

哺乳动物不育系 20 样激酶 2 基因多态性与结直肠癌的关联分析

王兴宇¹, 马立聪^{1,2}, 董文杰¹, 高 芳³, 贾彦彬¹

(包头医学院¹ 基础医学与法医学院、³ 医学技术与麻醉学院, 包头 014040;

² 包头医学院第二附属医院病理科, 包头 014030)

摘要 目的 探讨包头地区汉族人群中哺乳动物不育系 20 样激酶 2 (MST2) 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 NCBI-Hapmap 数据库提供的中国汉族人群遗传多态性数据筛选 MST2 基因的单核苷酸多态性 (SNPs); 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 4 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 MST2 基因 5 个 SNP, 即 rs11783149、rs10955176、rs7827435、rs4075986、rs3019295。SNP rs4075986 与结直肠癌发病风险相关, 与 GG + AA 基因型相比, AG 基因型携带者发病风险更高 [OR (95% CI) = 2.473 (1.844 ~ 3.316)]; 与 GG 基因型相比, AG + AA 基因型携带者发病风险更高 [OR (95% CI) = 2.475 (1.844 ~ 3.323)]。SNP rs4075986 和 rs3019295 与直肠癌发病风险相关, 与 rs4075986 GG + AA 基因型携带者相比, AG 基因型携带者发病风险升高 [OR (95% CI) = 3.411 (2.387 ~ 4.874)]; 与 rs3019295 GG + AA 基因型相比, 携带 AG 基因型直肠癌发病风险降低 [OR (95% CI) = 0.706 (0.501 ~ 0.996)]。SNP rs11783149 和 rs4075986 与结肠癌发病风险相关, 与 rs11783149 CC 基因型携带者相比, TT 基因型 [OR (95% CI) = 10.883 (1.186 ~ 99.862)] 和 CT 基因型 [OR (95% CI) = 1.665 (1.036 ~ 2.675)] 携带者引发结肠癌发病风险升高; 与 rs4075986 GG 基因型携带者相比, AG + AA 基因型 [OR (95% CI) = 1.824 (1.262 ~ 2.638)] 携带者结肠癌发病风险升高。结论 MST2 基因 SNP rs3019295 AG 基因型可能是直肠癌的保护性因素; rs11783149 CT、TT 基因型可能是引发结肠癌的危险因素; rs4075986 AG 和 AG + AA 基因型可能是引发结直肠癌、直肠癌、结肠癌的危险因素。

关键词 结直肠癌; 哺乳动物不育系 20 样激酶 2; 单核苷酸多态性; 基因分型; 关联研究; Hippo 信号通路

中图分类号 R 34

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)12-2264-09

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.12.009

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 作为常见的恶性肿瘤, 每年死亡人数位居全球第 2 位^[1]。在中国, CRC 的发病率和病死率分别位居第 2 位和第 4 位^[2-3]。目前, 治疗 CRC 的常见手段包括手术切除、放化疗、免疫治疗等, 但由于发现时往往已达中晚期, 治疗效果较差, 且常出现肝转移和肺转移, 5 年生存率不足 10%^[4-6]。哺乳动物不育系 20 样激酶 2 (mammalian sterile 20-like kinase 2, MST2) 是 Hippo 肿瘤抑制通路中的上游分子, 研究^[7]提示其在胃肠道肿瘤中 MST2 表达降低。研究^[8]证明, 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 能够通过改变基因表达水平, 影响 CRC 细胞增殖和凋亡, 从而影响 CRC 的发生发展。目前, 已发现 50 多个与 CRC 相关的 SNP 位点^[9-11], 但 MST2 SNPs 与 CRC 的相关性研究未见报道。该研究旨在分析包头地区汉族人群中 MST2 基因多态性及其单体型与 CRC 发病风险的关联性, 为 CRC 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 CRC 的患者 390 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。收集同时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, 三代内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

2025-08-23 接收

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

作者简介: 王兴宇, 男, 讲师;

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

供知情同意书,本研究获包头医学院医学伦理委员会审查通过(审批号:包医伦审人体 2021 第 007 号)。

1.2 SNP 的筛选与基因分型

1.2.1 SNP 的筛选 SNP 的筛选方法详细描述参考文献^[12], 简要说来: 根据 NCBI-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进行标记 SNPs 的筛选, 筛选范围包括基因第 1 个外显子上游 20 kb 和最后 1 个外显子下游 10 kb 的序列, 以保证包含基因的调控序列, 要求筛选的 SNP 在中国汉族人群中的最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF) > 5%, 连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)相关系数 r^2 > 0.8。

1.2.2 基因分型 采用血液基因组 DNA 提取试剂盒(货号: YDP348-03, 北京天根生化科技有限公司)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 rs11783149、rs10955176、rs7827435、rs4075986、rs3019295 位点进行分型标记, 基因分型在北京赛默百合生物科技有限公司完成。具体方法如下: PCR 反应体系为 5 μ L, 其中包括: Master Mix 2.5 μ L; TaqMan probe 0.1 μ L; ddH₂O 1.4 μ L; DNA 1.0 μ L (10 ng)。TaqMan 探针及其引物是由美国 ABI 公司设计合成。PCR 反应条件为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 15 s, 60 $^{\circ}$ C 退火和延伸 1 min, 共进行 40 个循环。基因分型未成功的样本不再进行重复实验, 实验中随机选取 5% DNA 质量和数量较好的样本进行重复实验, 以验证结果的准确性。检测结果表明所有重复样本重复性均为 100%。

