

网络出版时间: 2019-3-26 13:45 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190322.1759.023.html>

## IL-22 基因单核苷酸多态性与结直肠癌易感性和临床病理参数的相关性

叶石才<sup>1</sup>, 郑学宝<sup>1,2</sup>, 朱 朱<sup>1</sup>, 周 宇<sup>1</sup>, 钟 宇<sup>1</sup>, 黄 哲<sup>1</sup>,  
王永存<sup>1</sup>, 叶 华<sup>1</sup>, 邹 颖<sup>1</sup>, 冯锦山<sup>1</sup>, 迟宏罡<sup>1</sup>, 朱宇珍<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨白细胞介素 22(IL-22) 基因单核苷酸多态性与结直肠癌易感性和临床病理参数的相关性。方法 选取结直肠癌患者 306 例, 健康对照者 358 例, 采用 TaqMan 探针技术, 对 IL-22 基因两个 SNP 位点(rs2227473 和 rs2227483) 进行基因分型, 统计分析结直肠癌患者和健康对照者的基因频率, 并结合结直肠癌患者不同的临床特点、病理特征进行分层比较。结果 IL-22 基因 rs2227473 位点在结直肠癌患者中 G 的等位基因频率为 92%, 在健康对照者中的等位基因频率为 85.6%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 13.25, P = 0.0003$ ); 在临床分期中, rs2227473 位点 G 的在 I + II 期患者中的基因频率为 80.3%, 在 III + IV 期患者中的基因频率为 91.5%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 16.7, P < 0.0001$ )。而 rs2227473 位点的基因型与血清癌胚抗原(CEA)、原发肿瘤扩展情况、淋巴结状态和转移情况的参数之间无显著相关性。且 rs2227483 位点的基因型及等位基因频率分布在结直肠癌患者与健康对照者间差异有统计学意义。结论 IL-22 基因 rs2227473 多态性与结直肠癌的易感性和临床分期相关, 其中携带等位基因 G 增加结直肠癌的发生风险。

**关键词** 白细胞介素-22; 结直肠癌; 基因多态性; 遗传易感性; 临床病理

中图分类号 R 735.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)04-0617-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.04.023

结直肠癌是世界范围内高发的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率在男性和女性患者中均位列第三位。随着我国经济的发展、人民生活方式和膳食结构的改变, 结直肠癌的发病率呈逐年上升的趋势, 已跃居为我国排第四位的恶性肿瘤性疾病, 中晚期占大多数<sup>[1]</sup>。不同临床分期的结直肠癌的治疗方法不同, 准确判断肿瘤的病理及临床分期非常重要。结直肠癌是多基因改变、多因素影响、多阶段发展的高度恶性肿瘤, 其中宿主的遗传易感性在结直肠癌发病中的作用越来越受到重视<sup>[2]</sup>。目前已发现多种基因直接参与和调节机体的免疫应答, 并决定这人群或个体易感性的差异<sup>[3-7]</sup>。

IL-22 是 IL-10 家族成员之一, 介导上皮免疫和黏膜组织修复, 主要由激活的  $\alpha\beta$  T 细胞、 $\gamma\delta$  T 细胞、NK T 细胞和固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)分泌。目前诸多研究<sup>[8]</sup>表明 IL-22 在结直肠癌的天然和获得性保护性免疫中起重要作用, 且参与调节肿瘤细胞增殖和细胞周期的信号通路, 但宿主基因对其功能的调控及其与结直肠癌的易感性的关系尚不清楚。有关 IL-22 基因多态性可能与结直肠癌易感性的研究鲜有报道。该研究主要是对 IL-22 基因单核苷酸多态性进行研究, 探讨 SNP 位点(rs2227473 和 rs2227483)与结直肠癌发病的关系, 以及其是否与结直肠癌患者的临床特点、病理特征有相关性。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

**1.1.1 试剂和仪器** 全血 DNA 提取试剂盒购自德国 Qiagen 公司; 热启动 Taq 酶购自日本 TaKaRa 宝生物工程(大连)有限公司; 紫外分光光度计 Nano-Drop 购自美国 Thermo Scientific 公司; 实时荧光定量 PCR-7500 仪购自美国 ABI 公司。

