

大肿瘤抑制激酶 2 基因多态性与原发性结直肠癌的关联性

李迎泽^{1*} 高芳^{2*} 卫星如¹ 董文杰¹ 马立聪³ 党彤³ 贾彦彬^{1,3,4}

摘要 目的 探讨大肿瘤抑制激酶 2 (LATS2) 基因单核苷酸多态性 (SNP) rs558614、rs9552315、rs7317471 和 rs9509492 与大肠癌发病风险的关联性。方法 采用 Taqman 法将 390 例大肠癌患者和同期收集的 413 例正常对照进行基因分型, 用非条件性 Logistic 回归计算比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (CI) 在共显性、显性、隐性、超显性和附加 5 种遗传模型下分别分析 LATS2 基因 SNP rs558614、rs9552315、rs7317471 和 rs9509492 与大肠癌、直肠癌和结肠癌发病风险的关联性; 采用 Haploview 4.2 软件构建单体型。结果 在共显性、显性、隐性、超显性和附加 5 种遗传模型下, SNP rs558614、rs9552315、rs7317471 和 rs9509492 与大肠癌、直肠癌和结肠癌发病没有关联。4 个 SNP 位点未能形成单体型块。结论 LATS2 基因 SNP rs558614、rs9552315、rs7317471 和 rs9509492 可能在大肠癌、直肠癌和结肠癌发病过程中不起主要作用。

关键词 大肿瘤抑制激酶 2; 大肠癌; 单核苷酸多态性; 关联研究

中图分类号 R 394.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)12-1927-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.12.014

大肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是大肠黏膜上皮在环境或者遗传等多种因素作用下发生的恶性病变, 发病率和致死率呈上升趋势, 已经成为全球各国所面临的重大的公共卫生问题。有研究^[1-2] 表明早期确诊 CRC 并治疗, 其 5 年生存率可达 90% 以上, 而晚期患者 5 年生存率仅约 10%。因此寻找一些

CRC 的早期筛查和发病风险预测的生物学标记对于疾病的防控将起到积极的作用。

大肿瘤抑制激酶 2 (large tumor suppressor kinase 2, LATS2) 作为 Hippo 信号通路的核心成员^[3], 在 CRC 的发生发展中扮演着重要的角色^[4-6], 是 CRC 分子遗传学研究的重要候选基因之一。然而, 目前关于 LATS2 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与 CRC 的关联研究报道较少, 因此, 该研究分析了 LATS2 基因多态性与 CRC 发病风险的关系, 旨在为 CRC 早期诊疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2018 年 9 月—2019 年 10 月在包头市肿瘤医院确诊为 CRC 的患者 390 例 (病例组) 其中 350 例为活检标本, 40 例为 CRC 根治标本。其中直肠癌样本 216 例, 结肠癌样本 174 例。所有样本均为新发病例且未接受过化疗或放疗, 无既往癌症史。其中男性 234 例 (60.0%), 女性 156 例 (40.0%); 年龄范围为 25~87 (60.8 ± 10.9) 岁。收集同期在包头医学院第一附属医院行健康体检的居民 413 例作为对照组, 其中男性 261 例 (63.2%), 女性 152 例 (36.8%); 年龄范围为 26~85 (57.2 ± 10.8) 岁。对照组均无癌症病史, 无明显的消化系统疾病和遗传病史。所有样本为互无血缘关系并且在包头市生活超过 5 年的汉族人, 并且病例和对照在年龄和性别方面相匹配 (年龄: $t = 0.45$, $P = 0.500$; 性别: $\chi^2 = 0.867$, $P = 0.352$)。该研究已获得包头医学院医学伦理委员会批准: 包医伦审人体 2021 第 (007) 号。所有研究对象签订了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 SNP 的筛选 SNP 的筛选已在其他研究中详细描述^[7], 即按照 HAPMAP 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筛选 Taq-SNP, 入选的 SNP 在中国汉族人群中的最小等位基因频率 (MAF) > 5%, 连锁不平衡 (LD) 相关系数 $r^2 > 0.8$ 。该研究优先选择了文献报道的 4 个 SNP, 即 rs558614、rs9552315、

2022-09-22 接收

基金项目: 内蒙古自然科学基金 (编号: 2021LHMS08010、2020LH08004);
包头医学院科学研究基金 (编号: BYJJ-DF201603)

