

文章编号 1006-8147(2016)05-0412-05

论 著

二氢嘧啶脱氢酶基因的 T85C 和 A1627G 联合突变对乳腺癌患者预后的影响

刘晓丽, 黄 勇, 杨丽敏, 余 峰, 谷 峰, 马勇杰

(天津医科大学肿瘤医院肿瘤研究所肿瘤细胞生物学实验室, 国家肿瘤临床研究中心, 教育部乳腺癌防治重点实验室, 天津 300060)

摘要 目的:探讨二氢嘧啶脱氢酶基因(DPYD)的 T85C 和 A1627G 突变对浸润性乳腺癌患者生存的影响。方法:采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,使用临床资料完整的 173 例浸润性乳腺癌患者的石蜡包埋组织标本,检测并分析了 DPYD 基因编码序列的第 85 位点和第 1627 位点的核苷酸突变情况,并分析其与患者预后的关系。结果: T85C 和 A1627G 位点联合突变与患者的淋巴结转移状态呈正相关。T85C 和 A1627G 位点单突变对乳腺癌患者预后无影响,而与对照组相比,存在 T85C 和 A1627G 位点联合突变的乳腺癌患者预后较差,差异具有统计学意义。结论:中国乳腺癌患者中,DPYD 基因 T85C 和 A1627G 联合突变与患者的淋巴结转移状态相关,T85C 和 A1627G 联合突变的患者预后较差。

关键词 乳腺癌;二氢嘧啶脱氢酶基因;突变;预后

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

Effect of combined mutations of T85C and A1627G in dihydropyrimidine dehydrogenase gene on prognosis of patients with breast cancer

LIU Xiao-li, HUANG Yong, YANG Li-min, YU Feng, GU Feng, MA Yong-jie

(Department of Tumor Cell Biology, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University; National Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Ministry of Education, Tianjin 300060, China)

Abstract **Objective:** To explore the prognostic effect of two mutations, T85C and A1627G of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) gene in invasive breast cancer. **Methods:** Paraffin-embedded specimens of 173 invasive breast cancer patients were sequenced and the nucleotide mutations at 85 and 1627 locus of DPYD gene coding sequence were detected. SPSS 19.0 software package was used to analysis the relationship between these two mutations and patients' prognosis. **Results:** T85C combined with A1627G mutations showed a positive association with lymph node metastasis in breast cancer patients. T85C or A1627G single mutation was not correlated with prognosis of breast cancer patients. Patients with both T85C and A1627G mutations showed a worse prognosis compared with other patients. **Conclusion:** Combination of T85C with A1627G mutations in DPYD may have a positive association with lymph metastasis in Chinese invasive breast cancer patients. T85C combined with A1627G mutations indicates a worse prognosis.

Key words breast cancer; dihydropyrimidine dehydrogenase gene; mutation; prognosis

乳腺癌是严重危害女性生命健康的常见恶性肿瘤之一,全球每年约有 120 余万妇女患乳腺癌,约 50 万妇女死于乳腺癌,且其发病率呈较快增长趋势,我国乳腺癌患者发病每年约以 3%~4% 以上的速度递增,因此,预防和治疗乳腺癌意义重大^[1-2]。二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)由二氢嘧啶脱氢酶基因(DPYD)编码产生。人 DPYD 基因定位于染色体 1p22 上,全长约 950 kb,包括 23 个外显子。研究表明,DPYD 基因序列上碱基的突变可能引起 DPD 结构及活性的改变。迄今为止共发现至少 50 种 DPYD 的单核苷酸多态性(single nucleotide

polymorphisms, SNP),其中大部分 SNP 是在 DPD 酶活性缺乏的患者中测得的^[3-4]。目前的研究表明,DPD 是在核酸和 5-氟尿嘧啶(5-Fu)代谢通路中起重要作用的酶,与肿瘤的进展、肿瘤患者对以 5-Fu 为基础的肿瘤化疗的敏感性及毒性有关^[5-6]。Gamelin 等^[7]研究 81 例结肠癌患者外周血单核细胞 DPYD 活性,发现其与 5-Fu 化疗的毒性呈负相关。Tershim 等^[8]报道胃癌组织中 DPD 活性越低,肿瘤对 5-Fu 的反应就越敏感^[8]。值得注意的是,目前对于 DPYD 基因突变是否影响乳腺癌患者的生存预后尚无报道,在本研究中,我们首次探讨了 DPYD 基因中 T85C 和 A1627G 突变对乳腺癌患者生存预后的影响。

