

Wnt信号通路与mCRC含伊立替康化疗疗效及预后的易感性研究

曹玲^{1,2}, 谢利生¹, 黎书炜¹, 杜牧龙¹, 顾冬英³, 张正东¹, 王美林^{1*}

¹南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166; ²南通市卫生监督所, 江苏 南通 226000; ³南京医科大学附属南京医院肿瘤科, 江苏 南京 210006

[摘要] 目的:探讨Wnt信号通路关键基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)含伊立替康化疗疗效及预后的相关性。方法:筛选Wnt信号通路上的关键基因,对110例含伊立替康化疗的mCRC患者进行SNPs分型。运用Logistic和Cox回归法分别分析SNPs不同基因型对疗效及预后的影响。结果:LRP6 rs10772542 C等位基因患者的疾病控制率(disease control rate, DCR)相对于T等位基因更低(OR=2.49, 95%CI=1.28~4.83, P=0.007)。LEF1 rs749414 G等位基因的无进展生存期(progression-free survival, PFS)相对于T等位基因更长(HR=0.55, 95%CI=0.40~0.78, P=0.001); WNT7B rs10448605 T等位基因的PFS相对于C等位基因更短(HR=1.65, 95%CI=1.13~2.41, P=0.009); 而WNT2 rs2239957 C等位基因的总生存期(overall survival, OS)相对于G等位基因更长(HR=0.54, 95%CI=0.35~0.85, P=0.007)。结论:Wnt信号通路上的LRP6、LEF1、WNT7B和WNT2基因多态性与mCRC含伊立替康化疗疗效及预后之间存在明显的相关性。

[关键词] Wnt信号通路; mCRC; 伊立替康

[中图分类号] R735.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)02-195-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20180210

Wnt signaling pathway and the susceptibility of curative effect and prognostic of mCRC patients received irinotecan-based chemotherapy

Cao Ling^{1,2}, Xie Lisheng¹, Li Shuwei¹, Du Mulong¹, Ggu Dongying³, Zhang Zhengdong¹, Wang Meilin^{1*}

¹School of Public Health, NMU, Nanjing 211166; ²Nantong Health Inspection Bureau, Nantong 226000; ³Department of Carcinoma, the Affiliated Nanjing Hospital of NMU, Nanjing 210006, China

[Abstract] **Objective:** To explore the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the Wnt signaling pathway genes and the curative effect and prognostic of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients who received irinotecan-based chemotherapy. **Methods:** We selected seven key genes in the Wnt signaling pathway and genotyped the SNPs within seven genes among 110 mCRC patients treated with irinotecan-based chemotherapy. Logistic regression and cox regression analysis were performed to evaluate the association between SNPs and the curative effect and prognostic of mCRC patients. **Results:** Patients with the LRP6 rs10772542 C alleles had a lower disease control rate (DCR) compared with those with T alleles (OR=2.49, 95%CI=1.28~4.83, P=0.007). LEF1 rs749414 G alleles had a longer progression-free survival (PFS) compared with the T alleles (HR=0.55, 95%CI=0.40~0.78, P=0.001) and WNT7B rs10448605 T alleles had a shorter PFS compared with the C alleles (HR=1.65, 95%CI=1.13~2.41, P=0.009). Furthermore, WNT2 rs2239957 C alleles had a longer overall survival (OS) compared with the G alleles (HR=0.54, 95%CI=0.35~0.85, P=0.007). **Conclusion:** Genetic variants in the Wnt signaling pathway genes contribute to the curative effect and prognostic of mCRC patients who received irinotecan-based chemotherapy.

[Key words] Wnt signaling pathway; metastatic colorectal cancer; irinotecan

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(02): 195-200]

[基金项目] 国家自然科学基金(81773516);江苏省高校优势学科建设资助(公共卫生与预防医学)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: mawang@njmu.edu.cn

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的消化道恶性肿瘤之一。统计数据显示,2012年全球大约有140万人新发结直肠癌,69.4万人死于结直肠癌^[1]。目前,伊立替康被认为是一种用于治