作者单位: 包头医学院¹ 基础医学与法医学院、² 医学技术与麻醉学院、⁴ 护理学院, 包头 014060

³ 包头医学院第二附属医院内蒙古消化病研究所, 包头 014030

作者简介: 李迎泽, 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;

党彤, 女, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: dtong999@sina.com

* 对本文具有同等贡献

rs7317471 和 rs9509492 进行研究^[7-9]。

1.2.2 基因分型 抽取所有研究对象 2 ml 肘静脉血,使用人血液基因组 DNA 提取试剂盒(北京天根公司)提取外周血基因组 DNA;采用 Taqman 法进行基因分型,引物和探针由美国 ABI 公司设计并合成。基因分型时的 PCR 反应体系为 5 μ l,包括 MasterMix 2.5 μ l、Taqman probe 0.1 μ l、ddH₂O 1.4 μ l、DNA 1 μ l (10 ng)。反应条件为 95 $^{\circ}$ C、10 min,然后 95 $^{\circ}$ C、15 s、60 $^{\circ}$ C、1 min,进行 40 个循环反应。所有反应在 384 孔反应板中完成,实验中设阴性对照和阳性对照,最后在 ABI PRISM 7900HT 上读取数据。4 个 SNP 基因分型的成功率均大于 98%,基因分型没有成功的样本不再进行重复实验。随机抽取 5% 质量和数量较好的 DNA 样品进行重复实验,基因分型一致率为 100%。

1.3 统计学处理 所有数据资料采用 R 软件(version 3.5.0) 进行统计分析。分别采用 *t* 检验和 Pearson χ^2 检验分析年龄和性别在病例组和对照组间的分布差异;采用 χ^2 检验检测在对照组中各多态性位点的基因型分布是否遵循 Hardy-Weinberg 平衡(HWE);用非条件性 Logistic 回归计算经年龄、性别调整后的比值比(odds ratio, OR) 及其 95% 可信区间(confidence interval, CI) 在共显性(codominant)、显性(dominant)、隐性(recessive)、超显性(overdominant) 和附加(log-additive) 5 种遗传模型下评价 4 个 SNP 与 CRC 发病风险的关联性,并分层评估在 5 种遗传模式下,各 SNP 与结肠癌和直肠癌之间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Haploview 4.2 软件构建单体型,采用非条件性 Logistic 回归分析各单体型与 CRC、直肠癌和结肠癌的关联性。

2 结果

2.1 各 SNP 与 CRC 发病风险的关联性分析

SNP rs558614、rs9552315、rs7317471 和 rs9509492 在对照组中的基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡,统计结果显示,LATS2 基因 SNP rs558614、rs9552315、rs7317471 和 rs9509492 在共显性、显性、隐性、超显性和附加 5 种遗传模型下与 CRC 的发病风险均无关联($P > 0.05$),见表 1。

2.2 各 SNP 与直肠癌发病风险的关联性分析 统计结果显示,LATS2 基因 SNP rs558614、rs9552315、rs7317471 和 rs9509492 在共显性、显性、隐性、超显性和附加 5 种遗传模型下与直肠癌的发病风险均无

关联($P > 0.05$),见表 2。

2.3 各 SNP 与结肠癌发病风险的关联性分析 统计结果显示,LATS2 基因 SNP rs558614、rs9552315、rs7317471 和 rs9509492 在共显性、显性、隐性、超显性和附加 5 种遗传模型下与结肠癌的发病风险均无关联($P > 0.05$),见表 3。

2.4 LATS2 基因单体型与 CRC、直肠癌和结肠癌发病风险的关系 使用 Haploview 4.2 软件对 LATS2 基因 4 个 SNP 进行连锁不平衡检验,计算 LOD 值、连锁不平衡系数 D' ,对存在连锁不平衡的位点构建单体型。结果显示,分别以 CRC、直肠癌和结肠癌为结局变量,所研究的 4 个 SNP rs558614、rs9552315、rs7317471、rs9509492 连锁程度低,未能构建出单体型。

3 讨论

CRC 是一种较为常见的消化道恶性肿瘤,有着复杂的多因素、多阶段的发病过程,每年新发的病例数和因其直接死亡的人数正不断增加,严重困扰着人类的健康。中国已经成为 CRC 高发的国家之一,数据显示,在 2020 年,中国新发 CRC 约有 55.5 万例,因 CRC 死亡的人数也有 28.6 万^[10],攻克 CRC 仍然是一个世界性的难题。寻找一些可以预测 CRC 发病风险的生物学标记以尽量在早期发现并且干预治疗对于提高 CRC 患者生存率是至关重要的。