1 资料与方法

1.1 病例资料

 随机选取 2010 年在天津医科大学

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81272358)

作者简介 刘晓丽(1984-),女,医学检验技师,研究方向:恶性肿瘤的发生发展机制;通信作者:马勇杰,E-mail:yongjiemagu@aliyun.com。

肿瘤医院接受外科手术的 173 例浸润性乳腺癌患者的石蜡包埋标本,患者病例信息完整,均为女性,年龄 32~75 岁,平均年龄(53.31 ± 10.25)岁,所有患者在手术前均未接受过任何肿瘤相关治疗。根据 WHO 乳腺癌组织分类标准分别记录患者的临床病理参数:年龄、肿瘤大小、组织学分级、淋巴结状态和激素受体状态等。其中年龄分为 ≤ 50 岁和 > 50 岁,肿瘤大小分为 ≤ 2 cm 和 > 2 cm,组织学分级用 Elston 评分标准进行。本研究经天津医科大学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

患者的随访起点为确诊日期,末次随访时间为 2015 年 8 月 27 日,平均随访 48.2 月。患者的生存状态包括死亡和复发情况。肿瘤的复发主要为局部复发(同侧锁骨上、胸壁复发、内乳淋巴结转移)、对侧新发和远处转移(对侧锁骨上、颈部淋巴结、肝、骨、肺、脑等其他远处器官的转移)。患者的无进展生存时间定义为从手术之日起至首次发生肿瘤复发或最后一次随访的时间。总生存时间定义为从手术之日起至患者死亡或最后一次随访的时间。至随访截止日,有 22 例(12.7%)患者出现了肿瘤的复发或远处转移,有 13 例(7.5%)患者死于乳腺癌,有 160 例(92.5%)患者健在,无失访病例。

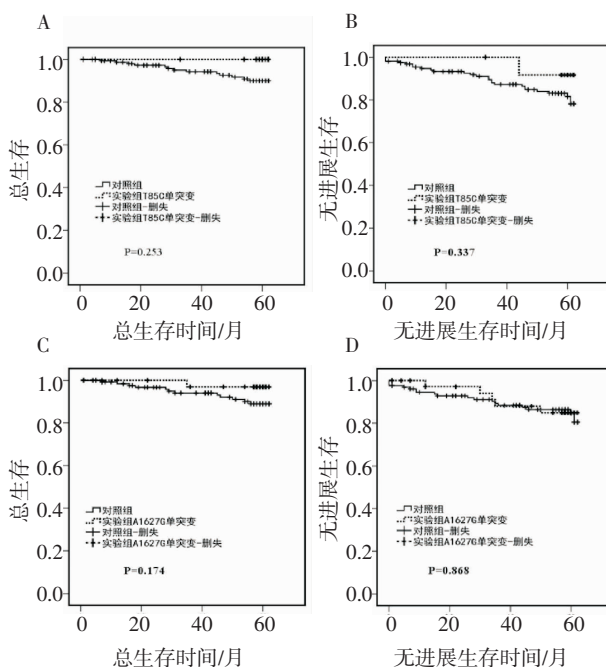
1.2 突变检测 DPYD 突变检测采用 DPD 基因突变检测试剂盒(diagnostic kit for DPD mutation,中山大学达安基因股份有限公司),定性检测乳腺癌石蜡包埋组织的人基因组 DNA 中的 DPYD 基因编码序列的第 85 位点和第 1627 位点的单核苷酸多态性。T85C SNP 为 DPYD 基因编码序列第 85 位核苷酸由胸腺嘧啶(T)突变为胞嘧啶(C),该突变导致半胱氨酸变为精氨酸;A1627G SNP 为 DPYD 基因编码序列第 1627 位核苷酸由腺嘌呤(A)突变为鸟嘌呤(G),该突变导致异亮氨酸被缬氨酸替代。该试剂盒检测基因突变的原理是采用毛细管电泳技术取代传统的聚丙烯酰胺电泳,应用 ABI 公司专利的四色荧光染料标记的双脱氧核糖核苷酸(ddNTP)为反应底物,通过单引物 PCR 测序反应,生成的 PCR 产物则是相差 1 个碱基的 3'末端为 4 种不同荧光染料标记的单链 DNA 混合物,使得 4 种荧光染料的 PCR 产物可以在一根毛细管内电泳。由于 PCR 产物分子量不同,在毛细管电泳中的迁移率也不相同,当其通过毛细管读数窗口段时,激光检测器窗口中的电荷耦合元件(CCD)摄影机检测器就可对荧光分子逐个进行检测,激发的荧光经光栅分光,以区分代表不同碱基信息的不同颜色的荧光,并在 CCD 摄影机上同步成像,分析软件可自动将不