疗转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的重要化疗药物^[2]。FOLFIRI 方案(包括伊立替康、氟尿嘧啶和亚叶酸钠)是临床上治疗 mCRC 的一线化疗方案。伊立替康化疗的疗效和预后在不同个体之间存在明显差异^[3], 遗传因素对药物疗效起到十分重要的影响, 其比重达到 20%~95%^[4]。伊立替康主要作用于细胞周期 S 期, 它通过诱导 DNA 链断裂、抑制 DNA 复制以及干扰 DNA 转录, 从而引发细胞毒效应^[5]。

已有研究表明, 一些调节细胞周期的基因, 如 C-MYC 和 Cyclin D1, 受到 Wnt 信号通路的转录调控。C-MYC 和 Cyclin D1 在调控细胞周期中发挥关键作用, 主要影响 G1 期到 S 期的进展过程, 因此 Wnt 信号通路可以参与调控细胞周期从 G1 期到 S 期的过程^[6]。Wnt 信号通路和伊立替康都与细胞周期有关, 且已经有较多文献报道经典 Wnt 信号通路上相关基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 与多种肿瘤的发生发展有关^[7-8], 以及其他信号通路与癌症化疗的疗效相关^[9-10]。经典 Wnt 信号通路相关基因 SNPs 与 mCRC 含伊立替康化疗方案疗效及预后的相关性值得探究, 但此方面尚未见相关报道。本研究通过对 110 例采用含伊立替康化疗的 mCRC 患者进行分析, 探讨 Wnt 信号通路上关键基因多态性与含伊立替康化疗疗效及预后的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2008 年 12 月—2013 年 12 月期间就诊于南京医科大学肿瘤中心, 并进行含伊立替康化疗的 mCRC 患者 110 例(表 1)。研究对象的纳入标准如下: ①经组织病理学或细胞学确诊的 mCRC 患者; ②身体体力状态(performance status, PS)评分 ≤ 2 分, 具体评分标准按照 ZPS(ZPSZubrod-ECOG-WHO)评分标准; ③有化疗前后及化疗期间的各项常规检查记录; ④都接受了至少 2 个周期的含伊立替康方案的化疗。本研究患者均已签署知情同意书, 且本研究通过南京医科大学伦理委员会的审核。

1.2 方法

FOLFIRI 化疗方案的具体用药方法为: 第 1 天静脉滴注伊立替康 (180 mg/m²) 2 h, 第 1、2 天分别静滴亚叶酸钠 (200 mg/m²) 2 h, 第 1 天静脉推注氟尿嘧啶 (300 mg/m²) + 第 1、2 天静脉化疗泵持续滴注氟尿嘧啶 (2 400 mg/m²) 46~48 h, 每 2 周为 1 个标准化疗周期。

表 1 研究对象的基本信息

Table 1 The clinical information of the subjects (n=110)

变量名	例数(n)	比例(%)
年龄(岁)		
≤ 60	67	60.9
> 60	43	39.1
性别		
男	78	70.9
女	32	29.1
肿瘤位置		
结肠	61	55.5
直肠	49	44.5
肿瘤分级		
高分化	8	7.2
中分化	84	76.4
低分化	18	16.4
转移部位		
仅肝转移	41	37.3
仅肺转移	23	20.9
仅肝&肺转移	4	3.6
其他	42	38.2
转移器官个数		
1~2	100	90.9
> 2	10	9.1
PS		
0	1	1.0
1	104	94.5
2	5	4.5
肿瘤家族史		
有	23	20.9
无	84	76.4
不详	3	2.7
吸烟史		
有	45	40.9
无	63	57.3
不详	2	1.8
饮酒史		
有	34	30.9
无	74	67.3
不详	2	1.8
疗效评估		
CR	0	0.0
PR	17	15.4
SD	62	56.4
PD	31	28.2
是否进展		
进展	89	80.9
未进展	21	19.1
是否死亡		
死亡	52	47.3
存活	33	30.0
不详	25	22.7

疗效评估参照实体肿瘤疗效评价新标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)进行。完全缓解(complete response, CR),部分缓解(partial response, PR),疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)。预后相关指标中,无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为:mCRC患者从接受治疗起,至观察到疾病发生进展或者发生因为任何原因的死亡之间的这一段时间;总生存期(overall survival, OS)定义为:从确诊mCRC开始,至因任何原因引起死亡的这段时间,而对于死亡之前就已经失访的受试者,则把最后1次随访日期算为死亡日期。所有信息通过收集临床病例和电话途径获得,随访的截止日期为2015年12月。

