素在病例组和对照组之间的分布差异; 卡方检验比较性别因素以及单体型频率在病例组和对照组之间的分布差异; Logistic 回归计算经年龄、性别调整后的比值比 (odds ratio, OR) 以及 95% 置信区间 (confidence interval, CI), 用以评估四个 SNP 在共显性、显性、超显性、隐性四种遗传模型下与结直肠癌的关联, 以及评估单体型与结直肠癌的关联, 并对疾病进行分层分析。计算赤池信息准则 (akaike information criterion, AIC) 和贝叶斯信息准则 (Bayesian information criterion, BIC) 来评价模型拟合优良性, AIC 和 BIC 的值越小, 则表示模型对数据的拟合度越好此, 模型则为最佳模型。采用 SHEsis 软件对筛选出的 *MSTI* 基因的 SNP 按照其在基因上的位置顺序构建单体型, 并计算经标准化的连锁不平衡系数 D' 值和 r^2 值用于评估连锁不平衡状态。当 $D' = 0, r^2 = 0$ 时, 处于完全连锁平衡状态; 当 $D' = 1, r^2 = 1$ 时, 处于完全连锁不平衡状态。 D' 值和 r^2 值越接近 1, 连锁不平衡程度越高。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般情况的比较 病例组中, 男性 234 人 (60.0%), 女性 156 人 (40.0%), 平均年龄 (60.82 ± 10.94) 岁。对照组中, 男性 261 例

(63.2%), 女性 152 例 (36.8%), 平均年龄 (57.24 ± 10.78) 岁。经统计分析, 各病例组平均年龄较正常人组更高, 年龄因素在正常人组和结直肠癌组 ($Z = -5.007, P < 0.001$)、正常人组和结肠癌亚组 ($Z = -3.585, P < 0.001$) 以及正常人组和直肠癌亚组 ($Z = -4.491, P < 0.001$) 间的分布差异均有统计学意义; 与正常人比较, 结肠癌组女性患者比例更高, 分布差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.860, P = 0.027$), 正常人组与结直肠癌组和直肠癌亚组之间的性别分布差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.867, 0.266$, 均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.2 SNP 筛选和基因分型结果 本研究共筛选出 *MSTI* 基因 4 个 SNPs, 即 rs8000, rs2234197, rs2267853, rs6073629。基因分型结果见表 2。分型成功率均大于 95%, 5% 样本的重复实验一致率为 100%。

2.3 各 SNP 及单体型与结直肠癌发病风险的关系 卡方检验结果显示, 各 SNP 的基因型分布在病例组 ($\chi^2_{rs8000} = 1.845, \chi^2_{rs2234197} = 1.703, \chi^2_{rs2267853} = 4.270, \chi^2_{rs6073629} = 1.759$, 均 $P > 0.05$) 和对照组 ($\chi^2_{rs8000} = 1.438, \chi^2_{rs2234197} = 1.777, \chi^2_{rs2267853} = 0.600, \chi^2_{rs6073629} = 0.517$, 均 $P > 0.05$) 中均符合 Hardy-Weinberg 平衡。Logistic 回归分析结果显示, 超显性四种遗传模型下与结直肠癌的发病风险均无关联 (均 $P > 0.05$)。见表 3。以结直肠癌为结局变量对 *MSTI* 基因 4 个 SNP rs2234197, rs2267853, rs6073629 和 rs8000 构建单体型, 并分析单体型与结直肠癌发病风险的关系。结果显示, 共构建出 5 个单体型, 即 AGAG, AGGT, GAGG, GGAG 和 GGCT, 各单体型与结直肠癌发病风险均无关联 (均 $P > 0.05$)。见表 4。rs6073629 与 rs8000 ($D' = 0.993, r^2 = 0.470$) 和 rs2267853 与 rs8000 ($D' = 0.949, r^2 = 0.289$) 之间分别存在强连锁不平衡, 构成单体型块。见图 1。

2.4 各 SNP 及单体型与直肠癌发病风险的关联性分析结果 Logistic 回归分析结果显示, *MSTI* SNP rs2234197 AG 基因型在共显性和超显性遗传模型