2018-12-10 接收

基金项目: 广东省医学科研基金立项项目(编号: A2017005、B2017414、B2017044、A2018495); 广东省普通高校省级重大科研项目(编号: 2017KZDXM017); 国家自然科学基金(编号: 81573932、81603592); 广东省科技发展专项资金(基础与应用基础研究方向)项目(编号: 2016A030310356); 湛江市科技计划项目(编号: 2014A01014); 广东医科大学科研基金面上培育项目(编号: M2016021); 广东省中医药局科研项目(编号: 20182072、20182069)

作者单位: <sup>1</sup> 广东医科大学 湛江 524000

<sup>2</sup> 广州中医药大学 广州 510006

作者简介: 叶石才, 男, 硕士, 副主任医师;

朱宇珍, 女, 博士, 责任作者, E-mail: zhuyuzhen2003@126.com;

郑学宝, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: xue-baozhenggy@126.com

**1.1.2 病例资料** 选取广东医科大学附属医院确诊结直肠癌患者 306 例。按照《结直肠癌诊疗规范(2015 年版)》诊断标准,通过磁共振成像(MRI)或计算机断层扫描(CT)检查肿瘤大小和区域淋巴结转移情况。临床阶段根据国际癌症防治联盟(UICC)标准进行分级。结直肠癌患者均经组织病理学检查或在抽血前没有接受治疗。健康对照组为医院体检者 358 例。所有研究对象签署由广东医科大学附属医院伦理委员会批准的知情同意书,符合医学伦理学规定。

## 1.2 方法

**1.2.1 DNA 的提取及纯化** 用肝素锂抗凝管收集静脉血,采用 Qiagen 全血 DNA 抽提试剂盒提取基因组 DNA,严格按照说明书操作。质量控制:取 DNA 样本 2  $\mu$ l,用紫外分光光度计 NanoDrop 测定 DNA 纯度和浓度,若  $OD_{260}/OD_{280} > 1.8$ ,  $OD_{260}/OD_{230} > 2.0$ ,则 DNA 纯度合格。

**1.2.2 引物设计与合成** TaqMan 探针和引物设计采用 7500 实时荧光定量 PCR 仪随机软件 Primer Express 3.0 设计。rs2227473 和 rs2227483 位点设计的两条探针分别采用美国 AB 公司的 VIC 和 FAM 进行荧光标记。

**1.2.3 SNP 等位基因分型** 取纯度合格的 DNA 样本,在 384 孔板扩增待测样本,反应体系为 10  $\mu$ l,其中通用 PCR 混合液( $2 \times$  TaqMan genotyping Master Mix) 5  $\mu$ l,引物与探针混合液( $40 \times$  TaqMan SNP Genotyping Assay Mix) 0.25  $\mu$ l, DNA (50 ng/ $\mu$ l) 1  $\mu$ l。PCR 扩增反应条件:95  $^{\circ}$ C、10 min,95  $^{\circ}$ C、15 s,60  $^{\circ}$ C、1 min,共 40 个循环。在 PCR 扩增过程中,若样本为等位基因 1 的纯合子时,仅可检测到 VIC 荧光;若样本为等位基因 2 的纯合子时,仅可检测到 FAM 荧光;若样本为杂合子时,可同时检测到 FAM 和 VIC 两种荧光。

**1.3 统计学处理** 采用 GraphPad Prism 6 软件进行统计分析,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。采用  $\chi^2$  检验确定结直肠癌组与健康对照组的等位

基因频率的差异,进一步通过计算比值比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(95% confidence intervals, 95% CI)来评估结直肠癌发生与 IL-22 等位基因的相关性。分析结直肠癌患者不同基因型与临床病理表型的相关性,如年龄、性别、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、原发肿瘤延长、淋巴结状态、转移和肿瘤分期等。