本研究通过KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)数据库和相关文献筛选了Wnt信号通路上的7个关键基因APC、LEF1、WNT7B、WNT2、LRP6、CTNNB1、AXIN2作为候选基因^[11-13]。通过千人计划的中国(CHB)人群数据,筛选来自候选基因的SNPs。质量控制符合以下4个标准:①SNPs位于常染色体区;②在CHB人群中SNPs最小等位基因频率(MAF)≥0.1;③哈迪-温伯格平衡(HWE, $P \geq 0.05$);④基因分型率(call rates)≥95%,通过质量控制得出候选SNPs。最后采用Illumina芯片对110例含伊立替康化疗的mCRC患者进行基因分型且只保留连锁不平衡(LD) $r^2 \geq 0.8$ 、相加模型 $P < 0.01$ 的SNPs。

1.3 统计学方法

运用SAS 9.1.3软件进行数据处理和统计学分析。采用单因素和多因素Logistic回归法,分析基本信息或不同基因型与DCR的比值比(odds ratio, OR)及相对应的95%可信区间(confidence interval, CI)。采用单因素和多因素Cox回归法,计算一般信息或不同基因型在生存时间上的风险比(hazard ratio, HR)及相对应的95% CI。采用Kaplan-Meier法,比较不同基因型在生存时间上的差异。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息与mCRC含伊立替康化疗疗效及预后的单因素分析

单因素Logistic回归分析结果表明,仅转移位置与含伊立替康化疗的mCRC患者的DCR有显著差异($P=0.014$),且只有肝转移的患者DCR更好。其

他变量与含伊立替康化疗的mCRC患者的DCR均无显著差异(表2)。单因素Cox回归分析结果表明,各变量与含伊立替康化疗的mCRC患者的PFS、OS均无显著差异(表3)。

表2 患者基本信息与mCRC含伊立替康化疗后DCR的单因素分析

Table 2 Univariate analysis between the clinical information and DCR of the mCRC patients received irinotecan-based chemotherapy

变量名	N ₁	N ₂	N ₂ /N ₁ (%)	OR(95% CI)	P值
年龄(岁)					
≤60	67	48	71.6	1.00	-
>60	43	31	72.1	0.96(0.42~2.29)	0.959
性别					
男	78	55	70.5	1.00	-
女	32	24	75.0	0.80(0.31~2.03)	0.635
分化程度					
高	8	6	75.0	1.00	-
中	84	60	71.4	1.20(0.23~6.37)	0.830
低	18	13	72.2	1.15(0.17~7.74)	0.883
肿瘤位置					
结肠	61	44	72.1	1.00	-
直肠	49	35	71.4	1.03(0.45~2.39)	0.935
转移位置					
肝	41	35	85.4	1.00	-
肺	23	13	56.5	4.49(1.36~14.83)	0.014
转移器官个数					
1~2	100	74	74.0	1.00	-
>2	10	5	50.0	2.85(0.76~10.63)	0.120
PS					
0~1	105	75	71.4	1.00	-
2	5	4	80.0	0.62(0.07~5.82)	0.680
肿瘤家族史					
有	23	14	60.9	1.00	-
无	84	62	73.8	0.55(0.21~1.45)	0.229

N₁:可评估疗效总样本数;N₂:疗效评估样本数=CR+PR+SD。
2.2 候选SNPs筛选及基因分型结果

本研究通过KEGG数据库和相关文献筛选了Wnt信号通路上的7个关键基因作为候选基因。共筛选出17 693个来自候选基因的SNPs,经过质量控制后7个基因上的1 287个SNPs被保留作为候选SNPs。对110例含伊立替康化疗的mCRC患者进行基因分型且只保留连锁不平衡(LD) $r^2 \geq 0.8$ 的SNPs,发现只有LEF1 rs749414、WNT7B rs10448605这两个SNPs与PFS显著相关,WNT2 rs2239957与OS显著相关,LRP6 rs10772542与DCR显著相关。

表3 基本信息与mCRC预后相关的单因素分析

Table 3 Univariate analysis between the clinical information and the prognosis of mCRC patients