表 1 研究对象一般情况的比较

变量	组别			
	正常人 (n = 413)	结直肠癌 (n = 390)	结肠癌 (n = 174)	直肠癌 (n = 216)
年龄 (岁) ($\bar{x} \pm s$)	57.24 ± 10.78	60.82 ± 10.94*	60.18 ± 10.84*	61.33 ± 11.01*
性别 [n(%)]				
女	152 (36.8)	156 (40.0)	81 (46.6)*	75 (34.7)
男	261 (63.2)	234 (60.0)	93 (53.4)	141 (65.3)

与正常人组比较: * $P < 0.05$

表2 基因分型结果[n(%)]

SNP	基因型	对照组	病例组
rs8000	TT	225(55.1)	204(53.1)
	GT	150(36.8)	158(41.2)
	GG	33(8.1)	22(5.7)
rs2234197	GG	275(67.1)	281(73.0)
	AG	119(29.0)	92(23.9)
	AA	16(3.9)	12(3.1)
rs2267853	GG	326(80.3)	309(80.5)
	AG	74(18.2)	75(19.5)
	AA	6(1.5)	0(0.0)
rs6073629	GG	299(73.8)	269(71.6)
	AG	100(24.7)	102(27.1)
	AA	6(1.5)	5(1.3)

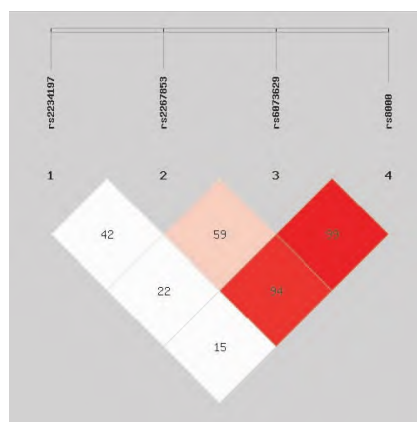


图1 MSTI 4个SNPs的单体型构建图(以结直肠癌为结局变量)

表3 四种遗传模型下各SNP与结直肠癌发病风险的Logistic回归分析结果

SNP	遗传模型	基因型	对照组[n(%)]	病例组[n(%)]	OR值(95%CI)	P值	AIC	BIC
rs8000	共显性	TT	225(55.1)	204(53.1)	1		1 080.7	1 099.4
		GT	150(36.8)	158(41.2)	1.144(0.850~1.541)	0.374		
		GG	33(8.1)	22(5.7)	0.693(0.387~1.238)	0.215		
	显性	TT	225(55.1)	204(53.1)	1		1 080.6	1 099.3
		GT+GG	183(44.9)	180(46.9)	1.062(0.799~1.410)	0.680		
	隐性	TT+GT	375(91.9)	362(94.3)	1		1 078.6	1 097.3
		GG	33(8.1)	22(5.7)	0.654(0.371~1.154)	0.143		
	超显性	TT+GG	234(63.2)	226(58.8)	1		1 079.3	1 098.0
		GT	150(36.8)	158(41.2)	1.193(0.892~1.595)	0.234		
rs2234197	共显性	GG	275(67.1)	281(73.0)	1		1 083.6	1 102.4
		AG	119(29.0)	92(23.9)	0.747(0.540~1.032)	0.077		
		AA	16(3.9)	12(3.1)	0.779(0.357~1.699)	0.530		
	显性	GG	275(67.1)	281(73.0)	1		1 083.2	1 101.9
		AG+AA	135(32.9)	104(27.0)	0.750(0.551~1.023)	0.069		
	隐性	GG+AG	394(96.1)	373(96.9)	1		1 086.3	1 105.0
		AA	16(3.9)	12(3.1)	0.844(0.389~1.830)	0.668		
	超显性	GG+AA	291(71.0)	293(76.1)	1		1 083.6	1 102.3
		AG	119(29.0)	92(23.9)	0.756(0.548~1.042)	0.088		
rs2267853	共显性	GG	326(80.3)	309(80.5)	1		1 077.0	1 095.7
		AG	74(18.2)	75(19.5)	1.005(0.699~1.444)	0.980		
		AA	6(1.5)	0(0.0)	-	0.999		
	显性	GG	326(80.3)	309(80.5)	1		1 077.6	1 096.3
		AG+AA	80(19.7)	75(19.5)	0.932(0.652~1.332)	0.698		
	隐性	GG+AG	400(98.5)	384(100.0)	1		1 070.1	1 088.8
		AA	6(1.5)	0(0.0)	-	0.999		
	超显性	GG+AA	332(81.8)	309(80.5)	1		1 077.7	1 096.4
		AG	74(18.2)	75(19.5)	1.022(0.711~1.468)	0.906		
rs6073629	共显性	GG	299(73.8)	269(71.6)	1		1 063.9	1 082.6
		AG	100(24.7)	102(27.1)	1.109(0.800~1.539)	0.534		
		AA	6(1.5)	5(1.3)	1.106(0.330~3.712)	0.870		
	显性	GG	299(73.8)	269(71.6)	1		1 063.9	1 082.6
		AG+AA	106(26.2)	107(28.4)	1.109(0.805~1.529)	0.526		
	隐性	GG+AG	399(98.5)	371(98.7)	1		1 064.3	1 082.9
		AA	6(1.5)	5(1.3)	1.077(0.322~3.604)	0.904		
	超显性	GG+AA	305(75.3)	274(72.9)	1		1 063.9	1 082.6
		AG	100(24.7)	102(27.1)	1.107(0.799~1.535)	0.540		