## 2 结果

**2.1 研究人群特征** 结直肠癌组和健康对照组之间年龄差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.483$ ,  $P > 0.05$ )。其中结直肠癌组和健康对照组性别差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.576$ ,  $P > 0.05$ ),提示结直肠癌组和健康对照组间具有可比性。见表 1。

表 1 研究人群特征

| 项目    | 结直肠癌组<br>( <i>n</i> = 306) | 健康对照组<br>( <i>n</i> = 358) | <i>P</i> 值 | <i>t</i> / $\chi^2$ 值 |
|-------|----------------------------|----------------------------|------------|-----------------------|
| 年龄(岁) | 47.74 $\pm$ 11.63          | 45.46 $\pm$ 10.52          | >0.05      | 0.483                 |
| 性别    |                            |                            |            |                       |
| 男     | 189                        | 228                        |            |                       |
| 女     | 117                        | 130                        | >0.05      | 0.576                 |

**2.2 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌的易感性的关联性分析** 通过对两组人群 rs2227473、rs2227483 位点的基因分型进行分析,结果显示 rs2227473 位点的单核苷酸多态性与结直肠癌的易感性相关,两者之间的差异具有统计学意义( $P = 0.0003$ )。rs2227483 位点的单核苷酸多态性与结直肠癌的易感性无相关性( $P = 0.99$ )。见表 2。

**2.3 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌 CEA 的关联性分析** 血清 CEA 水平能预测结直肠癌的预后及复发,是应用于临床的结直肠癌肿瘤标志物中重要的一种。通过分析结直肠癌患者 rs2227473、rs2227483 位点多态性与 CEA 的相关性,结果显示 rs2227473、rs2227483 位点的单核苷酸多态性与结直肠癌的易感性无相关性( $P = 0.93$ ,  $P = 0.88$ )。见表 3。

表 2 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌的易感性的关联性分析

| SNP ID    | 组别   | 等位基因频率(%) |           | 基因型 |     |    | 等位基因比较     |            |      |             |
|-----------|------|-----------|-----------|-----|-----|----|------------|------------|------|-------------|
|           |      | A         | a         | AA  | Aa  | aa | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 | OR 值 | 95% CI      |
| rs2227473 | 健康对照 | 613(85.6) | 103(14.4) | 267 | 79  | 12 |            |            |      |             |
| G > A     | 结直肠癌 | 563(92.0) | 49(8.0)   | 259 | 45  | 2  | 13.25      | 0.0003     | 1.93 | 1.35 ~ 2.76 |
| rs2227483 | 健康对照 | 407(56.8) | 309(43.2) | 127 | 153 | 78 |            |            |      |             |
| A > T     | 结直肠癌 | 348(56.9) | 264(43.1) | 103 | 142 | 61 | 0.004      | 0.99       | 1.00 | 0.80 ~ 1.24 |

表3 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌 CEA 的关联性分析

| SNP ID    | 分组      | 等位基因频率(%) |           | 基因型 |     |    | 等位基因比较     |      |      |             |
|-----------|---------|-----------|-----------|-----|-----|----|------------|------|------|-------------|
|           |         | A         | a         | AA  | Aa  | aa | $\chi^2$ 值 | P 值  | OR 值 | 95% CI      |
| rs2227473 | CEA ≤ 5 | 395(91.4) | 37(8.6)   | 180 | 35  | 1  | 0.008      | 0.93 | 0.97 | 0.52 ~ 1.82 |
| G > A     | CEA > 5 | 165(91.7) | 15(8.3)   | 76  | 13  | 1  |            |      |      |             |
| rs2227483 | CEA ≤ 5 | 230(52.8) | 206(47.2) | 63  | 104 | 51 | 0.02       | 0.88 | 0.97 | 0.68 ~ 1.38 |
| A > T     | CEA > 5 | 94(53.4)  | 82(46.6)  | 24  | 46  | 18 |            |      |      |             |

