

## • 综述 •

# 维生素 D 受体与乳腺癌的关系

郑维

乳腺癌发生、发展的基础研究及临床治疗已引起国内外学者的高度重视。维生素 D 对肿瘤细胞的抑制和促进凋亡的作用早被发现。而维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)除介导维生素 D 的生物学作用以外,其基因碱基点突变导致的 VDR 蛋白质表达水平、功能以及细胞内外被修饰因素相互作用的改变,使肿瘤的易感性得以产生。VDR 基因的这种结构变异(variant)或称多态性(polymorphism)将改变维生素 D 的正常作用路径从而影响乳腺癌的发病风险。本文就此综述国内外的研究进展情况。

## 1 维生素 D 受体的作用

自从 1969 年发现细胞核内 VDR 以来<sup>[1]</sup>,其在内分泌系统中的作用以及在 30 种组织中的功能已被检测。1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub>[1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]的生物学活性主要由细胞内 VDR 介导。1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 和 VDR 结合形成复合体启动下游基因的转录。VDR 位于细胞核内,是类固醇激素/甲状腺激素受体超家族的成员,有和其他类固醇激素受体相似的结构,是一种配体依赖性的转录因子。VDR 有 DNA 连接区和激素连接区,包含有 2 个由锌原子稳定的指突状 DNA 连接区。受体分子和配体结合后其丝氨酸磷酸化使 VDR 发生共价变构。VDR 首先和 9-cis-维甲酸的受体 RXR 结合,然后再激活维生素 D 反应因子(VDRE),在此状态下结合配体 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 后,激活或抑制基因的转录。各种维生素 D 与 VDR 的亲合力存在差异,其中 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的亲合力最高,生物活性最强。

VDR 主要分布于正常的上皮组织细胞、乳腺、垂体、甲状旁腺、骨骼、肌肉、皮肤细胞和腺垂体等部位<sup>[2]</sup>。同时在这些组织的癌细胞中也含有 VDR,并保留着对细胞生长调控的反应能力<sup>[3]</sup>。体内的维生素 D 主要通过两条途径发挥作用:一条是内分泌途径,通过血液中的 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 调节全身性的钙稳定状态;另一条是自分泌或旁分泌途径,通过局部的 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 和 VDR 发挥作用,且不依赖全身性的钙稳定状态。

在人类、家兔以及啮鼠类动物的乳腺都有 VDR 表达<sup>[4]</sup>。VDR 可以表达乳腺腺体主要的细胞类型(基底上皮细胞、冠细胞和基质细胞),并且它的表达

是随着生殖周期而被调节的,孕期和哺乳期的表达量最高。孕期和哺乳期 VDR 的表达量增高可能是由催乳素介导<sup>[5]</sup>,提示  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  在腺体分化中起作用。这与 VDR 在腺体分化细胞的表达比在增殖细胞的表达高的研究结果相一致<sup>[2]</sup>。为了解 VDR 在乳腺癌的发生中所起的作用, Welsh 等<sup>[6]</sup>用 VDR 基因敲除鼠及其正常的野生型小鼠研究了缺乏维生素 D 时乳腺的发育情况。小鼠的乳腺发育资料显示:与野生型小鼠相比,基因敲除鼠的乳腺要重得多,且生长速度和小叶形成的速度要明显加快。此外,无论体内还是体外实验都证明在加入外源性雌激素和孕激素时基因敲除鼠的腺体生长速度比野生型小鼠快。用致癌物 12-二甲基苯丙苈(DMBA)同时刺激 VDR 基因敲除鼠和野生型小鼠,发现基因敲除鼠的表皮过度增生且发生了各种皮肤癌,而野生型小鼠却没有发现癌症现象,说明  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR 复合体是乳腺上皮细胞生长的负向调节因子。

## 2 VDR 基因多态性与乳腺癌风险

现已证实  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  对几乎所有类型肿瘤细胞均有抑制作用或促进其分化作用,从而能抑制、治疗或预防体内多种肿瘤。维生素 D 亦可抑制化学致癌剂的促癌作用,促进肿瘤消退,抑制肿瘤转移及其血管形成,延长存活时间<sup>[7]</sup>。已显示 VDR 参与胰岛素样生长因子(IGF)的信号传导,增加转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )生成,改变细胞对表皮生长因子受体(EGFR)的敏感性或降低 EGFR 的表达,从而实现抑制肿瘤细胞生长<sup>[8]</sup>。VDR 也可能与雌激素的作用通路有关,维生素 D 类似物抗 ER 阳性乳腺癌的作用是通过干扰、破坏雌激素介导的促细胞分裂的生存信号而实现的<sup>[9]</sup>。VDR 参与多个传导通路显示了它在癌症起因中的潜在重要性。

