

前列腺癌激肽释放酶 3 与维生素 D 受体基因单核苷酸多态性和环境因素与前列腺癌风险的关系

张连升^{1,2}, 徐兴兴², 崔心刚³, 王国萍², 侯建国⁴, 曹广文², 张宏伟^{2*}, 崔飞伦^{1*}

1. 江苏大学附属第一人民医院泌尿外科, 镇江 212013
2. 第二军医大学基础部流行病学教研室, 上海 200433
3. 第二军医大学长征医院泌尿外科, 上海 200003
4. 第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 研究前列腺癌激肽释放酶 3(KLK3)与维生素 D 受体(VDR)的单核苷酸多态性(SNPs)和环境危险因素与中国人人群中前列腺癌(PCa)发病之间的关系。**方法** 对 108 例 PCa 病例和 242 例正常社区对照采用 TaqMan/MGB 探针基因分型方法测定 KLK3 的 SNP(rs2735839 位于基因 KLK2 和基因 KLK3 之间)与 VDR 的 SNP(rs731236 位于外显子 9)基因分型,同时收集人口学资料以及体质指数(BMI)、饮酒、饮茶、吸烟、体育运动等环境危险因素,通过单因素和多因素分析研究基因型及环境危险因素与 PCa 之间的关系。**结果** KLK3 的 SNP 位点 rs2735839(A/G)的基因型 AA、AG、GG 在 PCa 和对照组人群中的比例分别为 13.89%、62.96%、23.15%和 37.19%、44.63%、18.18%,两组间差异有统计学意义($P=0.00$)。VDR 的 SNP 位点 rs731236(T/C)的基因型 TT、TC、CC 在 PCa 和对照组人群中的比例分别为 88.89%、9.26%、1.85%和 90.50%、9.10%、0.40%,两组间差异无统计学意义。饮茶者患 PCa 的危险性比不饮茶者低($OR=0.58$, 95% CI, 0.35~0.96)。**结论** 环境因素饮茶与 PCa 的发生有关,饮茶是 PCa 的保护因素;KLK3 的 SNP 位点 rs2735839 与 PCa 的发生存在一定的相关性;环境因素饮茶与 KLK3 的 SNP 位点 rs2735839 之间存在相乘交互作用。未发现 VDR 的 SNP 位点 rs731236 与 PCa 的发生相关。

[关键词] 前列腺肿瘤;单核苷酸多态性;环境;危险因素;茶

[中图分类号] R 737.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)12-1310-06

Relationship of kallikrein 3 and vitamin D receptor polymorphisms and environmental factors with prostate cancer predisposition

ZHANG Lian-sheng^{1,2}, XU Xing-xing², CUI Xin-gang³, WANG Guo-ping², HOU Jian-guo⁴, CAO Guang-wen², ZHANG Hong-wei^{2*}, CUI Fei-lun^{1*}

1. Department of Urology, First Affiliated People's Hospital, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu, China
2. Department of Epidemiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
3. Department of Urology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
4. Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of kallikrein 3 (KLK3) and vitamin D receptor (VDR) and environmental factors with prostate cancer predisposition in Chinese. **Methods** The genotypes of KLK3(rs2735839 is located between KLK2 and KLK3) and VDR (rs731236 is located exon 9) were determined by TaqMan/MGB Probe technology in 108 prostate cancer (PCa) patients and 242 community-based normal controls. The demographic information, body mass index(BMI), smoking, alcohol consumption, tea drinking, sport activity and other environmental factors were collected for the two groups. Univariate and multivariate logistic regression models were used to assess the relationship of genetic polymorphisms and environmental risk factors with PCa. **Results** The frequencies of SNPs rs2735839 (A/G) for KLK3 AA, AG and GG genotypes were 13.89%, 62.96% and 23.15% in PCa patients and 37.19%, 44.63%, 18.18% in controls, respectively, with significant difference found between the two groups($P=0.00$). The frequencies of SNPs rs731236 (T/C) for VDR TT, TC and CC genotypes were 88.89%, 9.26%, 1.85% in PCa patients

[收稿日期] 2011-08-15 **[接受日期]** 2011-11-05

[基金项目] 国家自然科学基金(81072377). Supported by National Natural Science Foundation of China (81072377).