表4 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌原发肿瘤(T)的关联性分析

| SNP ID    | 分组    | 等位基因频率(%) |           | 基因型 |     |    | 等位基因比较     |      |      |             |
|-----------|-------|-----------|-----------|-----|-----|----|------------|------|------|-------------|
|           |       | A         | a         | AA  | Aa  | aa | $\chi^2$ 值 | P 值  | OR 值 | 95% CI      |
| rs2227473 | T1/T2 | 103(91.4) | 10(8.6)   | 46  | 10  | 0  | 0.14       | 0.71 | 0.87 | 0.42 ~ 1.80 |
| G > A     | T3/T4 | 461(92.2) | 39(7.8)   | 213 | 35  | 2  |            |      |      |             |
| rs2227483 | T1/T2 | 65(52.9)  | 57(47.1)  | 17  | 31  | 13 | 0.04       | 0.84 | 0.96 | 0.65 ~ 1.43 |
| A > T     | T3/T4 | 266(54.4) | 224(45.6) | 74  | 118 | 53 |            |      |      |             |

表5 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌区域淋巴结(N)的关联性分析

| SNP ID    | 分组           | 等位基因频率(%) |           | 基因型 |    |    | 等位基因比较     |      |      |             |
|-----------|--------------|-----------|-----------|-----|----|----|------------|------|------|-------------|
|           |              | A         | a         | AA  | Aa | aa | $\chi^2$ 值 | P 值  | OR 值 | 95% CI      |
| rs2227473 | N0           | 247(92.9) | 19(7.1)   | 114 | 19 | 0  | 0.09       | 0.76 | 1.10 | 0.61 ~ 2.03 |
| G > A     | N1 + N2 + N3 | 319(92.2) | 27(7.8)   | 148 | 23 | 2  |            |      |      |             |
| rs2227483 | N0           | 142(55.4) | 114(44.6) | 42  | 58 | 28 | 0.14       | 0.71 | 1.06 | 0.77 ~ 1.47 |
| A > T     | N1 + N2 + N3 | 192(53.9) | 164(46.1) | 52  | 88 | 38 |            |      |      |             |

表6 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌区域远处转移的关联性分析

| SNP ID    | 分组 | 等位基因频率(%) |           | 基因型 |     |    | 等位基因比较     |      |      |             |
|-----------|----|-----------|-----------|-----|-----|----|------------|------|------|-------------|
|           |    | A         | a         | AA  | Aa  | aa | $\chi^2$ 值 | P 值  | OR 值 | 95% CI      |
| rs2227473 | 否  | 507(91.8) | 45(8.2)   | 233 | 41  | 2  | 0.74       | 0.39 | 0.59 | 0.17 ~ 1.97 |
| G > A     | 是  | 57(95.0)  | 3(5.0)    | 27  | 3   | 0  |            |      |      |             |
| rs2227483 | 否  | 313(57.1) | 235(42.9) | 86  | 141 | 47 | 0.011      | 0.92 | 0.97 | 0.58 ~ 1.64 |
| A > T     | 是  | 37(57.8)  | 27(42.2)  | 11  | 15  | 6  |            |      |      |             |

表7 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌临床分期的关联性分析

| SNP ID    | 分组       | 等位基因频率(%) |           | 基因型 |    |    | 等位基因比较     |         |      |             |
|-----------|----------|-----------|-----------|-----|----|----|------------|---------|------|-------------|
|           |          | A         | a         | AA  | Aa | aa | $\chi^2$ 值 | P 值     | OR 值 | 95% CI      |
| rs2227473 | I + II   | 204(80.3) | 50(19.7)  | 88  | 28 | 11 | 16.7       | <0.0001 | 0.37 | 0.23 ~ 0.61 |
| G > A     | III + IV | 328(91.6) | 30(8.4)   | 151 | 26 | 2  |            |         |      |             |
| rs2227483 | I + II   | 125(54.8) | 103(45.2) | 36  | 53 | 25 | 0.078      | 0.77    | 0.95 | 0.69 ~ 1.33 |
| A > T     | III + IV | 215(56.0) | 169(44.0) | 61  | 93 | 38 |            |         |      |             |