变量名	N ₁	N ₂	PFS		N ₃	N ₄	OS	
			HR(95% CI)	P值			HR(95% CI)	P值
年龄(岁)								
≤60	67	52	1.00	-	51	29	1.00	-
>60	43	37	0.75(0.49~1.14)	0.178	34	23	1.22(0.71~2.12)	0.470
性别								
男	78	64	1.00	-	60	36	1.00	-
女	32	25	1.09(0.68~1.73)	0.726	25	16	0.96(0.53~1.73)	0.889
分化程度								
高	8	8	1.00	-	6	6	1.00	-
中	84	67	0.61(0.29~1.28)	0.187	64	37	0.49(0.21~1.18)	0.113
低	18	14	0.55(0.23~1.34)	0.189	15	9	0.63(0.22~1.78)	0.388
肿瘤位置								
结肠	61	46	1.00	-	46	27	1.00	-
直肠	49	43	1.23(0.80~1.89)	0.394	39	25	1.13(0.65~1.95)	0.666
转移位置								
肝	41	34	1.00	-	34	20	1.00	-
肺	23	18	0.70(0.39~1.24)	0.220	18	11	0.96(0.46~2.00)	0.908
转移器官个数								
1~2	100	80	1.00	-	79	47	1.00	-
>2	10	9	1.01(0.53~2.02)	0.982	6	5	1.97(0.77~4.98)	0.155
PS								
0~1	105	85	1.00	-	81	49	1.00	-
2	5	4	1.82(0.66~4.99)	0.246	4	3	2.33(0.72~7.54)	0.158
肿瘤家族史								
有	23	16	1.00	-	16	13	1.00	-
无	84	71	1.08(0.63~1.87)	0.774	67	47	0.81(0.41~1.64)	0.565

N₁:可评估进展状态总样本数;N₂:进展样本数;N₃:可评估死亡状态总样本数;N₄:死亡样本数。

2.3 SNPs与mCRC含伊立替康化疗疗效及预后相关的多因素分析

多因素 Logistic 回归分析发现,在调整性别、年龄、饮酒及吸烟状况以后,LRP6 rs10772542在相加模型和显性模型中与mCRC含伊立替康化疗后的DCR明显相关,其他3个SNPs与DCR均无关(表4)。多因素 Cox 回归分析结果表明,在调整性别、年龄、饮酒及吸烟状况以后,LEF1 rs749414在相加模型、显性模型及隐性模型中均与mCRC含伊立替康化疗的PFS相关,WNT7B rs10448605在相加模型和显性模型中与mCRC含伊立替康化疗的PFS相关。WNT2 rs2239957则在相加模型和隐性模型中与mCRC含伊立替康化疗的OS相关(表5)。

2.4 基因SNPs与mCRC含伊立替康化疗预后相关的生存分析

生存分析结果显示,rs749414野生型(TT)的中

表4 SNPs与mCRC含伊立替康化疗后DCR相关的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multiple factors logistic regression analysis between SNPs and DCR in mCRC patients received irinotecan-based chemotherapy

SNPs	DCR	
	OR(95% CI) ^a	P值
rs10772542		
相加模型(TT/TC/CC)	2.49(1.28~4.83)	0.007
显性模型(TC+CC/TT)	3.17(1.30~7.74)	0.011
隐性模型(CC/TT+TC)	3.84(0.92~16.0)	0.064

a:在 Logistic 回归模型中调整了年龄、性别、吸烟及饮酒状况。

位PFS时间为3.32个月,突变型(TG+GG)的中位PFS时间为7.18个月,差异有统计学意义(P=0.005)。rs10448605野生型(CC)的中位PFS时间为7.15个月,显著高于突变型(TC+TT)的4.68个月(P=0.015)。rs2239957野生型(GG)的中位OS时间