表4 MSTI 单体型与结直肠癌的关联分析

单体型	病例组 <i>n</i> (%)	对照组 <i>n</i> (%)	χ^2 值	<i>P</i> 值	OR(95CI)
AGAG	39.07(0.053)	37.65(0.047)	0.136	0.712	1.090(0.689 ~ 1.727)
AGGT	70.07(0.094)	91.70(0.115)	2.241	0.134	0.778(0.560 ~ 1.081)
GAGG	71.70(0.096)	72.63(0.091)	0.042	0.838	1.036(0.735 ~ 1.461)
GGAG	70.91(0.095)	71.30(0.089)	0.062	0.803	1.045(0.740 ~ 1.476)
GGGT	479.91(0.645)	492.18(0.617)	0.275	0.600	1.058(0.856 ~ 1.309)

表5 四种遗传模型下各 SNP 与直肠癌发病风险关联性的 Logistic 回归分析结果

SNP	遗传模型	基因型	对照组 [<i>n</i> (%)]	病例组 [<i>n</i> (%)]	OR(95% CI)	<i>P</i> 值	AIC	BIC
rs8000	共显性	TT	225(55.1)	111(52.9)	1		780.2	797.9
		GT	150(36.8)	84(40.0)	1.112(0.779 ~ 1.589)	0.559		
		GG	33(8.1)	15(7.1)	0.928(0.479 ~ 1.796)	0.823		
	显性	TT	225(55.1)	111(52.9)	1		780.1	797.8
		GT + GG	183(44.9)	99(47.1)	1.079(0.769 ~ 1.515)	0.659		
	隐性	TT + GT	375(91.9)	195(92.9)	1		780.1	797.8
		GG	33(8.1)	15(7.1)	0.887(0.466 ~ 1.689)	0.716		
	超显性	TT + GG	258(63.2)	126(60.0)	1		779.8	797.5
		GT	150(36.8)	84(40.0)	1.123(0.793 ~ 1.589)	0.514		
	rs2234197	共显性	GG	275(67.1)	157(74.1)	1		785.2
AG			119(29.0)	46(21.7)	0.658(0.442 ~ 0.981)	0.040		
AA			16(3.9)	9(4.2)	1.040(0.441 ~ 2.453)	0.928		
显性		GG	275(67.1)	157(74.1)	1		783.7	801.5
		AG + AA	135(32.9)	55(25.9)	0.701(0.481 ~ 1.021)	0.064		
隐性		GG + AG	394(96.1)	203(95.8)	1		787.1	804.9
		AA	16(3.9)	9(4.2)	1.161(0.495 ~ 2.719)	0.732		
超显性		GG + AA	291(71.0)	166(78.3)	1		782.8	800.5
		AG	119(29.0)	46(21.7)	0.657(0.442 ~ 0.976)	0.038		
rs2267853		共显性	GG	326(80.3)	167(79.5)	1		777.5
	AG		74(18.2)	43(20.5)	1.070(0.698 ~ 1.639)	0.757		
	AA		6(1.5)	0(0.0)	-	0.999		
	显性	GG	326(80.3)	167(79.5)	1		777.6	795.3
		AG + AA	80(19.7)	43(20.5)	0.997(0.654 ~ 1.520)	0.988		
	隐性	GG + AG	400(98.5)	210(100.0)	1		773.6	791.2
		AA	6(1.5)	0(0.0)	-	0.999		
	超显性	GG + AA	332(81.8)	167(79.5)	1		777.5	795.2
		AG	74(18.2)	43(20.5)	1.087(0.709 ~ 1.665)	0.703		
	rs6073629	共显性	GG	299(73.8)	146(71.9)	1		761.8
AG			100(24.7)	53(26.1)	1.065(0.717 ~ 1.580)	0.756		
AA			6(1.5)	4(2.0)	1.641(0.448 ~ 6.011)	0.455		
显性		GG	299(73.8)	146(71.9)	1		761.9	779.6
		AG + AA	106(26.2)	57(28.1)	1.094(0.745 ~ 1.608)	0.647		
隐性		GG + AG	399(98.5)	199(98.0)	1		761.6	779.3
		AA	6(1.5)	4(2.0)	1.616(0.443 ~ 5.897)	0.468		
超显性		GG + AA	305(75.3)	150(73.9)	1		762.1	779.7
		AG	100(24.7)	53(26.1)	1.053(0.711 ~ 1.561)	0.796		