**2.4 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌原发肿瘤(T)的关联性分析** 统计分析 rs2227473、rs2227483 位点多态性与结直肠癌原发肿瘤的相关性,结果显示 rs2227473、rs2227483 位点的单核苷酸多态性与结直肠癌原发肿瘤的浸润程度无相关性( $P=0.71$ ,  $P=0.84$ ),见表4。

**2.5 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌区域淋巴结(N)的关联性分析** 结果显示 rs2227473、rs2227483 位点的单核苷酸多态性与结直肠癌区域淋巴结转移无相关性( $P=0.76$ ,  $P=0.71$ ),见表5。

**2.6 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌**

**癌区域远处转移的关联性分析** 通过对 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌区域远处转移的关联性分析,结果显示,二者均无相关性( $P=0.39$ ,  $P=0.92$ ),见表6。

**2.7 rs2227473、rs2227483 位点的多态性与结直肠癌临床分期的关联性分析** 根据临床分期标准,结直肠癌患者分为 I + II 期和 III + IV 期。结果显示,rs2227473 位点 G 在 I + II 期患者中的基因频率为 80.3%,在 III + IV 期患者中的基因频率为 91.6%,差异具有统计学意义( $P<0.0001$ )。rs2227483 位点在 I + II 期和 III + IV 期的基因频率差异无统计学意义,见表7。

### 3 讨论

结直肠癌易感基因的筛选和确定,不仅是结直肠癌发生高危人群预测诊断和制定相应干预决策的依据,同时也是结直肠癌靶向基因和药物治疗的基础。随着结直肠癌易感基因研究的不断深入,已发现有大量的易感基因 SNP 与结直肠癌易感性存在相关性。COX-2 基因多态性-765G/C 与结肠直肠癌特别是直肠乙状结肠癌的易感性增加有关<sup>[4]</sup>;血管紧张素转换酶(ACE)插入/缺失(I/D)多态性可能增加结直肠癌患者淋巴结转移的发病风险<sup>[5]</sup>;IL-10 基因-592A/C 降低了结直肠癌的风险<sup>[6]</sup>;细胞间黏附分子 1(ICAM-1)基因 K469E 多态性与结直肠癌易感性和多药耐药性高度相关<sup>[7]</sup>;MYCrs1177210 被证实是结肠直肠癌高风险基因多态性位点,可作为潜在预测性生物标志物之一<sup>[8-10]</sup>。

IL-22 早期研究主要集中在炎症性疾病与自身免疫性疾病,最近研究<sup>[10]</sup>表明,IL-22 在肿瘤的免疫调节中也发挥着重要作用。Zhuang et al<sup>[11]</sup>通过免疫荧光双染的方法证实了胃癌组织中存在 Th22 细胞的表达;通过对 76 例胃癌患者研究进行分析,显示肿瘤组织中 CD4<sup>+</sup>IL-22<sup>+</sup>T 细胞比例在肿瘤组织中明显高于肿瘤引流淋巴结、非肿瘤以及癌旁组织。同时该研究还显示 Th22 细胞低表达的患者在 21 个月的生存率方面明显优于高表达的患者,表明 Th22 细胞的高表达意味着较差的预后。Liu et al<sup>[10]</sup>通过对 32 例胃癌患者和 19 例健康志愿者外周血的单个核细胞进行流式细胞技术检测,发现表达 IL-22 的辅助性 T 细胞和 Th22 细胞在胃癌患者中高度表达,同时 Th22 细胞的比例与 IL-22 浓度呈正相关性,IL-22 在进展期胃癌患者的表达量明显高于早期胃癌患者,表明 IL-22 与胃癌的病情进展密切相关。研究表明结直肠癌患者的肿瘤组织及癌旁组织中均存在 IL-22 蛋白的表达,但肿瘤组织中表达更为明显,且 TNM I ~ IV 期的 Th22 细胞比例明显高于 TNM I ~ II 期,提示 IL-22 细胞结直肠癌微环境中聚集,并且随着肿瘤的进展含量增高,表明 IL-22 或许可以作为结直肠癌患者评价预后的一项重要指标<sup>[11-12]</sup>。