表5 三个模型中SNPs与mCRC预后相关的多因素Cox回归分析

SNPs	PFS		OS	
	HR(95% CI) ^a	P值	HR(95% CI) ^a	P值
rs749414				
相加模型(TT/TG/GG)	0.55(0.40~0.78)	0.001	0.93(0.61~1.43)	0.750
显性模型(TG+GG/TT)	0.54(0.34~0.86)	0.010	0.82(0.47~1.44)	0.491
隐性模型(GG/TT+TG)	0.41(0.22~0.78)	0.006	1.03(0.47~2.23)	0.947
rs10448605				
相加模型(CC/TC/TT)	1.65(1.13~2.41)	0.009	1.11(0.68~1.81)	0.679
显性模型(TC+TT/CC)	1.67(1.07~2.59)	0.023	1.11(0.64~1.93)	0.714
隐性模型(TT/CC+TC)	2.30(0.91~5.85)	0.080	1.23(0.29~5.28)	0.780
rs2239957				
相加模型(GG/GC/CC)	0.94(0.68~1.29)	0.691	0.54(0.35~0.85)	0.007
显性模型(GC+CC/GG)	1.04(0.65~1.66)	0.866	0.66(0.36~1.20)	0.171
隐性模型(CC/GG+GC)	0.84(0.47~1.50)	0.555	0.33(0.13~0.85)	0.021

a: 在Cox回归模型中调整了年龄、性别、吸烟及饮酒状况。

16.63个月,明显低于突变型(GC+CC)的23.37个月($P=0.042$,图1)。

3 讨论

结直肠癌是世界上最常见的实体肿瘤之一,每年的新发病例中大约20%的患者有转移病灶,严重威胁着人类的健康^[14]。化疗是治疗mCRC的主要手

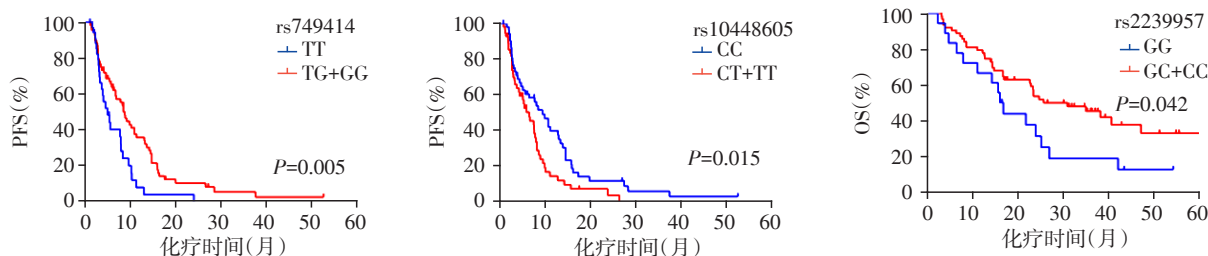


图1 SNPs与PFS、OS的Kaplan-Meier生存曲线图

Figure 1 Kaplan-Meier analysis between SNPs and PFS, OS

段,能显著改善患者的疗效及预后^[15]。含伊立替康化疗方案是目前治疗mCRC最主要的化疗方案之一,但不同个体间的疗效及预后有明显的差异。目前为止,本研究首次证实了Wnt信号通路上关键基因的SNPs与mCRC含伊立替康化疗疗效及预后密切相关。伊立替康和Wnt信号通路都与周期调控相关,因此Wnt信号通路上的关键基因的SNPs可能通过影响相应基因及其蛋白水平的表达从而影响mCRC含伊立替康化疗的疗效及预后,但具体机制有待进一步研究。

本研究发现LRP6 rs10772542、LEF1 rs749414、WNT7B rs10448605、WNT2 rs2239957 4个SNPs与患者的疗效及预后相关。LRP6 rs10772542 C等位基因患者的DCR相对于T等位基因明显降低。LEF1 rs749414 G等位基因的PFS相对于T等位基因

明显更长;WNT7B rs10448605 T等位基因的PFS相对于C等位基因则明显缩短;而WNT2 rs2239957 C等位基因的OS相对于G等位基因明显变长。既往研究报道,位于WNT2基因上rs2228946、rs39315分别与自闭症和肝癌的发生发展相关^[16-17];LRP6基因上rs2302685、rs10845498、rs11054731分别与心肌梗死、肺癌和冠状动脉疾病相关^[18-20];WNT7B基因上rs6519955与近视相关^[21],但这4个SNPs与结直肠癌含伊立替康化疗敏感性的关系均未见相关文献报道。本研究首次发现了Wnt信号通路上基因SNPs与mCRC含伊立替康化疗疗效及预后的关系,这4个SNPs均位于基因的内含子区,根据近几年对内含子区SNPs的研究,已经发现位于内含子区的SNPs可以通过改变空间结构来影响基因mRNA和蛋白的表达水平,从而介导其与肿瘤发生或化疗预