LATS2 基因位于常染色体 13q11-12,具有高度的遗传保守性。作为 Hippo 信号通路的重要组成部分,在人体的生理过程中有承上启下的作用,可以与上游的蛋白分子和下游的靶基因协同调节细胞周期,调控细胞凋亡^[11],抑制恶性肿瘤的发生发展。研究^[6]表明,如果将 LATS2 基因敲除后,可升高下游 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP) 和 PDZ 结构域转录共刺激因子(TAZ) 等靶因子的表达水平,使杯状细胞分化加快,活性增加,隐窝细胞也不断增殖,导致 CRC 的发生和发展。多项研究显示,相对正常的大肠组织,LATS2 在 CRC 组织中的表达水平降低;且 LATS2 的低表达与 CRC 的发病相关。如 Liang et al^[5] 表明,从正常的癌旁组织到大肠腺瘤样组织再到 CRC 组织,LATS2 mRNA 表达水平呈下降的趋势。陶国全等^[12] 报道 LATS2 在 CRC 组织中的蛋白表达阳性率(35.1%) 要明显地低于正常癌旁组织的阳性率(65.0%)。此外,一些微小 RNA 也可以通过下调 LATS2 的表达水平而升高 CRC

表1 不同遗传模式下各 SNP 与 CRC 发病风险的关系 [n(%)]

SNP	模型	基因型	对照组 ^a	病例组 ^a	OR(95% CI) ^b	P 值	AIC	BIC
rs558614	共显性	AA	114(28.9)	110(28.4)	1	-	1 065.2	1 067.9
		AG	184(46.7)	176(45.4)	1.050(0.712 ~ 1.550)	0.805		
		GG	96(24.4)	102(26.3)	1.102(0.774 ~ 1.567)	0.590		
	显性	AA	114(28.9)	110(28.4)	1	-	1 065.3	1 068.0
		AG + GG	280(71.1)	278(71.6)	0.987(0.720 ~ 1.353)	0.933		
	隐性	AA + AG	298(75.6)	286(73.7)	1	-	1 065.1	1 067.8
		GG	96(24.4)	102(26.3)	1.082(0.779 ~ 1.501)	0.638		
	超显性	AA + GG	210(53.3)	212(54.6)	1	-	1 065.1	1 067.8
		AG	184(46.7)	176(45.4)	0.932(0.700 ~ 1.240)	0.627		
	附加	-	-	-	0.756(0.561 ~ 1.018)	0.065	1 065.1	1 067.8
rs9552315	共显性	TT	104(25.6)	113(29.2)	1	-	1 081.1	1 083.8
		TC	200(49.1)	184(47.5)	0.844(0.568 ~ 1.253)	0.400		
		CC	103(25.3)	90(23.3)	0.985(0.693 ~ 1.401)	0.935		
	显性	TT	104(25.6)	113(29.2)	1	-	1 080.9	1 083.6
		TC + CC	303(74.4)	274(70.8)	0.852(0.620 ~ 1.171)	0.324		
	隐性	TT + TC	304(74.7)	297(76.7)	1	-	1 081.7	1 084.4
		CC	103(25.3)	90(23.3)	0.932(0.670 ~ 1.297)	0.677		
	超显性	TT + CC	207(50.9)	203(52.5)	1	-	1 081.6	1 084.3
		TC	200(49.1)	184(47.5)	0.928(0.699 ~ 1.231)	0.602		
	附加	-	-	-	0.789(0.588 ~ 1.060)	0.116	1 081.3	1 084.0
rs7317471	共显性	CC	346(84.4)	320(82.5)	1	-	1 086.6	1 094.3
		CT	57(13.9)	65(16.8)	0.445(0.112 ~ 1.762)	0.249		
		TT	7(1.7)	3(0.8)	0.377(0.091 ~ 1.551)	0.176		
	显性	CC	346(84.4)	320(82.5)	1	-	1 086.3	1 089.0
		CT + TT	64(15.6)	68(17.5)	1.100(0.753 ~ 1.608)	0.623		
	隐性	CC + CT	403(98.3)	385(99.2)	1	-	1 085.0	1 087.7
		TT	7(1.7)	3(0.8)	0.433(0.109 ~ 1.715)	0.233		
	超显性	CC + TT	353(86.1)	323(83.2)	1	-	1 085.8	1 088.5
		CT	57(13.9)	65(16.8)	1.194(0.807 ~ 1.768)	0.376		
	附加	-	-	-	0.795(0.593 ~ 1.066)	0.125	1 086.1	1 088.8
rs9509492	共显性	AA	160(39.2)	165(42.9)	1	-	1 078.9	1 081.6
		AG	178(43.6)	158(41.0)	0.919(0.608 ~ 1.387)	0.687		
		GG	70(17.2)	62(16.1)	1.017(0.675 ~ 1.532)	0.935		
	显性	AA	160(39.2)	165(42.9)	1	-	1 078.8	1 087.5
		AG + GG	248(60.8)	220(57.1)	0.908(0.680 ~ 1.211)	0.510		
	隐性	AA + AG	338(82.8)	323(83.9)	1	-	1 079.2	1 081.9
		GG	70(17.2)	62(16.1)	0.968(0.662 ~ 1.416)	0.866		
	超显性	AA + GG	230(56.4)	227(59.0)	1	-	1 079.0	1 081.6
		AG	178(43.6)	158(41.0)	0.926(0.695 ~ 1.233)	0.598		
	附加	-	-	-	0.784(0.584 ~ 1.052)	0.105	1 079.1	1 081.8