同荧光信息转换为 DNA 序列信息,从而达到 DNA 测序的目的。在突变检测时,为了进行质量控制,设置野生型阳性对照、突变型阳性对照和空白阴性对照,用于判断突变检测的准确性,准确性为 100%。

1.3 统计学方法 所有研究数据采用 SPSS19.0 统计软件包进行数据分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义的检验标准。各组间临床病理资料及差异的比较使用 χ^2 检验,DPYD 基因突变情况与乳腺癌临床病理参数的相关性分析采用 Spearman 秩相关检验。Kaplan-Meier 法(乘积极限法)用于绘制生存曲线,生存检验采用 Log-rank 检验,分析 DPYD 基因突变对乳腺癌患者预后的影响。

2 结果

2.1 T85C 单突变与浸润性乳腺癌临床病理参数无相关性以及对乳腺癌患者的预后无影响 Kaplan-Meier 生存分析发现,DPYD 基因的 T85C 单突变对患者预后无明显影响,突变组患者的总生存($P=0.253$)和无进展生存($P=0.337$)与对照组患者无明显差别(图 1)。



A,B: 实验组 T85C 单个位点突变,其他位点未检测到突变。与此对应的对照组为 173 例减去实验组 T85C 单突变;C,D: 实验组 A1627G 单个位点突变,其他位点未检测到突变。与此相对应的对照组为 173 例减去实验组 A1627G 单突变

图 1 T85C 单突变和 A1627G 单突变的总生存和无进展生存曲线分析
Fig 1 OS & PFS curve of T85C single mutation and A1627G single mutation

本研究分析了 T85C 单突变与浸润性乳腺癌的各项临床病理参数的相关性,发现 T85C 位点单突变与包括年龄、组织学分级、肿瘤大小、淋巴结转移

状态、复发和/或远处转移、雌激素受体状态(ER)、孕激素受体状态(PR)、人类表皮生长因子受体 2 状态(Her2)、细胞核相关抗原(Ki67)在内的病理指标均无相关性(表 1)。

表 1 DPYD 的 T85C 单突变与浸润性乳腺癌临床病理参数的相关性[n(%)]

Tab 1 Association of T85C single mutation of DPYD and pathological features of invasive breast cancer[n(%)]

临床病理特征	例数	DPYD		r_s	P
		对照组	实验组 T85C 单突变		
年龄/岁				-0.034	0.687
≤50	70	64(91.4)	6(8.6)		
>50	103	96(93.2)	7(6.8)		
组织学分级 [§]				-0.034	0.687
Grade I	6	6(100.0)	0(0.0)		
Grade II	115	105(91.3)	10(8.7)		
Grade III	26	25(96.2)	1(3.8)		
肿瘤大小/cm [§]				0.067	0.399
≤2	33	32(21.2)	1(10.0)		
>2	128	119(78.8)	9(90.0)		
淋巴结转移 [§]				0.037	0.640
否	76	72(94.7)	4(5.3)		
是	85	79(92.9)	6(7.1)		
复发和/或远处转移				-0.043	0.574
否	151	139(92.1)	12(7.9)		
是	22	21(95.5)	1(4.5)		
ER 状态				-0.056	0.463
阴性	51	46(90.2)	5(9.8)		
阳性	122	114(93.4)	8(6.6)		
PR 状态 [§]				-0.057	0.461
阴性	63	57(90.5)	6(9.5)		
阳性	109	102(93.6)	7(6.4)		
Her2 状态				0.060	0.432
- ~ +	123	115(93.5)	8(6.5)		
++ ~ +++	50	45(90.0)	5(10.0)		
Ki67 [§]				0.000	1.000
<14%	28	26(92.9)	2(7.1)		
≥14%	140	130(92.9)	10(7.1)		