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, 以此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

检验比较性别因素在病例组和对照组之间的分布差异以及用于比较单体型频率在病例组和对照组中的分布差异; Logistic 回归计算经年龄、性别调整后的比值比(oddsratio, OR)以及 95% 置信区间(confidence interval, CI)用以评估 5 个 SNP 在共显性、显性、超显性、隐性 4 种遗传模型下与 CRC、直肠癌及结肠癌的关联性, 以及评估单体型与疾病的关联性。计算赤池信息准则(akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(bayesian information criterion, BIC)来评价模型拟合优性, AIC 和 BIC 的值越小, 则表示模型对数据的拟合度越好。采用 SHEsis 软件对筛选出的 MST2 基因的 SNP 构建单体型, 并评估单体型与 CRC、直肠癌及结肠癌间的关联性。 $P < 0.05$ 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 经过组织病理学诊断, 发现 390 例患者中有直肠癌 216 例、结肠癌 174 例。经统计分析, 对照组与 CRC、直肠癌及结肠癌患者组的年龄分布差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$); 对照组与结肠癌组的性别分布差异有统计学意义($P < 0.05$), 与 CRC 组和直肠癌组之间的性别分布的差异无统计学意义。见表 1。

2.2 各 SNP 及单体型与 CRC 发病风险的关系

卡方检验结果显示, 各 SNP 的基因型分布在对照组(χ^2 rs11783149 = 0.370, χ^2 rs10955176 = 0.493, χ^2 rs7827435 = 0.501, χ^2 rs4075986 = 0.470, χ^2 rs3019295 = 0.081, 均 $P > 0.05$) 中符合 Hardy-Weinberg 平衡。Logistic 回归分析结果显示, MST2 SNP rs4075986 AG 基因型在共显性、显性和超显性 3 种遗传模型下均与 CRC 的发病风险相关联。其中超显性遗传模型为最适模型, 见表 2。SNP rs11783149、rs10955176、rs7827435、rs4075986 和 rs3019295 共构建出 10 个单体型, 其中 ACCTG [$OR(95\% CI) = 1.518 (1.162 \sim 1.983)$] 和 ACTAG [$OR(95\% CI) = 2.225$

表 1 研究对象一般情况的比较

Tab. 1 Comparison of the general situations of the research subjects

Variable	Control($n = 413$)	Colorectal cancer($n = 390$)	Colon cancer($n = 174$)	Rectal cancer($n = 216$)
Age [years (mean \pm sd)]	57.24 \pm 10.78	60.82 \pm 10.94 ^{**}	60.18 \pm 10.84 ^{**}	61.33 \pm 11.01 ^{**}
Age range (years)	26–85	25–87	25–85	27–87
Gender [$n(\%)$]				
Male	152(36.8)	156(40.0)	81(46.6) [*]	75(34.7)
Female	261(63.2)	234(60.0)	93(53.4)	141(65.3)

^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ vs Control group.

(1.104 ~ 4.483)] 单体型与 CRC 发病风险呈正相关, GCCTG[$OR(95\% CI) = 0.544(0.400 \sim 0.739)$] 和 GCTTG[$OR(95\% CI) = 0.466(0.284 \sim 0.765)$] 单体型与 CRC 发病风险呈负相关, 见表 3。

表 2 4 种遗传模型下各 SNP 与 CRC 发病风险的 Logistic 回归分析结果
Tab.2 Logistic regression analysis results of the association between each SNP and the incidence risk of colorectal cancer under four genetic models