a: 由于有缺失的数据,因此基因型之和不及样本总数;b: 该结果调整了年龄和性别因素;AIC: 最小信息准则;BIC: 贝叶斯信息准则

细胞的增殖^[13]。因此,LATS2 基因可能参与了 CRC 的发生发展,LATS2 基因的一些遗传改变可能与 CRC 的发病风险关联。

本研究以包头地区汉族人群为样本,研究分析了 LATS2 基因多态性与 CRC 发病风险的关系,结果显示:所选的 4 个 SNP rs558614、rs9552315、rs7317471 和 rs9509492 可能与包头地区初发型结肠癌发病风险无明显相关性;进一步分层分析 4 个 SNP 与结肠癌和直肠癌发病风险的关系,也未发现关联。目前关于 LATS2 基因 SNP 与 CRC 的关联

性报道较少,仅有 Sebio et al^[9]报道,rs558614 与 CRC 的发病无关,与该研究结果一致;然而他们发现 rs9552315 是预测左侧结肠癌患者复发概率较为重要的 SNP,提示相同的 SNP 在疾病的不同时期所起的作用不同。该课题组前期研究结果显示,LATS2 基因 SNP rs9552315 与幽门螺杆菌的感染风险关联,与 TT 基因型相比,CT 基因型可降低感染幽门螺杆菌的风险,但该位点与非贲门胃癌无关联;SNP rs9509492 在附加遗传模型下,可降低非贲门胃癌的发病风险,但是该位点与幽门螺杆菌感染无关

联; 而 SNP rs558614 和 rs7317471 与非贲门胃癌发病风险和幽门螺杆菌的感染风险均无关联^[8]。Shen et al^[14] 研究表明 ,LATS2 基因 SNP rs7317471 是肝癌患者的预后生物标志物 ,CT + TT 基因型肝癌患者死亡风险低于 CC 基因型的肝癌患者 ,LATS2 基因 SNP rs9509492 则被证明与肝癌的发病和死亡风险无明显关联。因此 ,同一 SNP 在不同的肿瘤中所起的作用可能不尽相同 ,在同一肿瘤的不同发展时期

所起的作用也有差异。

由于 CRC 是一种异质性肿瘤 ,包括结肠癌和直肠癌 ,其解剖结构 ,病理特征等均存在一定的差异 ,可能在发病过程中 ,同一 SNP 所起到的作用也不尽相同 ,所以本研究在分析了 LATS2 基因 SNP 与 CRC 发病风险关系之外 ,还分别对这几个 SNP 与结肠癌和直肠癌发病风险的关系进行了分析 ,以避免肿瘤的异质性对结果造成偏倚。结果表明 ,所选的 SNP

表 2 不同遗传模式下各 SNP 与直肠癌发病风险的关系 [n(%)]