表6 MSTI 单体型与直肠癌的关联分析

单体型	病例组 <i>n</i> (%)	对照组 <i>n</i> (%)	χ^2 值	<i>P</i> 值	OR(95CI)
AGAG	17.94(0.052)	37.65(0.047)	0.136	0.712	1.090(0.689 ~ 1.727)
AGGT	30.39(0.089)	91.70(0.115)	2.241	0.134	0.778(0.560 ~ 1.081)
GAGG	30.14(0.088)	72.63(0.091)	0.042	0.838	1.036(0.735 ~ 1.461)
GGAG	32.06(0.094)	71.30(0.089)	0.062	0.803	1.045(0.740 ~ 1.476)
GGGT	225.61(0.660)	492.18(0.617)	0.275	0.600	1.058(0.856 ~ 1.309)

下均与直肠癌发病风险相关联(均 $P < 0.05$)。因超显性遗传模型 AIC 和 BIC 值最小,提示超显性遗传模型为最适遗传模型,与携带 GG + AA 基因型者相比,携带 AG 基因型者直肠癌发病风险降低 [$OR(95\% CI) = 0.657(0.442 \sim 0.976)$]。见表 5。以直肠癌为结局变量构建单体型,并分析单体型与直肠癌发病风险的关系。结果显示,共构建出 5 个单体型,即 AGAG, AGGT, GAGG, GGAG 和 GGGT,各单体型与直肠癌发病风险均无关联(均 $P > 0.05$)。见表 6。rs6073629 与 rs8000 ($D' = 0.991, r^2 = 0.460$) 和 rs2267853 与 rs8000 ($D' = 0.936, r^2 = 0.288$) 之间分别存在强连锁不平衡,构成单体型块。见图 2。

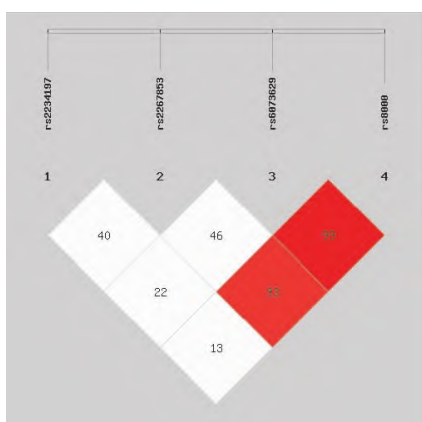


图 2 *MST1* 4 个 SNPs 的单体型构建图(以直肠癌为结局变量)

2.5 各 SNP 及单体型与结肠癌发病风险的关联性分析结果 Logistic 回归分析结果显示,*MST1* SNP rs8000 在隐性遗传模型下与结肠癌发病风险相关,与携带 TT + GT 基因型者相比,携带 GG 基因型者结肠癌发病风险降低 [$OR(95\% CI) = 0.425(0.182 \sim 0.992)$]。见表 7。以结肠癌为结局变量构建单体型,并分析单体型与结肠癌发病风险的关系。结果显示,共构建出 5 个单体型,即 AGAG, AGGT, GAGG, GGAG 和 GGGT,各单体型与结肠癌发病风险均无关联(均 $P > 0.05$)。见表 8。rs6073629 与 rs8000 ($D' = 1.000, r^2 = 0.471$) 和 rs2267853 与 rs8000 ($D' = 0.931, r^2 = 0.281$) 之间分别存在强连锁不平衡,构成单体型块。见图 3。