SNP	Model	Genotype	Control group [<i>n</i> (%)]	Case group [<i>n</i> (%)]	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) ^a	<i>P</i> value	AIC	BIC
rs11783149	Codominant	CC	348(85.7)	319(84.0)	1	—	1 068.5	1 087.2
		CT	57(14.0)	56(14.7)	1.064(0.708 – 1.598)	0.767		
		TT	1(0.3)	5(1.3)	5.464(0.623 – 47.905)	0.125		
	Dominant	CC	348(85.7)	319(84.0)	1	—	1 069.1	1 087.8
		CT + TT	58(14.3)	61(16)	1.140(0.766 – 1.698)	0.519		
	Recessive	CC + CT	405(99.7)	375(98.7)	1	—	1 066.4	1 085.1
		TT	1(0.3)	5(1.3)	5.416(0.618 – 47.452)	0.127		
	Overdominant	CC + TT	349(86.0)	324(85.3)	1	—	1 069.5	1 088.1
		CT	57(14.0)	56(14.7)	1.050(0.699 – 1.578)	0.813		
	Codominant	TT	101(24.9)	100(26.5)	1	—	1 066.3	1 085.0
		CT	213(52.5)	192(50.9)	0.936(0.663 – 1.321)	0.706		
		CC	92(22.6)	85(22.6)	0.979(0.648 – 1.477)	0.918		
rs10955176	Dominant	TT	101(24.9)	100(26.5)	1	—	1 066.2	1 084.9
		CT + CC	305(75.1)	277(73.5)	0.949(0.684 – 1.315)	0.752		
	Recessive	TT + CT	314(77.4)	292(77.4)	1	—	1 066.3	1 085.0
		CC	92(22.6)	85(22.6)	1.023(0.728 – 1.439)	0.895		
	Overdominant	TT + CC	193(47.5)	185(49.1)	1	—	1 066.2	1 084.8
		CT	213(52.5)	192(50.9)	0.945(0.711 – 1.257)	0.699		
rs7827435	Co – dominant	AA	123(29.9)	112(29.4)	1	—	1 078.8	1 097.5
		AT	213(51.8)	206(54.1)	1.061(0.766 – 1.470)	0.719		
		TT	75(18.3)	63(16.5)	0.941(0.613 – 1.443)	0.779		
	Dominant	AA	123(29.9)	112(29.4)	1	—	1 078.8	1 097.5
		AT + TT	288(70.1)	269(70.6)	1.030(0.755 – 1.405)	0.852		
	Recessive	AA + AT	336(81.7)	318(83.5)	1	—	1 078.6	1 097.3
		TT	75(18.3)	63(16.5)	0.905(0.623 – 1.316)	0.603		
	Overdominant	AA + TT	198(48.2)	175(45.9)	1	—	1 078.6	1 097.2
		AT	213(51.8)	206(54.1)	1.086(0.817 – 1.443)	0.571		
rs4075986	Co – dominant	GG	226(56.2)	133(34.3)	1	—	1 053.1	1 071.7
		AG	146(36.3)	229(59.0)	2.646(1.950 – 3.592)	0.001		
		AA	30(7.5)	26(6.7)	1.627(0.915 – 2.894)	0.097		
	Dominant	GG	226(56.2)	133(34.3)	1	—	1 039.9	1 058.6
		AG + AA	176(43.8)	255(65.7)	2.475(1.844 – 3.323)	0.001		
	Recessive	GG + AG	372(92.5)	362(93.3)	1	—	1 077.3	1 096.0
		AA	30(7.5)	26(6.7)	0.996(0.573 – 1.733)	0.990		
	Overdominant	GG + AA	256(63.7)	159(41.0)	1	—	1 039.8	1 058.5
		AG	146(36.3)	229(59.0)	2.473(1.844 – 3.316)	0.001		
rs3019295	Co – dominant	GG	121(30.1)	140(36.2)	1	—	1 075.3	1 094.0
		AG	195(48.5)	165(42.6)	0.736(0.532 – 1.019)	0.065		
		AA	86(21.4)	82(21.2)	0.858(0.579 – 1.273)	0.858		
	Dominant	GG	121(30.1)	140(36.2)	1	—	1 073.5	1 092.2
		AG + AA	281(69.9)	247(63.8)	0.773(0.572 – 1.046)	0.095		
	Recessive	GG + AG	316(78.6)	305(78.8)	1	—	1 076.3	1 094.9
		AA	86(21.4)	82(21.2)	1.024(0.724 – 1.449)	0.893		
	Overdominant	GG + AA	207(51.5)	222(57.4)	1	—	1 073.4	1 092.1
		AG	195(48.5)	165(42.6)	0.781(0.587 – 1.040)	0.091		

^a: Adjusted for gender and age.

2.3 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, MST2 SNP rs4075986 AG 基因型在共显性、超显性遗传模型下以及 AG + AA 基因型在显性遗传模型下均与直肠癌发病风险相关联(均 $P < 0.05$), 其中超显性遗传模型为最适模型, 见表 4。与 GG + AA 基因型相比, AG 基因型携带者发病风险更高[$OR(95\% CI) = 3.411(2.387 \sim 4.874)$], 与 GG 基因型相比, AG + AA 基因型携带者发病风险更高[$OR(95\% CI) =$

$3.246(2.254 \sim 4.673)$]; MST2 SNP rs3019295 AG 基因型在超显性遗传模型下与直肠癌发病风险相关联, 与 GG + AA 基因型相比, AG 基因型携带者的直肠癌发病风险降低[$OR(95\% CI) = 0.706(0.501 \sim 0.996)$], 见表 4。SNP rs11783149、rs10955176、rs7827435、rs4075986 和 rs3019295 以直肠癌为结局变量构建出 10 个单体型, 其中 ACCTG、ACTAG 和 GCCAG 与直肠癌发病风险呈正相关(均 $P < 0.05$), GCCTG 和 GCTTG 与直肠癌发病风险呈负相关(均