SNP	模型	基因型	对照组 ^a	病例组 ^a	OR(95% CI) ^b	P 值	AIC	BIC
rs558614	共显性	AA	114(28. 9)	63(29. 4)	1	-	775. 8	778. 1
		AG	184(46. 7)	90(42. 1)	1. 136(0. 721 ~ 1. 787)	0. 583		
		GG	96(24. 4)	61(28. 5)	1. 320(0. 871 ~ 1. 999)	0. 190		
	显性	AA	114(28. 9)	63(29. 4)	1	-	776. 0	778. 3
		AG + GG	280(71. 1)	151(70. 6)	0. 954(0. 657 ~ 1. 386)	0. 804		
	隐性	AA + AG	298(75. 6)	153(71. 5)	1	-	774. 9	777. 1
		GG	96(24. 4)	61(28. 5)	1. 244(0. 849 ~ 1. 823)	0. 263		
	超显性	AA + GG	210(53. 3)	124(57. 9)	1	-	774. 6	776. 9
		AG	184(46. 7)	90(42. 1)	0. 810(0. 575 ~ 1. 140)	0. 226		
	附加	-	-	-	1. 062(0. 844 ~ 1. 336)	0. 608	775. 9	778. 2
rs9552315	共显性	TT	104(25. 6)	65(30. 4)	1	-	785. 0	787. 3
		TC	200(49. 1)	102(47. 7)	0. 734(0. 457 ~ 1. 178)	0. 201		
		CC	103(25. 3)	47(22. 0)	0. 922(0. 601 ~ 1. 413)	0. 708		
	显性	TT	104(25. 6)	65(30. 4)	1	-	785. 0	787. 3
		TC + CC	303(74. 4)	149(69. 6)	0. 776(0. 534 ~ 1. 127)	0. 183		
	隐性	TT + TC	304(74. 7)	167(78. 0)	1	-	786. 1	788. 4
		CC	103(25. 3)	47(22. 0)	0. 849(0. 568 ~ 1. 267)	0. 423		
	超显性	TT + CC	207(50. 9)	112(52. 3)	1	-	786. 5	788. 8
		TC	200(49. 1)	102(47. 7)	0. 917(0. 655 ~ 1. 285)	0. 616		
	附加	-	-	-	0. 853(0. 673 ~ 1. 082)	0. 190	785. 0	787. 3
rs7317471	共显性	CC	346(84. 4)	178(83. 2)	1	-	788. 8	791. 0
		CT	57(13. 9)	34(15. 9)	0. 513(0. 104 ~ 2. 545)	0. 414		
		TT	7(1. 7)	2(0. 9)	0. 475(0. 091 ~ 2. 468)	0. 376		
	显性	CC	346(84. 4)	178(83. 2)	1	-	788. 8	791. 0
		CT + TT	64(15. 6)	36(16. 8)	1. 018(0. 646 ~ 1. 606)	0. 938		
	隐性	CC + CT	403(98. 3)	212(99. 1)	1	-	788. 0	790. 3
		TT	7(1. 7)	2(0. 9)	0. 507(0. 102 ~ 2. 511)	0. 405		
	超显性	CC + TT	353(86. 1)	180(84. 1)	1	-	788. 7	791. 0
		CT	57(13. 9)	34(15. 9)	1. 092(0. 682 ~ 1. 748)	0. 713		
	附加	-	-	-	0. 965(0. 644 ~ 1. 445)	0. 861	788. 7	790. 1
rs9509492	共显性	AA	160(39. 2)	94(44. 5)	1	-	978. 9	981. 6
		AG	178(43. 6)	83(39. 3)	0. 794(0. 631 ~ 1. 427)	0. 875		
		GG	70(17. 2)	34(16. 1)	0. 827(0. 665 ~ 1. 672)	0. 937		
	显性	AA	160(39. 2)	94(44. 5)	1	-	978. 8	987. 5
		AG + GG	248(60. 8)	117(55. 5)	0. 803(0. 547 ~ 1. 161)	0. 704		
	隐性	AA + AG	338(82. 8)	177(83. 9)	1	-	979. 2	981. 9
		GG	70(17. 2)	34(16. 1)	0. 928(0. 656 ~ 1. 326)	0. 675		
	超显性	AA + GG	230(56. 4)	128(60. 7)	1	-	979. 0	981. 6
		AG	178(43. 6)	83(39. 3)	0. 838(0. 786 ~ 1. 564)	0. 598		
	附加	-	-	-	0. 824(0. 648 ~ 1. 052)	0. 105	979. 1	981. 8

a: 有缺失的数据 ,基因型之和不及样本总数; b: 调整了年龄和性别因素; AIC: 最小信息准则; BIC: 贝叶斯信息准则

表3 不同遗传模式下各 SNP 与结肠癌发病风险的关系 [n(%)]