[作者简介] 张连升, 硕士生. E-mail: zhangliansheng0317@163.com

* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-81871061, E-mail: smmuhongwei@yahoo.com.cn; Tel: 0511-88915183, E-mail: pduifeilun@163.com

and 90.50%, 9.10%, 0.40% in controls, respectively, with no significant difference between the two groups. The study also showed that the risk for PCa in tea drinkers was only 0.58 fold that of non-tea drinkers ($OR = 0.58, 95\% CI, 0.35-0.96$).

Conclusion Our study indicates that tea drinking is associated with the development of PCa; tea drinking is a protective factor against PCa; SNPs rs2735839 of KLK3 is significantly correlated with PCa; moreover, there is a multiplicative interaction between SNPs rs2735839 of KLK3 and environment factors. SNPs rs731236 of VDR is not correlated with PCa.

[Key words] prostatic neoplasms; single nucleotide polymorphism; environment; risk factors; tea

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(12): 1310-1315]

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 在欧美地区的发病率较其他国家或地区高, 占欧美男性癌症的第 2 位, 是发达国家导致男性死亡的主要威胁^[1]。在我国, 随着人口老龄化及生活条件的改善, 男性中 PCa 发病率也逐年升高, 2002 年中国的标化发病率为 1.6/10 万, 而上海地区 2000 年的标化发病率为 7.7/10 万, 据估计上海在 2010 年可能会超过 10/10 万^[2]。PCa 是一种常见的具有明显异质性的多因素、多基因疾病, 其遗传方式和发病机制十分复杂, 环境因素与遗传因素的交织作用共同促成了 PCa 的发生。Sonoda 等^[3]的研究提示饮食、生活方式等环境因素在 PCa 的发病过程中扮演着重要的角色。近年来运用全基因组关联性研究方法对多个种族人群的研究发现了一些与 PCa 相关的易感位点, 然而大多数是对非洲及欧洲种族的研究^[4-6], 有关中国人群的研究罕见。

PCa 激肽释放酶 3 (kallikrein 3, KLK3) 基因位于染色体 19q13.33 上, 编码前列腺特异性抗原 (PSA), 是丝氨酸蛋白酶激肽释放酶家族的成员, 如其他激肽释放酶一样, 可能参与了 PCa 的发生和转移^[7-8]。维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因位于染色体 12q13.11 上, 属于甾体激素受体超家族成员。目前普遍认为 $1,25(OH)_2D_3$ 及其类似物是通过 VDR 介导把肿瘤细胞的生长周期固定在 G_1 期, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。VDR 的基因多态性往往并不改变 VDR 蛋白的氨基酸排列顺序, 而是在转录水平上影响 VDR 蛋白的表达情况。VDR 基因多态性的改变被证实与 PCa 的危险性^[9] 或与进展性基因型有关^[10], 但也有不同的观点^[11]。

KLK3 的单核苷酸多态性 (SNP) 位点 rs2735839^[12] 与 VDR 的 SNP 位点 rs731236^[13] 在全基因相关研究中被揭示与 PCa 相关联。但是关于这 2 个 SNPs 位点在中国人群中是否与 PCa 的发生有关的研究较少, 为此本课题针对 KLK3 和 VDR 基因 SNPs 以及环境危险因素与中国人群 PCa 发生的关系开展了研究。

1 资料和方法

1.1 临床资料 研究对象为 108 例 PCa 患者和

242 例社区健康对照人群, 其中 PCa 患者收集自 2007 年 10 月至 2010 年 4 月江苏大学附属第一人民医院和第二军医大学长海医院及长征医院的住院患者, 经过 B 超、CT 检查和病理诊断确诊为新发 PCa。对照组 242 例来源于社区人群, 无 PCa 及其他系统肿瘤病史, 且血清 PSA 水平检测正常。