§代表删失值

2.2 A1627G 单突变与浸润性乳腺癌临床病理参数无相关性及对乳腺癌患者的预后无影响 Kaplan-Meier 生存分析发现 DPYD 基因的 A1627G 单突变对病人预后也无明显影响, 突变组患者的总生存($P=0.174$)和无进展生存($P=0.868$)与对照组患者相比无明显差别(图 1C、D); 笔者还分析了 A1627G 单突变与浸润性乳腺癌患者的各项临床病理参数的相关性, 发现 A1627G 单突变与患者年龄、组织学分级、肿瘤大小、淋巴结转移、复发和/或远处转移、ER 状态、PR 状态、Her2 状态、Ki67 等指标均无相关性(表 2)。

表 2 DPYD 的 A1627G 单突变与浸润性乳腺癌临床病理参数的相关性[n(%)]

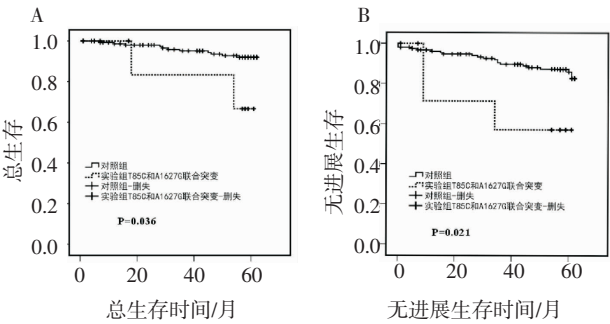
Tab 2 Association of A1627G single mutation of DPYD and pathological features of invasive breast cancer[n(%)]

临床病理特征	例数	DPYD		r_s	P
		对照组	实验组 A1627G 单突变		
年龄/岁				-0.203	0.007 [*]
≤50	70	47(67.1)	23(32.9)		
>50	103	87(84.5)	16(15.5)		
组织学分级 [§]				-0.102	0.217
Grade I	6	3(50.0)	3(50.0)		
Grade II	115	86(74.8)	29(25.2)		
Grade III	26	21(80.8)	5(19.2)		
肿瘤大小/cm [§]				-0.118	0.136
≤2	32	21(17.2)	11(28.2)		
>2	129	101(82.8)	28(71.8)		
淋巴结转移 [§]				0.012	0.881
否	76	58(76.3)	18(23.7)		
是	85	64(75.3)	21(24.7)		
复发和远处转移				0.002	0.982
否	151	117(77.5)	34(22.5)		
是	22	17(77.3)	5(22.7)		
ER 状态				0.045	0.553
阴性	51	41(80.4)	10(19.6)		
阳性	122	93(76.2)	29(23.8)		
PR 状态 [§]				0.037	0.630
阴性	63	50(79.4)	13(20.6)		
阳性	109	83(76.1)	26(23.9)		
Her2 状态				0.053	0.491
- ~ +	123	97(78.9)	26(21.1)		
++ ~ +++	50	37(74.0)	13(26.0)		
Ki67 [§]				0.051	0.512
<14%	28	23(82.1)	5(17.9)		
≥14%	140	107(76.4)	33(23.6)		

§代表删失值

2.3 T85C 和 A1627G 联合突变的乳腺癌患者预后差 T85C 和 A1627G 联合突变的患者与对照组患者相比, 预后较差。33.3%(3/9)的 T85C 和 A1627G 联合突变患者在随访期间发生了复发或远处转移, 而 11.6%(19/164)的对照组患者在随访期间发生了复发或远处转移。并且, 联合突变组患者的总生存期($P=0.036$)和无进展生存期($P=0.021$)均明显缩短, 其平均生存期为 52.7 月, 22.2%(2/9)患者死亡, 而对照组的患者平均生存期为 59.7 月, 6.7%(11/164)患者死亡(图 2)。

分析 T85C 和 A1627G 联合突变与浸润性乳腺癌的各临床病理参数之间的相关性, 发现 T85C 和 A1627G 联合突变与淋巴结转移有相关性, 且成正相关($r_s=0.176, P=0.026$), T85C 和 A1627G 联合突变的患者中 88.9%(8/9)发生了淋巴结转移, 对照组患者中 50.6%(77/152)发生了淋巴结转移, 差异具有统计学意义(表 3)。



实验组 T85C 和 A1627G 联合突变,其他位点未检测到突变。与此对应的对照组为 173 例减去实验组 T85C 和 A1627G 联合突变

图 2 T85C 和 A1627G 联合突变的总生存和无进展生存曲线分析
Fig 2 OS & PFS curve of combined mutations of T85C and A1627G

表 3 DPYD 的 T85C 和 A1627G 联合突变与浸润性乳腺癌临床病理参数的相关性[n(%)]