表 3 MST2 单体型与 CRC 的关联分析

Tab.3 Association analysis between MST2 haplotype and colorectal cancer

Haplotype ^a	Case group[$n(\%)$]	Control group[$n(\%)$]	χ^2 value	P value	$OR(95\% CI)$
ACCTG	155.93(0.208)	117.33(0.150)	9.464	0.002	1.518 (1.162 – 1.983)
ACTAA	30.54(0.041)	25.30(0.032)	0.829	0.363	1.283 (0.749 – 2.197)
ACTAG	24.61(0.033)	11.88(0.015)	5.255	0.022	2.225 (1.104 – 4.483)
GCCAA	47.24(0.063)	66.19(0.085)	2.482	0.115	0.732 (0.496 – 1.080)
GCCAG	29.93(0.040)	19.59(0.025)	2.821	0.093	1.636 (0.916 – 2.921)
GCCTG	74.08(0.099)	131.17(0.168)	15.407	0.001	0.544 (0.400 – 0.739)
GCTAA	206.32(0.276)	219.75(0.281)	0.023	0.879	0.982 (0.782 – 1.235)
GCTAG	35.68(0.048)	31.64(0.040)	0.516	0.473	1.197 (0.733 – 1.955)
GCTTG	23.99(0.032)	52.06(0.067)	9.513	0.002	0.466 (0.284 – 0.765)
GTTTG	44.47(0.059)	32.94(0.042)	2.493	0.114	1.450 (0.912 – 2.305)

^a: The SNP order was rs11783149, rs10955176, rs7827435, rs4075986, and rs3019295.

表 4 4 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

Tab.4 Logistic regression analysis results of the association between each SNP and the incidence risk of rectal cancer under four genetic models

SNP	Model	Genotype	Control group [<i>n</i> (%)]	Case group [<i>n</i> (%)]	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) ^a	<i>P</i> value	AIC	BIC
rs11783149	Codominant	CC	348 (85.7)	185 (89.8)	1	–	765.9	783.5
		CT	57 (14.0)	20 (9.7)	0.630 (0.363 – 1.093)	0.100		
		TT	1 (0.2)	1 (0.5)	1.971 (0.119 – 32.670)	0.636		
	Dominant	CC	348 (85.7)	185 (89.8)	1	–	765.4	783.1
		CT + TT	58 (14.3)	21 (10.2)	0.652 (0.380 – 1.120)	0.122		
	Recessive	CC + CT	405 (99.8)	205 (99.5)	1	–	767.7	785.4
		TT	1 (0.2)	1 (0.5)	2.063 (0.125 – 34.148)	0.613		
	Overdominant	CC + TT	349 (86.0)	186 (90.3)	1	–	765.1	782.7
		CT	57 (14.0)	20 (9.7)	0.628 (0.362 – 1.090)	0.098		
	rs10955176	Codominant	TT	101 (24.9)	50 (24.4)	1	–	766.1
CT			213 (52.5)	107 (52.2)	0.999 (0.657 – 1.518)	0.995		
CC			92 (22.7)	48 (23.4)	1.059 (0.644 – 1.741)	0.821		
Dominant		TT	101 (24.9)	50 (24.4)	1	–	766.2	783.8
		CT + CC	305 (75.1)	155 (75.6)	1.016 (0.682 – 1.514)	0.936		
Recessive		TT + CT	314 (77.3)	157 (76.6)	1	–	766.1	783.7
		CC	92 (22.7)	48 (23.4)	1.060 (0.706 – 1.591)	0.779		
Overdominant		TT + CC	193 (47.5)	98 (47.5)	1	–	766.1	783.8
		CT	213 (52.5)	107 (52.2)	0.971 (0.690 – 1.368)	0.868		
rs7827435		Codominant	AA	123 (29.9)	60 (29.0)	1	–	776.0
	AT		213 (51.8)	117 (56.5)	1.101 (0.745 – 1.625)	0.630		
	TT		75 (18.2)	30 (14.5)	0.823 (0.483 – 1.403)	0.474		

续表 4
Tab.4 (Continued)

SNP	Model	Genotype	Control group [<i>n</i> (%)]	Case group [<i>n</i> (%)]	OR (95% CI) ^a	<i>P</i> value	AIC	BIC
rs4075986	Dominant	AA	123(29.9)	60(29.0)	1	—	776.2	793.9
		AT + TT	288(70.1)	147(71.0)	1.029(0.708 – 1.496)	0.880		
	Recessive	AA + AT	336(81.8)	177(85.5)	1	—	775.0	792.7
		TT	75(18.2)	30(14.5)	0.774(0.484 – 1.236)	0.283		
	Overdominant	AA + TT	198(48.2)	90(43.5)	1	—	775.3	793.0
		AT	213(51.8)	117(56.5)	1.180(0.838 – 1.661)	0.344		
	Codominant	GG	226(56.2)	60(28.0)	1	—		
		AG	146(36.3)	143(66.8)	3.599(2.476 – 5.238)	0.001	759.5	777.2
		AA	30(7.5)	11(5.2)	1.493(0.701 – 3.178)	0.298		
	Dominant	GG	226(56.2)	60(28.0)	1	—	741.2	758.9
		AG + AA	175(43.8)	154(72.0)	3.246(2.254 – 4.673)	0.001		
	Recessive	GG + AG	372(92.5)	203(94.8)	1	—	783.3	801.0
		AA	30(7.5)	11(5.2)	0.745(0.362 – 1.534)	0.424		
rs3019295	Overdominant	GG + AA	256(63.7)	71(33.2)	1	—	736.3	754.0
		AG	146(36.3)	143(66.8)	3.411(2.387 – 4.874)	0.001		
		GG	121(30.1)	78(36.6)	1	—		
	Codominant	AG	195(48.5)	87(40.9)	0.681(0.462 – 1.004)	0.053	781.4	799.1
		AA	86(21.4)	48(12.5)	0.912(0.574 – 1.448)	0.696		
		GG	121(30.1)	78(36.6)	1	—		
	Dominant	AG + AA	281(69.9)	135(63.4)	0.750(0.525 – 1.072)	0.115	779.4	797.1
		GG + AG	316(78.6)	165(87.5)	1	—	781.5	799.2
	Recessive	AA	86(21.4)	48(12.5)	1.135(0.754 – 1.707)	0.544		
		GG + AA	207(51.5)	126(59.1)	1	—	777.9	795.6
	Overdominant	AG	195(48.5)	87(40.9)	0.706(0.501 – 0.996)	0.047		
		AG	195(48.5)	87(40.9)	0.706(0.501 – 0.996)	0.047		