人 IL-22 基因位于 12q15,大约距离 IL-26 编码基因上游 52 kb,距离 IFNG 编码基因上游 99 kb。整个编码区位于 30 785 331 nt ~ 30 790 587 nt 之间的约 5.3 kb,共包含 5 个外显子。开放读码框长度 537 bp,编码蛋白长度 179 个氨基酸<sup>[10]</sup>。IL-22 及其

受体(IL-22RA1/IL-22RA2)基因单核苷酸多态性与多种疾病的易感性有关,包括炎症反应性疾病、肿瘤和慢性感染性疾病。其中,IL-22 基因 SNP(rs1179251)被报道与大肠癌易感性有关<sup>[12]</sup>;IL-22 基因 SNP(rs1012356、rs1179251 和 rs2256111)可能与 HCV 感染后的病毒清除和干扰素治疗应答反应有关<sup>[13]</sup>,此外,IL-22RA1 基因 SNP(rs4292900、rs4648936 和 rs16829225)与重症慢性鼻窦炎的发病密切相关<sup>[14]</sup>;IL-22RA2 基因 SNP(rs276474)与多发性硬化的发生有关,其具体机制与 IL-22RA2 基因多态性对巨噬细胞功能调节有关<sup>[15]</sup>。本研究检测了结直肠癌患者和健康对照者 IL-22 两个 SNP 位点(rs2227483 和 rs2227473)的多态性,结果提示 IL-22 基因 rs2227473 位点与结直肠癌的易感性有相关性;除此以外,IL-22 基因 rs2227473 位点与临床分期有显著相关性。这些数据表明,IL-22 基因 rs2227473 位点不仅参与癌症的起始,而且可能参与结肠直肠癌的进展。但是这个位点与 CEA、原发肿瘤扩展情况、淋巴结状态和转移情况的参数之间无显著相关性。因此,推断 IL-22 基因型可能是结直肠癌患者生存的预测指标。

综上所述,IL-22 基因 rs2227473 多态性与结直肠癌的易感性和临床分期相关,其中携带等位基因 G 增加结直肠癌的发生风险。但本研究的研究对象具有样本量小、地域局限和人种差异小等缺陷,因此,为进一步揭示 IL-22 基因多态性与结直肠癌的关系,在不同国家、地区和种族的人群中进行大样本的研究是很有必要。

### 参考文献

- [1] Turati F, Bravi F, Di Maso M, et al. Adherence to the world cancer research fund American institute for cancer research recommendations and colorectal cancer risk [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 85: 86-94.
- [2] Raskin L, Guo Y, Du L, et al. Targeted sequencing of established and candidate colorectal cancer genes in the colon cancer family registry Cohort [J]. *Oncotarget* 2017 8(55): 93450-63.
- [3] Gong J, Tian J, Lou J, et al. A polymorphic MYC response element in KBTBD11 influences colorectal cancer risk, especially in interaction with a MYC regulated SNP rs6983267 [J]. *Ann Oncol*, 2018 29(3): 632-9.
- [4] Cossio D C, Costa H C M, Fernandes K B P, et al. Polymorphism of the COX-2 gene and susceptibility to colon and rectal cancer [J]. *Arq Bras Cir Dig* 2017 30(2): 114-7.
- [5] Zheng X, Liu G, Cui G, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism is associated with lymph node metastasis in