3 讨论

结肠癌的发生发展过程复杂,是性别、年龄、饮食、吸烟、环境和遗传等多因素作用的结果^[7],目前,*MST1* 与肿瘤的关系已被少量报道^[8-10]。在胃肠道肿瘤中,*MST1* 表达减少,下调了对下游大肿瘤



图 3 *MST1* 4 个 SNPs 的单体型构建图(以结肠癌为结局变量)

抑制激酶 1/2 以及效应因子 Yes 相关蛋白/PDZ 结合域转录共刺激因子的磷酸化作用,导致组织过度生长和肿瘤的发生^[11]。肠道增生性腺瘤是结直肠癌癌前病变的最常见形式,Qin et al^[12] 通过特异性条件敲除小鼠的 *MST1* 基因发现,实验小鼠肠绒毛结构紊乱,未分化细胞膨胀,可见异常增生的上皮细胞和腺瘤形成。Wu et al^[13] 研究发现,重组的 *MST1* 能够抑制人结直肠癌细胞系 SW480 的增殖,并诱导其凋亡。遗传因素是影响结直肠癌发生发展的主要因素,并且有明确的文献^[7] 报道,基因的单核苷酸多态性与结直肠癌的发病相关。Gong et al^[5] 发现 *KBTBD11* 基因 SNP rs1177210 与其附近的 *MYC* SNP rs6983267 之间存在交互作用,并且与携带 rs6983267 TT-rs1177210 TT 基因型人群相比,携带 rs6983267 GG-rs1177210 CC 基因型者结直肠癌易感性提高 2.83 倍。

本研究对 *MST1* 基因 SNP 与结直肠癌发病风险的关联性进行了研究,并对疾病进行分层分析。在对疾病分层前,并未发现 *MST1* 各 SNP 与结直肠癌发病风险相关。随后,本研究将结直肠癌分层为直肠癌和结肠癌,分析结果显示,当以直肠癌为结局变量时,SNP rs2234197 与直肠癌发病风险相关,与携带 GG + AA 基因型者相比,携带 AG 基因型者直肠癌发病风险降低,提示 rs2234197 AG 基因型或许是直肠癌的保护性因素。目前有关该 SNP 与疾病的关联研究尚无报道,本研究的实验结果为其他学者对该 SNP 的进一步研究提供依据。当以结肠癌为结局变量时,本研究发现 SNP rs8000 与结肠癌发病风险相关,与携带 TT + GT 基因型者相比,携带 GG 基因型者结肠癌发病风险降低,提示 rs8000 GG 基