^a: Adjusted for gender and age.

表 5 MST2 单体型与直肠癌的关联分析

Tab.5 Association analysis of MST2 haplotypes with rectal cancer

Haplotype ^a	Case group[<i>n</i> (%)]	Control group[<i>n</i> (%)]	χ ² value	<i>P</i> value	OR(95% CI)
ACCTG	90.79(0.225)	117.33(0.150)	9.664	0.002	1.627 (1.195 – 2.215)
ACTAA	19.68(0.049)	25.30(0.032)	1.810	0.179	1.509 (0.826 – 2.758)
ACTAG	18.52(0.046)	11.88(0.015)	9.726	0.002	3.073 (1.466 – 6.439)
GCCAA	27.29(0.068)	66.19(0.085)	1.242	0.265	0.768 (0.483 – 1.223)
GCCAG	21.77(0.054)	19.59(0.025)	6.321	0.012	2.187 (1.172 – 4.080)
GCCTG	33.32(0.082)	131.17(0.168)	17.259	0.001	0.433 (0.289 – 0.648)
GCTAA	115.89(0.287)	219.75(0.281)	0.002	0.962	1.007 (0.768 – 1.320)
GCTAG	12.96(0.032)	31.64(0.040)	0.593	0.441	0.772 (0.400 – 1.493)
GCTTG	15.01(0.037)	52.06(0.067)	4.597	0.032	0.530 (0.294 – 0.955)
GTTTG	16.38(0.041)	32.94(0.042)	0.034	0.854	0.945 (0.515 – 1.732)

^a: The SNP order was rs11783149, rs10955176, rs7827435, rs4075986, and rs3019295. $P < 0.05$)。见表 5。

2.4 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, MST2 SNP rs11783149 在 4 种遗传模型下均与结肠癌发病风险相关联, 其中共显性遗传模型为最适遗传模型, 见表 6。与 CC 基因型相比, TT 基因型携带者[$OR(95\% CI) = 10.883(1.186 \sim 99.862)$]和 CT 基因型携带者[$OR(95\% CI) = 1.665(1.036 \sim 2.675)$]结肠癌

发病风险增加。此外, SNP rs4075986 在共显性、显性、超显性遗传模型下与结肠癌发病风险相关联, 显性遗传模型为最适遗传模型, 见表 7。与 GG 基因型相比, AG + AA 型基因携带者[$OR(95\% CI) = 1.824(1.262 \sim 2.638)$]在结肠癌发病风险增高。SNP rs11783149、rs10955176、rs7827435、rs4075986 和 rs3019295 以结肠癌为结局变量构建 9 个单体型, 其中 ACCAA[$OR(95\% CI) = 2.235(1.015 \sim 4.924)$]

表 6 4 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
 Tab.6 Results of Logistic regression analysis on the association between each SNP and the risk of
 colon cancer incidence under four genetic models