Tab 3 Association of combined mutations of T85C with A1627G of DPYD and pathological features of invasive breast cancer [n(%)]

临床病理特征	例数	DPYD		r_s	P
		对照组	实验组 T85C 和 A1627G 联合突变		
年龄/岁				-0.019	0.804
≤50	70	66 (94.3)	4 (5.7)		
>50	103	98 (95.1)	5 (4.9)		
组织学分级 [§]				0.113	0.172
Grade I	6	6 (100.0)	0(0.0)		
Grade II	115	109 (94.8)	6 (5.2)		
Grade III	26	23 (88.5)	3 (11.5)		
肿瘤大小/cm [§]				0.057	0.476
≤2	33	32(21.1)	1 (11.1)		
>2	128	120(78.9)	8 (88.9)		
淋巴结转移 [§]				0.176	0.026*
否	76	75 (98.7)	1 (1.3)		
是	85	77 (90.6)	8 (9.4)		
复发和远处转移				0.145	0.057
否	151	145 (96.0)	6 (4.0)		
是	22	19 (86.4)	3 (13.6)		
ER 状态				-0.077	0.315
阴性	51	47 (92.2)	4(7.8)		
阳性	122	117 (95.9)	5(4.1)		
PR 状态 [§]				-0.038	0.620
阴性	63	59 (93.7)	4 (6.3)		
阳性	109	104 (95.4)	5 (4.6)		
Her2 状态				0.023	0.765
- ~ +	123	117 (95.1)	6 (4.9)		
++ ~ +++	50	47 (94.0)	3 (6.0)		
Ki67 [§]				-0.035	0.648
<14%	28	26 (92.9)	2 (7.1)		
≥14%	140	133 (95.0)	7 (5.0)		

§代表删失值

3 讨论

人类编码的 DPYD 基因的多态性包括序列重复丢失、插入以及 SNP ,其中 SNP 是最常见的表现形式。研究报道中出现频率较高的 6 种 DPYD 突变型基因分别为 DPYD-2,-3,-4,-5,-9,-12, 其中

DPYD-5(A1627G)和 DPYD-9A(T85C)在中国汉族乳腺癌患者中发生率较高,DPYD-5 发生率约为 39.8%,DPYD-9A 发生率约为 20.4%,DPYD-5 和 DPYD-9A 联合突变的发生率约为 9.7%^[9]。

尽管已明确 DPD 缺乏症的分子基础为 DPYD 基因突变,但也有研究表明,不同个体中相同的 DPYD 突变对 DPD 酶活性的影响可能不同。如错义突变 DPYD-9A 可引起 DPD 活性降低^[10],应用大肠杆菌表达系统也证实这一突变可导致翻译产生的 DPD 酶活性完全缺乏^[11],但是也有研究表明 DPYD-9A(T85C)在人群中的发生率高达 33.8%,且与 DPD 活性无关,并报道 2 例 DPYD-9A 纯合子突变基因型的个体表现为正常的 DPD 活性。同一作者还报道 23 例 DPD 活性缺乏者中仅 4 例存在 DPYD 基因突变(17%),因而认为 DPD 缺乏症的基因型和表型之间缺乏相关性^[12]。有研究表明,DPD 活性缺乏和 DPD 活性正常的人群中均存在 T85C、G1601A、A1627G 以及 G2194A 等错义突变,而这些错义突变与 DPD 活性缺乏并不相关^[13]。有报道使用 PCR 技术检测了 142 例大陆肿瘤患者中的 DPD 基因,发现 T85C、A1627G、T1896C 和 G2194A 基因位点发生突变,但这些位点的基因突变是否引起 DPD 活性的降低尚未明确^[14]。

DPD 在黏液细胞癌和分化较差的腺癌中表达水平较高,且与肿瘤浸润深度和淋巴结转移相关^[15]。在胃癌组织中 DPD 表达比正常组织高,多因素分析显示 DPD 表达阳性患者的总死亡危险性是阴性者的 4.9 倍^[14]。遗憾的是,迄今为止,DPYD 基因与 DPD 表达水平及其生物活性与乳腺癌临床表现之间的关系尚无明确结论。其原因是多种多样的,首先 DPYD 基因突变与 DPD 的表达水平的关系不明确,DPD 酶缺乏症可能表现为多种遗传方式,关于确切的遗传方式目前存在争议;其次,DPD 酶的表达水平不能完全反映其生物学活性的高低,这为应用 DPYD 基因及 DPD 表达水平指导临床实践带来了极大的困难。