表7 四种遗传模型下各 SNP 与结肠癌发病风险关联性 Logistic 回归分析结果

SNP	遗传模型	基因型	对照组 [n(%)]	病例组 [n(%)]	OR(95% CI)	P 值	AIC	BIC
rs8000	共显性	TT	225(55.1)	93(53.5)	1		700.8	718.3
		GT	150(36.8)	74(42.5)	1.176(0.809 ~ 1.711)	0.395		
		GG	33(8.1)	7(4.0)	0.455(0.192 ~ 1.079)	0.074		
	显性	TT	225(55.1)	93(53.5)	1		701.2	718.7
		GT + GG	183(44.9)	81(46.5)	1.040(0.724 ~ 1.493)	0.832		
	隐性	TT + GT	375(91.9)	167(96.0)	1		696.7	714.2
GG		33(8.1)	7(4.0)	0.425(0.182 ~ 0.992)	0.048			
超显性	TT + GG	258(63.2)	100(57.5)	1		699.6	717.1	
	GT	150(36.8)	74(42.5)	1.272(0.881 ~ 1.835)	0.200			
	GG	33(8.1)	7(4.0)	0.425(0.182 ~ 0.992)	0.048			
rs2234197	共显性	GG	275(67.1)	124(71.7)	1		699.3	716.8
		AG	119(29.0)	46(26.6)	0.856(0.570 ~ 1.285)	0.454		
		AA	16(3.9)	3(1.7)	0.437(0.124 ~ 1.541)	0.198		
	显性	GG	275(67.1)	124(71.7)	1		670.0	717.4
		AG + AA	135(32.9)	49(28.3)	0.808(0.544 ~ 1.199)	0.290		
	隐性	GG + AG	394(96.1)	170(98.3)	1		699.4	716.8
AA		16(3.9)	3(1.7)	0.458(0.131 ~ 1.603)	0.222			
超显性	GG + AA	291(71.0)	127(73.4)	1		700.7	718.2	
	AG	119(29.0)	46(26.6)	0.883(0.589 ~ 1.323)	0.546			
	GG	33(8.1)	7(4.0)	0.425(0.182 ~ 0.992)	0.048			
rs2267853	共显性	GG	326(80.3)	142(81.6)	1		698.6	716.0
		AG	74(18.2)	32(18.4)	0.929(0.582 ~ 1.483)	0.758		
		AA	6(1.5)	0(0.0)	-	0.999		
	显性	GG	326(80.3)	142(81.6)	1		699.1	716.6
		AG + AA	80(19.7)	32(18.4)	0.858(0.540 ~ 1.363)	0.516		
	隐性	GG + AG	400(98.5)	174(100.0)	1		695.1	712.5
AA		6(1.5)	0(0.0)	-	0.999			
超显性	GG + AA	332(81.8)	32(18.4)	1		699.5	717.0	
	AG	74(18.2)	142(81.6)	0.946(0.593 ~ 1.510)	0.817			
	GG	33(8.1)	7(4.0)	0.425(0.182 ~ 0.992)	0.048			
rs6073629	共显性	GG	299(73.8)	123(71.1)	1		696.1	713.5
		AG	100(24.7)	49(28.3)	1.157(0.770 ~ 1.740)	0.483		
		AA	6(1.5)	1(0.6)	0.465(0.055 ~ 3.935)	0.482		
	显性	GG	299(73.8)	123(71.1)	1		695.9	713.3
		AG + AA	106(26.2)	50(28.9)	1.121(0.749 ~ 1.677)	0.578		
	隐性	GG + AG	399(98.5)	172(99.4)	1		695.5	713.0
AA		6(1.5)	1(0.6)	0.447(0.053 ~ 3.777)	0.460			
超显性	GG + AA	305(75.3)	124(71.7)	1		695.6	713.1	
	AG	100(24.7)	49(28.3)	1.168(0.777 ~ 1.756)	0.454			

表8 MSTI 单体型与结肠癌的关联分析

单体型	病例组 [n(%)]	对照组 [n(%)]	χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
AGAG	21.11(0.053)	37.65(0.047)	0.086	0.770	1.090(0.612 ~ 1.942)
AGGT	39.07(0.097)	91.70(0.115)	2.049	0.152	0.730(0.474 ~ 1.125)
GAGG	40.94(0.102)	72.63(0.091)	0.075	0.784	0.939(0.602 ~ 1.467)
GGAG	38.87(0.097)	71.30(0.089)	0.014	0.907	1.026(0.662 ~ 1.591)
GGGT	254.91(0.634)	492.18(0.617)	0.819	0.365	1.133(0.864 ~ 1.487)

因型可能是结肠癌的保护性因素。关于 rs8000 的研究报道非常有限,目前仅有 Shen et al^[14] 研究了 rs8000 与肝细胞癌的关联性,但并未发现两者之间存在关联,这提示 MSTI SNP rs8000 在不同消化系统肿瘤中所起的作用可能不同。分层分析结果说明同一 SNP 在不同部位的肠癌中的作用可能不同。

总之,本研究通过筛选 MSTI 基因潜在致病的 SNP 位点,并分析了 SNPs 与结直肠癌、直肠癌及结肠癌发病风险的关联性,发现了 MSTI 基因 SNP

rs2234197 AG 基因型和 SNP rs8000 GG 基因型可能分别是直肠癌和结肠癌的保护性因素,该发现可能为结直肠癌患者的诊治提供依据。本研究尚存在一些不足之处。第一,本研究基于基因水平,所研究的 SNP 是否影响其编码的蛋白 MST1 的表达水平和功能,并影响 Hippo 信号通路中位于其下游的分子的表达和功能,进一步导致了疾病的发生发展尚不清楚,未来需要进一步通过体内和体外实验验证本文中所研究的 SNP 位点的功能。第二,研究样本纳入