SNP	Model	Genotype	Control group [n(%)]	Case group [n(%)]	OR (95% CI) ^a	P value	AIC	BIC
rs11783149	Codominant	CC	348(85.7)	134(77.0)	1	—	689.2	706.6
		CT	57(14.0)	36(20.7)	1.665(1.036 – 2.675)	0.035		
		TT	1(0.2)	4(2.3)	10.883(1.186 – 99.862)	0.035		
	Dominant	CC	348(85.7)	134(77.0)	1	—	691.1	708.6
		CT + TT	58(14.3)	40(23.0)	1.826(1.151 – 2.894)	0.010		
	Recessive	CC + CT	405(99.8)	170(97.7)	1	—	692.0	709.5
		TT	1(0.2)	4(2.3)	9.957(1.088 – 91.158)	0.042		
	Overdominant	CC + TT	349(86.0)	138(79.3)	1	—	693.6	711.1
		CT	57(14.0)	36(20.7)	1.619(1.008 – 2.599)	0.046		
	Codominant	TT	101(24.9)	50(29.1)	1	—	693.9	711.3
		CT	213(52.5)	85(49.4)	0.854(0.556 – 1.312)	0.470		
		CC	92(22.7)	37(21.5)	0.878(0.523 – 1.474)	0.622		
rs10955176	Dominant	TT	101(24.9)	50(29.1)	1	—	693.6	711.1
		CT + CC	305(75.1)	122(70.9)	0.861(0.574 – 1.292)	0.470		
	Recessive	TT + CT	314(77.3)	135(78.5)	1	—	694.1	711.6
		CC	92(22.7)	37(21.5)	0.974(0.629 – 1.508)	0.905		
	Overdominant	TT + CC	193(47.5)	87(50.6)	1	—	693.9	711.3
		CT	213(52.5)	85(49.4)	0.905(0.630 – 1.301)	0.591		
rs7827435	Codominant	AA	123(29.9)	52(29.9)	1	—	700.5	718.0
		AT	213(51.8)	89(51.1)	0.981(0.648 – 1.486)	0.927		
		TT	75(18.2)	33(19.0)	1.070(0.630 – 1.818)	0.802		
	Dominant	AA	123(29.9)	52(29.9)	1	—	700.6	718.0
		AT + TT	288(70.1)	122(70.1)	1.004(0.677 – 1.488)	0.984		
	Recessive	AA + AT	336(81.8)	141(81.0)	1	—	700.4	717.9
		TT	75(18.2)	33(19.0)	1.083(0.683 – 1.719)	0.734		
	Overdominant	AA + TT	198(48.2)	85(48.9)	1	—	700.5	718.0
		AT	213(51.8)	89(51.1)	0.956(0.666 – 1.372)	0.806		
rs4075986	Codominant	GG	226(56.2)	73(42.0)	1	—	686.2	703.6
		AG	146(36.3)	86(49.4)	1.851(1.259 – 2.721)	0.002		
		AA	30(7.5)	15(8.6)	1.691(0.853 – 3.355)	0.133		
	Dominant	GG	226(56.2)	73(42.0)	1	—	683.7	701.1
		AG + AA	175(43.8)	101(58.0)	1.824(1.262 – 2.638)	0.001		
	Recessive	GG + AG	372(92.5)	159(91.4)	1	—	693.6	711.0
		AA	30(7.5)	15(8.6)	1.277(0.661 – 2.465)	0.466		
	Overdominant	GG + AA	256(63.7)	88(50.6)	1	—	685.8	703.2
		AG	146(36.3)	86(49.4)	1.719(1.188 – 2.489)	0.004		
rs3019295	Codominant	GG	121(30.1)	62(35.6)	1	—	693.4	710.8
		AG	195(48.5)	78(44.8)	0.779(0.517 – 1.175)	0.234		
		AA	86(21.4)	34(19.5)	0.768(0.462 – 1.277)	0.309		
	Dominant	GG	121(30.1)	62(35.6)	1	—	693.0	710.4
		AG + AA	281(69.9)	112(64.4)	0.776(0.529 – 1.137)	0.193		
	Recessive	GG + AG	316(78.6)	140(80.5)	1	—	694.4	711.8
		AA	86(21.4)	34(19.5)	0.888(0.565 – 1.395)	0.605		
	Overdominant	GG + AA	207(51.5)	96(55.2)	1	—	694.1	711.5
		AG	195(48.5)	78(44.8)	0.862(0.599 – 1.241)	0.424		

^a: Adjusted for gender and age.

表 7 MST2 单体型与结肠癌的关联分析

Tab. 7 Association analysis of MST2 haplotype with colon cancer

Haplotype ^a	Case group[<i>n</i> (%)]	Control group[<i>n</i> (%)]	χ^2 value	<i>P</i> value	OR(95% CI)
ACCAA	12.33(0.036)	13.12(0.017)	4.189	0.041	2.235 (1.015 – 4.924)
ACCTG	63.86(0.186)	117.33(0.150)	2.797	0.094	1.337 (0.951 – 1.879)
ACTAA	9.90(0.029)	25.30(0.032)	0.067	0.796	0.906 (0.429 – 1.914)
GCCAA	19.90(0.058)	66.19(0.085)	2.185	0.139	0.677 (0.402 – 1.139)
GCCAG	42.25(0.123)	131.17(0.168)	3.284	0.070	0.706 (0.485 – 1.030)
GCTAA	91.09(0.265)	219.75(0.281)	0.135	0.713	0.946 (0.705 – 1.270)
GCTAG	20.06(0.058)	31.64(0.040)	1.964	0.161	1.507 (0.846 – 2.682)
GCTTG	9.61(0.028)	52.06(0.067)	6.583	0.010	0.410 (0.203 – 0.827)
GTTTG	27.83(0.081)	32.94(0.042)	7.589	0.006	2.062 (1.221 – 3.483)

^a:The SNP order was rs11783149, rs10955176, rs7827435, rs4075986, and rs3019295.