本研究首次探索了 DPYD 基因 T85C、A1627G 突变而非其生物活性或表达对乳腺癌患者生存的影响。我们发现 T85C、A1627G 各自单突变均不影响患者生存,而 T85C 和 A1627G 位点联合突变与乳腺癌患者的淋巴结转移呈正相关,并且患者生存期短,预后差,差异具有统计学意义。

参考文献:

[1] 董敏, 马义德. 基于乳腺肿瘤细胞形态特征参数的乳腺癌诊断发展研究[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2013, 7(11):5023

- [2] 方琼英, 吴琼, 张秀玲, 等. 乳腺癌的流行现状分析[J]. 中国社会学杂志, 2012, 29(5):333
- [3] 刘伟先, 赵伟珠. 基因多态性与胃癌个体化治疗的研究进展[J]. 临床荟萃, 2012, 27(17):1549
- [4] 陶昀璐. 结直肠癌中 DPYD 基因变异的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26(3):206
- [5] 蔡讯, 方珏敏, 薛鹏, 等. 二氢嘧啶脱氢酶基因 IVS14+1 多态性联合氟尿嘧啶血药浓度检测在预测及减少结直肠癌氟尿嘧啶为基础化疗不良反应中的作用[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(2):130
- [6] 王勇, 徐曦, 王慧. 结直肠癌患者 DPYD 基因多态性与 5-FU 毒性反应相关的 Meta 分析[J]. 山东医药, 2014, 54(41):18
- [7] Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(4):1105
- [8] Terashima M, Irinoda T, Fujiwara H, et al. Roles of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in tumor progression and sensitivity to 5-fluorouracil in human gastric cancer [J]. Anticancer Res, 2002, 22(2A):761
- [9] 徐雅莉, 孙强, 周易冬, 等. 二氢嘧啶脱氢酶编码基因 DPYD* 5 及 *9A 突变频率的研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2009, 16(6):499
- [10] van Kuilenburg A B, Haasjes J, Richel D J, et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(12):4705
- [11] Vreken P A, Meinsma R. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency: identification and expression of missense mutations C29R, R886H and R235W[J]. Hum Genet, 1997, 101(3):333
- [12] Collie-Duguid E S, Etienne M C, Milano G, et al. Known variant DPYD alleles do not explain DPD deficiency in cancer patients[J]. Pharmacogenetics, 2000, 10(3):217
- [13] 蔡乐, 朱珠. 二氢嘧啶脱氢酶基因多态性的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(9):644
- [14] 王磊, 胡冰. 二氢嘧啶脱氢酶在结直肠癌中的研究现状及进展[J]. 安徽医药, 2010, 14(4):373
- [15] 武月, 赵葳, 闫兆鹏, 等. TS、DPD 与 5-FU 的关系及在消化道肿瘤个体化治疗中的意义[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(7):1656

(2016-01-04 收稿)

(上接第 408 页)

- activity in human monocytes[J]. Cytokine, 2009, 45(3):190
- [6] Tan Y, Peng X, Wang F, et al. Effects of tumor necrosis factor- α on the 26S proteasome and 19S regulator in skeletal muscle of severely scalded mice[J]. J Burn Care Res, 2006, 27(2):226
- [7] 刘曼, 张明谏, 李小兵, 等. 1,25-二羟维生素 D₃ 对严重烫伤小鼠应激反应的影响[J]. 天津医药, 2014, 42(5):451
- [8] 谭虎, 杨天德, 粟永萍, 等. 氯胺酮对放烧复合伤小鼠肠源性感染影响的实验研究[J]. 重庆医学, 2004, 33(11):1604
- [9] 胡杰好, 罗佐杰. 维生素 D 缺乏与危重症[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(10):908
- [10] 彭霄, 贺宏丽, 邱海波. 维生素 D 在脓毒症免疫调节中的作用研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(03):206
- [11] Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010, 39(2):365
- [12] Wang Y, Peng D, Huang W, et al. Mechanism of altered TNF- α expression by macrophage and the modulatory effect of Panax notoginseng saponins in scald mice[J]. Burns, 2006, 32(7):846
- [13] Liu P T, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response[J]. Science, 2006, 311(5768):1170
- [14] Yim S, Dhawan P, Rangunath C, et al. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃[J]. J Cyst Fibros, 2007, 6(6):403

(2016-01-22 收稿)