1.2 流行病学调查 由统一的调查员, 利用统一制定的调查表, 按照规定内容采用面试方式进行调查, 逐一询问并如实填写, 所有内容均获得调查者的同意。收集的环境危险因素包括体质指数 (BMI)、饮酒、饮茶、吸烟、体育运动等。BMI: $\leq 24 \text{ kg/m}^2$ 、 $> 24 \text{ kg/m}^2$; 饮酒: 饮酒、不饮酒, 饮酒定义为每周至少 1 次并持续 6 个月以上; 饮茶: 不饮茶 (< 4 次/周)、饮茶 (≥ 4 次/周); 吸烟: 不吸、适度吸烟 (≤ 20 支/d)、重度吸烟 (> 20 支/d); 体育运动: 不运动 (< 4 次/周)、运动 (≥ 4 次/周), 体育运动定义为每次运动超过半小时。

1.3 DNA 的提取 每个研究对象抽取外周静脉血 3 ml, 经 EDTA 抗凝后使用北京天根生化科技有限公司的血液基因组 DNA 抽提试剂盒提取外周血基因组 DNA, 经 DU800 型紫外分光光度仪测定的合格标本 (DNA D_{260}/D_{280} 比值在 1.8 ~ 2.0) 置于 -20°C 保存备用。

1.4 KLK3 和 VDR 基因分型分析 引物和探针 (表 1) 均由上海基康生物科技有限公司设计。PCR 反应总体积共 10 μl , 包括 Ex TaqTM Hot Start Version (TaKaRa) 5 μl , 上下游引物各 0.2 μl , 上下游探针各 0.3 μl , 去离子水 3 μl , 模板 DNA 1 μl 。在 LightCycle 480 实时定量 PCR 仪上反应: 50°C 2 min, 95°C 10 min, 继而 95°C 30 s, 58°C 1 min, 进行 40 个循环。仪器自动收集荧光信号, 结合软件分析确定 SNP 分型结果。

1.5 统计学处理 采用双录入的方式将实验室检测和流行病学调查资料录入计算机, 并进行对比和核对, 以保证录入资料的准确性。对研究对象进行 Hardy-Weinberg (HWE) 遗传平衡分析; 应用 SPSS 16.0 进行统计学分析, χ^2 检验分析基因型频率, 比值比 (odds ratio, OR) 及 95% CI 估计各研究因素和 PCa 间的联系强度; Logistic 回归估计基因型与疾病

的独立危险度的大小;利用相乘和相加模型进行交互作用的分析,其中相加交互作用分析采用相对超额危险度(relative excess risk due to interaction,

RERI)及95%CI评估环境危险因素与基因多态性的交互作用。检验水平(α)为0.05。

表1 PCR扩增包含不同基因多态位点DNA片段的引物和探针序列

Tab 1 Primers and probes for genotyping of KLK3 and VDR SNPs

Gene	SNP	Variant	Primer/probe sequence
KLK3	rs2735839	A/G	Forward: TCC TCA ACC TTC CCC TAT TTC TG
			Reverse: GTG AGG GAA AGG GAG AAG ATG A
			FAM-CAT GGT CCA CTC GGC CAC AAG AC-TAMRA
			HEX-CAT GGT CCA CTT GGC CAC AAG ACA-TAMRA
VDR	rs731236	T/C	Forward: CGT GCC CAC AGA TCG TCC
			Reverse: TGT ACG TCT GCA GTG TGT TGG A
			FAM-CCG CGC TGA TTG AGG CCA TC-TAMRA
			HEX-CGC GCT GAT CGA GGC CAT C-TAMRA

KLK3: Kallikrein 3; VDR: Vitamin D receptor; SNPs: Single nucleotide polymorphisms