和 GTTTG[OR(95% CI) = 2.062 (1.221 ~ 3.483)]与结肠癌发病风险呈正相关,GCTTG[OR(95% CI) = 0.410(0.203 ~ 0.827)]与结肠癌发病风险呈负相关,见表 7。

3 讨论

CRC 的发生发展过程复杂,研究^[13-14]表明性别、年龄、饮食、运动、吸烟、环境和遗传等均是引发 CRC 的风险因素。MST2 作为 Hippo 肿瘤抑制通路中的上游分子,与肿瘤的发生发展相关,参与细胞凋亡、肿瘤相关免疫细胞增殖与分化等重要过程^[15-18]。CRC 的发生发展与 SNP 相关,Yan et al^[19]研究发现位于 lncSLCC1 基因非编码区的 SNP rs6695584,其产生的 A > G 突变改变了增强子活性,随后导致 lncSLCC1 表达上调,从而促进 HK2 表达,驱动糖酵解途径并加速 CRC 肿瘤生长;Gong et al^[20]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 CRC 易感性提高 2.83 倍。

SNP rs4075986 和 SNP rs11783149 位于 MST2 基因的内含子区,本研究中 SNP rs4075986 AG 基因型和 AG + AA 与 CRC、结肠癌、直肠癌的发病风险均呈正相关,可能是 CRC、直肠癌和结肠癌的危险因素;SNP rs11783149 与结肠癌发病风险相关,其 CT 和 TT 基因型可能是结肠癌的危险因素。SNP rs3019295 位于 MST2 基因上游,在本研究中,rs3019295 与直肠癌发病风险相关,其 AG 基因型或许是直肠癌的保护性因素。本研究并未发现 SNP rs10955176 和 rs7827435 与 CRC、直肠癌及结肠癌的发病风险有关联。课题组在前期有关 MST2 基因

多态性与幽门螺杆菌感染及非贲门胃癌发病风险的关联研究中发现,SNP rs10955176 CC 基因型与 rs7827435 TT 基因型可能是幽门螺杆菌感染和非贲门胃癌发病风险的保护因素,SNP rs4075986,rs11783149 和 SNP rs3019295 与非贲门胃癌发病风险无关联^[21],这样的差异可能是由于这些 SNP 位点在不同疾病的发生发展中起到的作用不同。同时,本研究结果也提示同一 SNPs 在不同部位肠癌的发病风险中所起的作用也不尽相同。目前关于 SNP rs3019295 的研究尚未见其他报道,其作用机制有待探讨。关于 SNP rs11783149、rs10955176、rs7827435、rs4075986、rs3019295 构建的单体型与 CRC、直肠癌和结肠癌发生发展的关系还未见有报道,因此本次实验结果还需进一步研究证实。

SNP rs3019295 AG 基因型携带者的直肠癌发病风险降低,提示 SNP rs3019295 AG 基因型或许是直肠癌的保护性因素。SNP rs4075986 AG 基因型和 AG + AA 基因型携带者在 CRC、直肠癌、结肠癌中发病风险增高,提示 AG 基因型可能是引发 3 种癌症的危险因素。SNP rs11783149 CT、TT 基因型携带者在结肠癌发病风险增高,提示上述基因型可能是引发结肠癌的危险因素。

然而,本研究尚存在一些不足之处:第一,本研究只是通过标记单核苷酸多态性的方法筛选了 MST2 rs11783149、rs10955176、rs7827435、rs4075986、rs3019295 进行研究,并初步探讨了这些 SNPs 与 CRC、直肠癌及结肠癌发病风险的相关性,所研究的 SNPs 是否影响其编码的蛋白 MST2 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 SNPs 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。如果通过进一步的研究确证了与CRC、直肠癌及结肠癌发病风险关联的SNPs,课题组后续将通过进一步的研究例如受试者特征工作曲线来充分检测其作为结肠直肠癌标志物的有效性。