目前,已经发现很多基因存在单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),基因序列中碱基的变异可引起编码氨基酸的改变,或导致转录 mRNA 剪接的改变,从而影响所表达的蛋白质的功能<sup>[10]</sup>。柳晓义等<sup>[11]</sup>发现 TNF- $\alpha$  受体 II(TNFR II)基因多态性与中国北方女性乳腺癌发病相关。1997 年 Ingles 等<sup>[12]</sup>报道 VDR 基因变构与前列腺癌有关,支持 VDR 与个体发生癌症风险有关的假说。从此,VDR 基因与几种癌症关系的研究逐渐展开,迄今已经检测了 VDR 多态性与结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、恶性黑色素瘤等之间的关系。

VDR 基因非转录区域 3'端等位基因的不同可能导致 mRNA 水平的变化。对 VDR 与癌症关系的研究大多数集中在 VDR 的 6 种多态性:(1) rs10735810 或 *Fok* I 在外显子 2 上的多态性;(2) rs1544410 或 *Bsm* I 在内含子 8 上;(3) rs731236 或外显子 9 上的 *Taq* I;(4) rs7975232 或内含子

8 上的 *Apa* I; (5) rs757343 或内含子 8 上的 Tru91; (6) poly(A) 在基因 3'-UTR 区域的单核苷酸重复。不同的多态性依赖不同的位置, 功能可有不同<sup>[13]</sup>。*Fok* I 多态性在 DNA 结合范围内接近 5'-UTR 区域, 其他的多态性在 DNA 结合范围内接近基因的 3'-UTR 区域。检测接近基因 3'-UTR 区域的多态性显示连接不平衡, 这些多态性的等位基因频率随人种而变化<sup>[14]</sup>。

近年来, 学者们在不同人群中都开始了有关乳腺癌与 VDR 基因多态性之间相关的研究。McCullough 等<sup>[15]</sup>检测了 VDR 基因和乳腺癌的关系。作者观察到, *Bsm* I 多态性具有 B 等位基因的妇女乳腺癌风险减少 20%, 另外, 具 *Bsm* I 和 *Taq* I VDR 多态性的人群在低钙饮食下患乳腺癌的机会大大减少。Ingles 等<sup>[16]</sup>在美国的拉丁人群中分别对 VDR 基因的 5' 和 3' 端进行了检测, 发现相对于 LL poly(A) 具有 SS 基因型的拉丁妇女乳腺癌风险明显增高, 而 *Bsm* I 多态性的 bb 基因型人群则相反。Curran 等<sup>[17]</sup>在澳洲人群中对 VDR 基因的 5' 和 3' 端也作了检测, 同样发现 3' 端的 *Apa* I 基因多态 aa (比 AA) 与乳腺癌相关, 而 3' 端的 *Taq* I 及 5' 端 *Fok* I 多态性未发现组间有明显不同。Guy 等<sup>[18]</sup>报道 VDR 3' 端限制性酶切位点 *Bsm* I 的 bb 基因型和 poly(A) 的长度与乳腺癌风险相关, 而 5' 端 *Fok* I 与乳腺癌的风险无关。Abbas 等<sup>[19]</sup>发现雌激素受体阳性乳腺癌 VDR 的 *Taq* I 多态性以及单体型分析显示 FtCA (*Fok* I F、*Taq* I t、VDR-5132 C、Cdx2 A) 与乳腺癌风险增高相关。Chen 等<sup>[20]</sup>报道 VDR *Fok* I 的 ff 基因型乳腺癌风险明显增高, 且不受月经状态、肿瘤的雌孕激素受体状态和血浆维生素 D 水平的影响。作者没有观察到 *Bsm* I 多态性与乳腺癌的关系。Buyru 等<sup>[21]</sup>未发现土耳其乳腺癌患者与正常人群的 VDR *Taq* I 和 *Bsm* I 多态性存在差别。Dunning 等<sup>[22]</sup>报道白种人 TT 基因型 (比 tt) 的乳腺癌风险增高。Sillanpää 等<sup>[23]</sup>报道 *Apa* I 基因型是芬兰妇女乳腺癌风险的重要调节因子, aa 基因型 (比 AA) 患乳腺癌的风险最低, 特别对于有乳腺癌家族史的人群。

亚洲与欧美白种人群相比有所不同。崔静等<sup>[24]</sup>分析了中国人 VDR 基因的 3' 端两个限制性酶切位点 *Apa* I 及 *Taq* I 的多态分布, 发现 *Taq* I 位点等位基因在乳腺癌和正常群体间分布有显著差异。进一步对基因型进行分析发现, Tt 和 tt 基因型与乳腺癌相关。在两群体中分析单型型的分布发现 tA 在乳腺癌病例中的比例明显高于对照人群, 提示 tA 单体型与乳腺癌相关。Hou 等<sup>[25]</sup>对台湾人的检测发现, *Bsm* I 多态性的等位基因频率与乳腺癌相关, AA 基因型预示乳腺癌风险增高, 而 Aa 基因型倾向于乳腺癌风险减少, *Taq* I 多态性与乳腺癌风险无关。