SNP	模型	基因型	对照组 ^a	病例组 ^a	OR(95% CI) ^b	P 值	AIC	BIC
rs558614	共显性	AA	114(28.9)	47(27.0)	1	-	686.2	688.5
		AG	184(46.7)	86(49.4)	0.974(0.586~1.619)	0.920		
		GG	96(24.4)	41(23.6)	0.895(0.568~1.410)	0.631		
	显性	AA	114(28.9)	47(27.0)	1	-	686.2	688.5
		AG+GG	280(71.1)	127(73.0)	1.049(0.699~1.575)	0.816		
	隐性	AA+AG	298(75.6)	133(76.4)	1	-	686.1	688.4
		GG	96(24.4)	41(23.6)	0.923(0.602~1.414)	0.713		
	超显性	AA+GG	210(53.3)	88(50.6)	1	-	686.0	688.3
		AG	184(46.7)	86(49.4)	1.102(0.766~1.585)	0.600		
	附加	-	-	-	0.991(0.770~1.274)	0.941	686.3	688.6
rs9552315	共显性	TT	104(25.6)	48(27.7)	1	-	694.5	696.8
		TC	200(49.1)	82(47.4)	1.005(0.607~1.665)	0.983		
		CC	103(25.3)	43(24.9)	1.071(0.686~1.672)	0.763		
	显性	TT	104(25.6)	48(27.7)	1	-	694.5	696.8
		TC+CC	303(74.4)	125(72.3)	0.961(0.638~1.447)	0.848		
	隐性	TT+TC	304(74.7)	130(75.1)	1	-	694.5	696.8
		CC	103(25.3)	43(24.9)	1.048(0.690~1.591)	0.828		
	超显性	TT+CC	207(50.9)	91(52.6)	1	-	694.4	696.7
		TC	200(49.1)	82(47.4)	0.936(0.652~1.345)	0.722		
	附加	-	-	-	1.002(0.777~1.291)	0.990	694.6	696.9
rs7317471	共显性	CC	346(84.4)	142(81.6)	1	-	698.4	700.7
		CT	57(13.9)	31(17.8)	0.328(0.039~2.750)	0.304		
		TT	7(1.7)	1(0.6)	0.265(0.030~2.305)	0.229		
	显性	CC	346(84.4)	142(81.6)	1	-	698.2	700.5
		CT+TT	64(15.6)	32(18.4)	1.139(0.708~1.832)	0.591		
	隐性	CC+CT	403(98.3)	173(99.4)	1	-	697.0	699.3
		TT	7(1.7)	1(0.6)	0.317(0.038~2.652)	0.289		
	超显性	CC+TT	353(86.1)	143(82.2)	1	-	697.6	699.9
		CT	57(13.9)	31(17.8)	1.255(0.772~2.042)	0.360		
	附加	-	-	-	1.038(0.677~1.590)	0.865	699.5	701.8
rs9509492	共显性	AA	160(39.2)	71(40.8)	1	-	976.6	980.2
		AG	178(43.6)	75(43.1)	0.949(0.644~1.400)	0.903		
		GG	70(17.2)	28(16.1)	0.901(0.536~1.515)	0.965		
	显性	AA	160(39.2)	71(40.8)	1	-	977.4	987.1
		AG+GG	248(60.8)	103(59.2)	0.936(0.652~1.344)	0.784		
	隐性	AA+AG	338(82.8)	146(83.9)	1	-	978.3	980.7
		GG	70(17.2)	28(16.1)	0.926(0.573~1.495)	0.705		
	超显性	AA+GG	230(56.4)	99(56.9)	1	-	978.2	980.1
		AG	178(43.6)	75(43.1)	0.979(0.684~1.401)	0.647		
	附加	-	-	-	0.961(0.690~1.338)	0.135	978.4	980.5

a: 有缺失的数据,基因型之和不及样本总数; b: 调整了年龄和性别因素; AIC: 最小信息准则; BIC: 贝叶斯信息准则

可能在 CRC 发生发展的整个过程中不起主要作用。然而,由于该实验的样本量偏小,仅有 803 例样本被纳入研究;同时,本研究仅分析了 LATS2 rs558614、rs9552315、rs7317471 和 rs9509492 与 CRC、直肠癌及结肠癌的关系,并不能排除 LATS2 基因其他的多态性与 CRC、直肠癌及结肠癌的遗传易感性是否关联。因此,关于 LATS2 基因多态性与 CRC、直肠癌