参考文献

- [1] Abedizadeh R, Majidi F, Khorasani H R, et al. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(2): 729–53. doi:10.1007/s10555-023-10158-3.
- [2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47–53. doi:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] Wang Z, Dan W, Zhang N, et al. Colorectal cancer and gut microbiota studies in China[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2236364. doi:10.1080/19490976.2023.2236364.
- [4] 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. doi:10.1038/s41392-021-00501-x.
- [5] Abedizadeh R, Majidi F, Khorasani H R, et al. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(2): 729–53. doi:10.1007/s10555-023-10158-3.
- [6] 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. doi:10.1097/SLA.0000000000004229.
- [7] Liu Y X, Wan S, Yang X Q, et al. TRIM21 is a druggable target for the treatment of metastatic colorectal cancer through ubiquitination and activation of MST2[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(7): 709–25. doi:10.1016/j.chembiol.2023.05.009.
- [8] 刘 照. 结直肠癌相关功能性单核苷酸多态性的鉴定及调控机制研究[D]. 上海: 华东师范大学, 2023. doi:10.27149/d.cnki.ghdsu.2023.004158.
- [8] Liu Z. Identification and characterization of functional SNPs and their regulatory proteins on colorectal cancer[D]. Shanghai: East China Normal University, 2023. doi:10.27149/d.cnki.ghdsu.2023.004158.
- [9] Yan T, Shen C, Jiang P, et al. Risk SNP-induced lncRNA-SL-CC1 drives colorectal cancer through activating glycolysis signaling[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 70. doi:10.1038/s41392-020-00446-7.
- [10] 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. doi:10.1093/annonc/mdx789.
- [11] Chien H, Chu Y D, Hsu Y P, et al. An SNP marker predicts colorectal cancer outcomes with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy post-resection[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6642. doi:10.3390/ijms25126642.
- [12] 马立聪, 阎小霞, 高 芳, 等. 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[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(3): 547–53. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.028.
- [12] Ma L C, Yan X X, Gao F, et al. Association study between mammalian sterile 20-like kinase 1 SNPs and colorectal cancer[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(3): 547–53. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.028.
- [13] Eng C, Jácome A A, Agarwal R, et al. A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): e116–28. doi:10.1016/S1470-2045(21)00588-X.
- [14] Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A, et al. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467–80. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
- [15] Sun Y, Jin X, Meng J, et al. MST2 methylation by PRMT5 inhibits Hippo signaling and promotes pancreatic cancer progression[J]. *EMBO J*, 2023, 42(23): e114558. doi:10.15252/embj.2023114558.
- [16] Park J, Kim G H, Lee J, et al. MST2 silencing induces apoptosis and inhibits tumor growth for estrogen receptor alpha-positive MCF-7 breast cancer[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 408: 115257. doi:10.1016/j.taap.2020.115257.
- [17] Zheng H, Wang H, Xu Y, et al. MST2 acts via AKT activity to promote neurite outgrowth and functional recovery after spinal cord injury in mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(11): 9016–31. doi:10.1007/s12035-024-04158-9.
- [18] Wang Y, Risteski P, Yang Y, et al. The TRIM69-MST2 signaling axis regulates centrosome dynamics and chromosome segregation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(19): 10568–89. doi:10.1093/nar/gkad766.
- [19] Yan T, Shen C, Jiang P, et al. Risk SNP-induced lncRNA-SL-CC1 drives colorectal cancer through activating glycolysis signaling[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 70. doi:10.1038/s41392-020-00446-7.
- [20] 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. doi:10.1093/annonc/mdx789.
- [21] Ma L, Gao F, Dong W, et al. Association study between SNPs in MST1 and MST2 and *H. pylori* infection as well as noncardia gastric carcinogenesis[J]. *Dig Dis*, 2024, 42(3): 230–9. doi:10.1159/000536507.

Association study between mammalian sterile 20-like kinase 2 SNPs and colorectal cancer

Wang Xingyu¹, Ma Licong^{1,2}, Dong Wenjie¹, Gao Fang³, Jia Yanbin¹

(¹*School of Basic Medicine and Forensic Medicine*, ³*School of Medical Technology and Anaesthesia*, Baotou Medical College, Baotou 014040; ²*Dept of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College*, Baotou 014030)

Abstract **Objective** To explore the association between mammalian sterile 20-like kinase 2 (MST2) 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 MST2 gene were screened according to the genetic polymorphism data of Chinese Han population provided by the NCBI-Hapmap 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** Five SNPs of MST2 gene were screened, namely rs11783149, rs10955176, rs7827435, rs4075986, rs3019295. Among them, SNP rs4075986 was associated with the risk of colorectal cancer. Compared with the rs4075986 GG + AA genotype, carrying the AG genotype [$OR(95\% CI) = 2.473(1.844 - 3.316)$] could increase the risk of colorectal cancer. Compared with the rs4075986 GG genotype, carrying the AG + AA genotype [$OR(95\% CI) = 2.475(1.844 - 3.323)$] could increase the risk of colorectal cancer. SNP rs4075986 and rs3019295 were associated with the risk of rectal cancer. Compared with the rs4075986 GG + AA genotype, carrying the AG genotype [$OR(95\% CI) = 3.411(2.387 - 4.874)$] could increase the risk of rectal cancer. Compared with the rs3019295 GG + AA genotype, carrying the AG genotype [$OR(95\% CI) = 0.706(0.501 - 0.996)$] could reduce the risk of rectal cancer. SNP rs11783149 and rs4075986 were associated with the risk of colon cancer. Compared with the rs11783149 CC genotype, carrying the TT [$OR(95\% CI) = 10.883(1.186 - 99.862)$] and CT [$OR(95\% CI) = 1.665(1.036 - 2.675)$] genotype could increase the risk of colon cancer, respectively. Compared with the rs4075986 GG genotype, the AG + AA genotype [$OR(95\% CI) = 1.824(1.262 - 2.638)$] could increase the risk of colon cancer. **Conclusion** MST2 gene SNP rs3019295 AG genotype may be protective factor for rectal cancer. SNP rs11783149 CT and TT genotypes maybe risk factors for colon cancer. SNP rs4075986 AG and AG + AA genotypes may be a common risk factors for colorectal cancer, rectal cancer and colon cancer.

Key words colorectal cancer; mammalian sterile 20-like kinase 2; single nucleotide polymorphism; genotyping; association study; Hippo signaling pathway

Fund programs Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (No. 2021LHMS08010); Innovation Team Development Plan Project of Baotou Medical College (No. bycxttd-06)

Corresponding author Jia Yanbin, E-mail: jyb690318@Hotmail.com