总之, VDR 与乳腺癌之间密切相关。由于 VDR 潜在地参与许多通路机制, 故综合评价 VDR 与饮食、生活习惯、环境等因素对癌症的影响极其重要。

未来研究的关键是彻底弄清 VDR 基因的功能与作用机制。

【关键词】 维生素 D 受体; 乳腺肿瘤

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] Norman A W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*, 2006, 147: 5542—5548.
- [2] Zinser G, Packman K, Welsh J. Vitamin D<sub>3</sub> receptor ablation alters mammary gland morphogenesis. *Development*, 2002, 129: 3067—3076.
- [3] Albrechtsson E, Jonsson T, Moller S, *et al.* Vitamin D receptor is expressed in pancreatic cancer cells and a vitamin D<sub>3</sub> analogue decreases cell number. *Pancreatology*, 2003, 3: 41—46.
- [4] Mezzetti G, Barbiroli B, Oka T. 1,25-dihydroxycholecalciferol receptor regulation in hormonally induced differentiation of mouse mammary gland in culture. *Endocrinology*, 1987, 120: 2488—2493.
- [5] Colston KW, Berger U, Wilson P, *et al.* Mammary gland 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor content during pregnancy and lactation. *Mol Cell Endocrinol*, 1988, 60: 15—22.
- [6] Welsh J, Wietzke J A, Zinser G M, *et al.* Vitamin D<sub>3</sub> receptor as a target for breast cancer prevention. *J Nutr*, 2003, 133: 2425S—2433S.
- [7] van den Bemd G J, Pols H A, van Leeuwen J P. Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and vitamin D analogs. *Curr Pharm Des*, 2000, 6: 717—732.
- [8] van den Bemd G J, Chang G T. Vitamin D and vitamin D analogs cancer treatment. *Curr Drug Targets*, 2002, 3: 85—94.
- [9] Swami S, Krishnan A V, Feldman D. 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> down-regulates estrogen receptor abundance and suppresses estrogen actions in MCF-7 human breast cancer cells. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 3371—3379.
- [10] 耿翠芝, 吴祥德. 与乳腺癌发病风险相关的基因多态性研究进展. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2007, 1: 202—205.
- [11] 柳晓义, 胡建霞, 王宇, 等. TNFR II 基因-196M/R 多态性与乳腺癌易感性的相关性. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2: 165—167.
- [12] Ingles S A, Ross R K, Yu M C, *et al.* Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89: 166—170.
- [13] Zmuda J M, Cauley J A, Ferrell R E. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev*, 2000, 22: 203—217.
- [14] Sweeney C, Curtin K, Murtaugh M A, *et al.* Haplotype analysis of common vitamin D receptor variants and colon and rectal cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15: 744—749.
- [15] McCullough M L, Stevens V L, Diver W R, *et al.* Vitamin D pathway gene polymorphisms, diet, and risk of postmenopausal breast cancer: a nested case-control study. *Breast Cancer Res*, 2007, 9: R9.
- [16] Ingles S A, Garcia D G, Wang W, *et al.* Vitamin D receptor genotype and breast cancer in Latinas (United States). *Cancer Causes Control*, 2000, 11: 25—30.
- [17] Curran J E, Vaughan T, Lea R A, *et al.* Association of a vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *Int J Cancer*, 1999, 83: 723—726.

- [18] Guy M, Lowe L C, Bretherton Watt D, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk. Clin Cancer Res, 2004, 10: 5472—5481.
- [19] Abbas S, Nieters A, Linseisen J, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes and postmenopausal breast cancer risk. Breast Cancer Res, 2008, 10: R31.
- [20] Chen W Y, Bertone Johnson E R, Hunter D J, *et al.* Associations between polymorphisms in the vitamin D receptor and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14: 2335—2339.
- [21] Buyru N, Tezol A, Yosunkaya Fenerci E, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast cancer. Exp Mol Med, 2003, 35: 550—555.
- [22] Dunning A M, McBride S, Gregory J, *et al.* No association between androgen or vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of breast cancer. Carcinogenesis, 1999, 20: 2131—2135.
- [23] Sillanpää P, Hirvonen A, Kataja V, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphism as an important modifier of positive family history related breast cancer risk. Pharmacogenetics, 2004, 14: 239—245.
- [24] 崔静, 沈坤炜, 沈镇宙, 等. 维生素 D 受体基因多态性与乳腺癌的相关性. 中华医学遗传学杂志, 2001, 18: 286—288.
- [25] Hou M F, Tien Y C, Lin G T, *et al.* Association of vitamin D receptor gene polymorphism with sporadic breast cancer in Taiwanese patients. Breast Cancer Res Treat, 2002, 74: 1—7.

(收稿日期: 2008-11-24)

(本文编辑: 陈莉)

郑维. 维生素 D 受体与乳腺癌的关系[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3(2): 210—214.