及结肠癌的遗传易感性的关联性还需要进一步扩大样本量,并在不同的人群中对 LATS2 基因的所有 SNP 进行研究并确证。

参考文献

- [1] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识[J]. 中华医学杂志 2020, 100(22): 1691-8.
- [2] 姚海波 邵钦树. 重视结直肠癌的早期诊断及预防[J]. 医院

- 与医学 2018 6(3): 34-9 44.
- [3] Furth N, Aylon Y. The LATS1 and LATS2 tumor suppressors: beyond the Hippo pathway [J]. *Cell Death Differ* 2017, 24(9): 1488-501.
- [4] Han Y. Analysis of the role of the Hippo pathway in cancer [J]. *J Transl Med* 2019, 17(1): 116.
- [5] Liang K, Zhou G, Zhang Q, et al. Expression of hippo pathway in colorectal cancer [J]. *Saudi J Gastroenterol* 2014, 20(3): 188-94.
- [6] 黄耀凭, 杨凤, 周天华, 等. Hippo 信号通路及其在消化系统肿瘤中的作用研究进展 [J]. *浙江大学学报(医学版)* 2020, 49(1): 35-43.
- [7] 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.
- [8] Ma L C, Tian X Y, Gao F, et al. Association analysis between SNPs in LATS1 and LATS2 and non-cardia gastric cancer [J]. *BMC Gastroenterol* 2020, 20(1): 155.
- [9] Sebio A, Matsusaka S, Zhang W, et al. Germline polymorphisms in genes involved in the Hippo pathway as recurrence biomarkers in stages II/III colon cancer [J]. *Pharmacogenomics J* 2016, 16(4): 312-9.
- [10] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志* 2021, 7(2): 1-13.
- [11] 吉新彦, 钟国轩, 赵斌. 哺乳动物 Hippo 信号通路分子机制研究进展 [J]. *遗传* 2017, 39(7): 546-67.
- [12] 陶国全, 李国新, 葛恒发, 等. LATS2 在人结直肠癌中的表达及意义 [J]. *中国老年学杂志* 2013, 33(10): 2289-91.
- [13] Ragusa M, Statello L, Maugeri M, et al. Specific alterations of the microRNA transcriptome and global network structure in colorectal cancer after treatment with MAPK/ERK inhibitors [J]. *J Mol Med (Berl)* 2012, 90(12): 1421-38.
- [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.

Associations of polymorphism in large tumor suppressor kinase 2 gene with colorectal cancer

Li Yingze¹, Gao Fang², Wei Xingru¹, Dong Wenjie¹, Ma Licong³, Dang Tong³, Jia Yanbin^{1,3,4}
¹Dept of Basic Medicine and Forensic Medicine, ²College of Medical Technology and Anaesthesia, ³School of Nursing, Baotou Medical College, Baotou 014060; ⁴Inner Mongolia Institute of Digestive Diseases, The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014030

Abstract Objective To investigate the association between single nucleotide polymorphism (SNP) rs558614, rs9552315, rs7317471 and rs9509492 in large tumor suppressor kinase 2 (LATS2) gene and the risk of colorectal cancer. **Methods** A total of 390 colorectal cancer patients and 413 healthy subjects were genotyped by Taqman method. The odds ratio (OR) and its 95% CI were calculated by unconditional logistic regression, to estimate the associations between SNP rs558614, rs9552315, rs7317471, rs9509492 in LATS2 gene and the risk of colorectal cancer, rectal cancer, as well as colon cancer under codominant, dominant, recessive, overdominant, and log-additive genetic models. Haplotypes were constructed by haploview software 4.2. **Results** SNP rs558614, rs7317471, rs9552315 and rs9509492 in LATS2 gene were not associated with the risk of colorectal cancer, rectal cancer and colon cancer under codominant, dominant, recessive, overdominant, and log-additive genetic models. No haploid blocks were formed between the 4 SNPs. **Conclusion** SNP rs558614, rs7317471, rs9552315, rs9509492 in LATS2 gene may not play a major role in the development of colorectal cancer, rectal cancer and colon cancer.

Key words large tumor suppressor kinase 2; colorectal cancer; single nucleotide polymorphism; association study