后的关系^[22]。

综上所述,Wnt信号通路上基因遗传变异与mCRC含伊立替康化疗疗效及预后相关,提示在含伊立替康化疗方案中可综合考虑Wnt信号通路基因上这4个SNPs,从而依据不同个体的特点进行治疗,起到改善药物疗效的作用。为了进一步完善本研究,后续更大的样本量将被纳入来验证结果,并且可以生物学机制的深入研究来进一步阐述Wnt信号通路上基因与mCRC含伊立替康化疗疗效及预后的关系。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108
- [2] Ulukan H, Swaan PW. Camptothecins: a review of their chemotherapeutic potential [J]. *Drugs*, 2002, 62(14): 2039-2057
- [3] Coate L, Cuffe S, Horgan A, et al. Germline genetic variation, cancer outcome, and pharmacogenetics [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(26): 4029-4037
- [4] Scripture CD, Sparreboom A, Figg WD. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(10): 780-789
- [5] Toffoli G, Cecchin E, Corona G, et al. Pharmacogenetics of irinotecan [J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2003, 3(3): 225-237
- [6] Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, et al. The cyclin D1 gene is a target of the beta-catenin/LEF-1 pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(10): 5522-5527
- [7] Koesters R, von Knebel Doeberitz M. The Wnt signaling pathway in solid childhood tumors [J]. *Cancer Lett*, 2003, 198(2): 123-138
- [8] Pennisi E. How a growth control path takes a wrong turn to cancer [J]. *Science*, 1998, 281(5382): 1438-1439, 1441
- [9] Gao Y, Xiao X, Zhang C, et al. Melatonin synergizes the chemotherapeutic effect of 5-fluorouracil in colon cancer by suppressing PI3K/AKT and NF-kappaB/iNOS signaling pathways [J]. *J Pineal Res*, 2017, 62(2). doi: 10.1111/jpi. e12380
- [10] Nam HJ, Im SA, Oh DY, et al. Antitumor activity of saracatinib (AZD0530), a c-Src/Abl kinase inhibitor, alone or in combination with chemotherapeutic agents in gastric cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(1): 16-26
- [11] Fu L, Zhang C, Zhang LY, et al. Wnt2 secreted by tumour fibroblasts promotes tumour progression in oesophageal cancer by activation of the Wnt/beta-catenin signalling pathway [J]. *Gut*, 2011, 60(12): 1635-1643
- [12] Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, et al. WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies [J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(9): 691-701
- [13] Arensman MD, Kovoichich AN, Kulikauskas RM, et al. WNT7B mediates autocrine Wnt/beta-catenin signaling and anchorage-independent growth in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Oncogene*, 2014, 33(7): 899-908
- [14] Al-Hajeili M, Marshall JL, Smaglo BG. Neoadjuvant treatment for surgically resectable metastatic colorectal cancer [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2016, 30(1): 10-16
- [15] Glimelius B, Hoffman K, Graf W, et al. Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group [J]. *Cancer*, 1994, 73(3): 556-562
- [16] Kim SS, Cho HJ, Lee HY, et al. Genetic polymorphisms in the Wnt/beta-catenin pathway genes as predictors of tumor development and survival in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(10-11): 792-801
- [17] Lin PI, Chien YL, Wu YY, et al. The WNT2 gene polymorphism associated with speech delay inherent to autism [J]. *Res Dev Disabil*, 2012, 33(5): 1533-1540
- [18] Deng D, Zhang Y, Bao W, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6) rs10845498 polymorphism is associated with a decreased risk of non-small cell lung cancer [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(7): 685-690
- [19] Wang H, Liu QJ, Chen MZ, et al. Association of common polymorphisms in the LRP6 gene with sporadic coronary artery disease in a Chinese population [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(3): 444-449
- [20] Xu S, Cheng J, Chen YN, et al. The LRP6 rs2302685 polymorphism is associated with increased risk of myocardial infarction [J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 94
- [21] Miyake M, Yamashiro K, Tabara Y, et al. Identification of myopia-associated WNT7B polymorphisms provides insights into the mechanism underlying the development of myopia [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6689
- [22] Wang M, Gu D, Du M, et al. Common genetic variation in ETV6 is associated with colorectal cancer susceptibility [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11478

[收稿日期] 2017-03-23