量较小,且纳入人群仅为汉族,因此还需扩大样本量在不同的人群中进一步证实本研究的发现。第三,虽然已严格限制样本的纳入条件,但病例组和对照组的样本来源于不同的医院,这可能会对研究结果产生偏倚。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015: cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–32.
- [2] Shen T, Liu J L, Wang C Y, et al. Targeting Erbin in B cells for therapy of lung metastasis of colorectal cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 115.
- [3] Yuan Z, Xu T, Cai J, et al. Development and validation of an image-based deep learning algorithm for detection of synchronous peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(4): e645–51.
- [4] Liu X, Wang Y, Chen B, et al. Targeting the Hippo pathway in gastric cancer and other malignancies in the digestive system: from bench to bedside [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2512.
- [5] Gong J, Tian J, Lou J, et al. A polymorphic MYC response element in KBTBD11 influences colorectal cancer risk, especially in interaction with an MYC-regulated SNP rs6983267 [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3): 632–9.
- [6] 高 芳, 卫星如, 马立聪, 等. TLR5 基因多态性与非贲门胃癌的关联研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(1): 114–7.
- [7] Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A, et al. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467–80.
- [8] Bata N, Chaikuad A, Bakas N A, et al. Inhibitors of the Hippo pathway kinases STK3/MST2 and STK4/MST1 have utility for the treatment of acute myeloid leukemia [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(2): 1352–69.
- [9] Li X, Zhou S, Zhuang T, et al. YAP inhibits ER α and ER $^+$ breast cancer growth by disrupting a TEAD-ER α signaling axis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3075.
- [10] Xu C, Jin G, Wu H, et al. SIRP γ -expressing cancer stem-like cells promote immune escape of lung cancer *via* Hippo signaling [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(5): e141797.
- [11] Yu F X, Meng Z, Plouffe S W, et al. Hippo pathway regulation of gastrointestinal tissues [J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 201–27.
- [12] Qin F, Tian J, Zhou D, et al. Mst1 and Mst2 kinases: regulations and diseases [J]. *Cell Biosci*, 2013, 3(1): 31.
- [13] Wu J, Yang X, Lu H, et al. Inhibitory effect and mechanism of exogenous mammalian sterile 20-like kinase 1 on the growth of human colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(4): 2656–64.
- [14] Shen L, Wen J, Zhao T, et al. A genetic variant in large tumor suppressor kinase 2 of Hippo signaling pathway contributes to prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 1945–51.

Association study between mammalian sterile 20-like kinase 1 SNPs and colorectal cancer

Ma Licong^{1,2}, Yan Xiaoxia², Gao Fang³, Dong Wenjie², Li Yingze², Jia Yanbin^{1,2}

(¹Inner Mongolia Institute of Digestive Diseases, The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014030; ²School of Basic Medicine and Forensic Medicine, ³School of Medical Technology and Anesthesiology, Baotou Medical College, Baotou 014060)

Abstract Objective To explore the association between mammalian sterile 20-like kinase 1 (MST1) gene polymorphism and haplotype and the risk of colorectal cancer, rectal cancer, and colon cancer in the Han population in Baotou area by case-control association study. **Methods** A total of 390 patients with colorectal cancer diagnosed by pathology and 413 normal physical examination population were collected, and 2 ml of peripheral blood was taken for subsequent gene genotyping. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *MST1* gene were screened according to the genetic polymorphism data of Chinese Han population provided by the National Center for Biotechnology Information-Haplotype Mapping database. Gene genotyping was performed by Taqman method. Logistic regression was used to calculate the association between each SNP and the risk of colorectal cancer, colon cancer, and rectal cancer under codominant, dominant, overdominant, and recessive genetic models. **Results** Four SNPs of *MST1* gene were screened, namely rs8000, rs2234197, rs2267853, and rs6073629. Among them, SNP rs2234197 was associated with the risk of rectal cancer. Compared with the GG + AA genotype, the AG genotype could reduce the risk of rectal cancer, OR [95% confidence interval (CI)] = 0.657 (0.442–0.976). SNP rs8000 was associated with the risk of colon cancer. Compared with the TT + GT genotype, the GG genotype could reduce the risk of colon cancer [OR (95% CI) = 0.425 (0.182–0.992)]. **Conclusion** *MST1* gene SNP rs2234197 AG genotype and SNP rs8000 GG genotype may be protective factors for rectal cancer and colon cancer, respectively.

Key words colorectal cancer; Hippo pathway; MST1; single nucleotide polymorphism; genotyping; association study