- colorectal cancer patients in a Chinese population [J]. *Med Sci Monit* 2017 23: 4926 – 31.
- [6] Wang P ,An J ,Zhu Y ,et al. Association of three promoter polymorphisms in interleukin-10 gene with cancer susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis [J]. *Oncotarget* ,2017 ,8 ( 37 ) : 62382 – 99.
- [7] Liu L B ,Liu T ,Xin F Z ,et al. Correlations of ICAM-1 gene polymorphisms with susceptibility and multidrug resistance in colorectal cancer in a Chinese population [J]. *Medicine* 2017 96( 33 ) : e7481.
- [8] Sopik V ,Phelan C ,Cybulski C ,et al. BRCA1 and BRCA2 mutations and the risk for colorectal cancer [J]. *Clin Genet* 2015 87 ( 5 ) : 411 – 8.
- [9] Hernandez P ,Gronke K ,Diefenbach A. A catch-22: interleukin-22 and cancer [J]. *Eur J Immunol* 2018 48( 1 ) : 15 – 31.
- [10] Liu T ,Peng L ,Yu P ,et al. Increased circulating Th22 and Th17 cells are associated with tumor progression and patient survival in human gastric cancer [J]. *J Clin Immunol* 2012 32( 6 ) : 1332 – 9.
- [11] Zhuang Y ,Peng L ,Zhao Y ,et al. Increased intratumoral IL-22-producing CD4<sup>+</sup> T cells and Th22 cells correlate with gastric cancer progression and predict poor patient survival [J]. *Cancer Immunol Immunother* 2012 61( 11 ) : 1965 – 75.
- [12] Wu T ,Cui L ,Liang Z ,et al. Elevated serum IL-22 levels correlate with chemoresistant condition of colorectal cancer [J]. *Clin Immunol* 2013 147( 1 ) : 38 – 9.
- [13] Hennig B ,Frodsham A J ,Hellier S ,et al. Influence of IL-10RA and IL-22 polymorphisms on outcome of hepatitis C virus infection [J]. *Liver Int* 2007 27( 8 ) : 1134 – 43.
- [14] Endam L ,Bossé Y ,Filali-Mouhim A ,et al. Polymorphisms in the interleukin-22 receptor alpha-1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg* , 2009 , 140( 5 ) : 741 – 7.
- [15] Beyeen A D ,Adzemovic M Z ,Ockinger J ,et al. IL-22RA2 associates with multiple sclerosis and macrophage effector mechanisms in experimental neuroinflammation [J]. *J Immunol* , 2010 , 185( 11 ) : 6883 – 90.

## Expression of single nucleotide polymorphisms of interleukin 22 in colorectal cancer: correlations with susceptibility and clinicopathological parameters

Ye Shicai<sup>1</sup> , Zheng Xuebao<sup>1,2</sup> , Zhu Zhu<sup>1</sup> , et al

(<sup>1</sup>Guangdong Medical University , Zhanjiang 524000;

<sup>2</sup>Guangzhou University of Chinese Medicine , Guangzhou 510006)

**Abstract Objective** To investigate the expression of single nucleotide polymorphisms ( SNPs ) of interleukin 22 ( IL-22 ) in colorectal cancer: correlations with susceptibility and clinicopathological parameters. **Methods** A total of 306 patients with colorectal cancer and 358 healthy controls were enrolled. The two SNPs ( rs2227473 and rs2227483 ) were genotyped using TaqMan probe technique. The results were statistically analyzed for the gene frequency of colorectal cancer patients and healthy controls , and combined with different clinical features and pathological features of colorectal cancer patients for stratified comparison. **Results** The genotypic frequency of G of IL-22 ( rs2227473 ) in the patient groups ( 92% ) were significantly higher than that of the control groups ( 85.6% ) (  $\chi^2 = 13.25$  ,  $P = 0.0003$  ) . In clinical stage , the gene frequency of rs2227473 site G in patients with stage I + II was 80.3% , while in stage III + IV was 91.5% . There was no significant correlation between rs2227473 and the parameters of serum carcinoembryonic antigen ( CEA ) , primary tumor expansion , lymph node status and metastasis. The genotypic frequency of IL-22 ( rs2227483 ) was not statistically different between colorectal cancer patients and healthy controls. **Conclusion** The polymorphism of IL-22 ( rs2227473 ) gene may be associated with the susceptibility and clinical stage of colorectal cancer. G allele gene may be related to the risk of colorectal cancer. **Key words** IL-22; colorectal cancer; single nucleotide polymorphisms; genetic susceptibility; clinical pathology