2 结果

2.1 PCa发病相关的环境危险因素 108例患者年龄51~88岁,平均(70.01±7.26)岁;Jewett临床分期:B期28例、C期32例、D期48例;Gleason评分:4~7分76例,8~10分32例。对照组的年龄

49~86岁,平均(70.52±7.11)岁。PCa发生的环境因素分析表明,饮酒(48.15% vs 36.36%, $P=0.04$)、饮茶(62.96% vs 74.38%, $P=0.00$)在两组间的差异具有统计学意义,其相对危险度的估计值OR分别为:1.63(95%CI, 1.03~2.57)、0.59(95%CI, 0.36~0.95)。详见表2。

表2 PCa发病相关的环境因素

Tab 2 Environmental factors of prostate cancer

Characteristics	PCa (N=108)	Control (N=242)	OR(95%CI)	P
Age(year, $\bar{x}\pm s$)	70.01±7.26	70.52±7.11		0.73
BMI(kg·m ⁻² , $\bar{x}\pm s$)	24.93±4.06	23.91±2.74		0.11
Alcohol drinking n(%)				0.04
No	56(51.85)	154(63.64)	1.00	
Yes	52(48.15)	88(36.36)	1.63(1.03-2.57)	
Tea n(%)				0.00
No	40(37.04)	62(25.62)	1.00	
Yes	68(62.96)	180(74.38)	0.59(0.36-0.95)	
Somking n(%)				0.14
Never	51(47.22)	124(51.24)	1.00	
1-20 pieces·d ⁻¹	51(47.22)	92(38.02)	1.35(0.84-2.16)	
More than 20 pieces·d ⁻¹	6(5.56)	26(10.74)	0.56(0.22-1.45)	
Sports n(%)				0.39
Yes	63(58.33)	153(63.22)	1.00	
No	45(41.67)	89(36.78)	1.23(0.77-1.95)	

PCa: Prostate cancer; BMI: Body mass index

2.2 SNP位点与PCa的关系

2.2.1 KLK3和VDR的基因型与PCa的关联性分析 KLK3和VDR的SNPs位点rs2735899与rs731236的分型结果见图1,对照人群KLK3和VDR基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律, P 值分别为0.25和0.58。如表3所示;KLK3

的SNP rs2735839基因型在病例组和对照组间差异有统计学意义($\chi^2=19.44, P=0.00$),与AA比较,携带GG或AG等位基因明显增加PCa的发病风险($OR=3.67, 95\%CI, 2.01\sim 6.72$);VDR的SNP rs731236基因型在病例组和对照组间的差异无统计学意义($\chi^2=1.65, P>0.05$)。

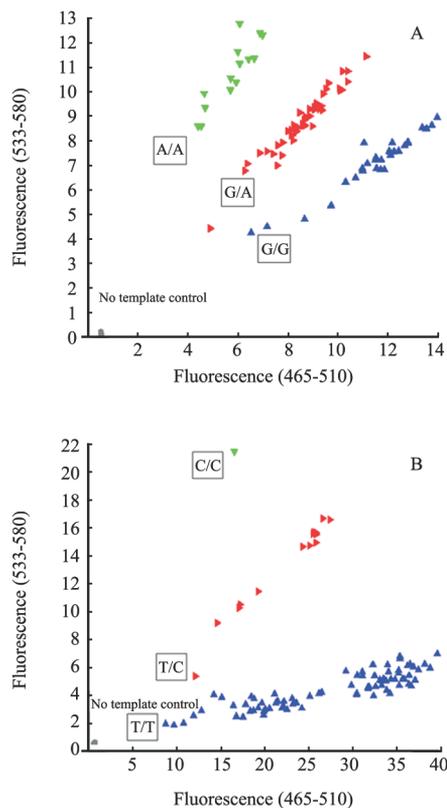


图 1 rs2735839(A)和 rs731236(B) 位点实时定量 PCR 分型图

Fig 1 Real-time PCR genotyping of rs2735839 (A) and rs731236 (B)

表 3 PCa 组与对照组 2 个 SNPs 的基因频率

Tab 3 Two SNPs genotype frequencies of prostate cancer between PCa and control group

SNP	PCa (N=108)	Control (N=242)	OR (95%CI)
rs2735839			
AA	15(13.89)	90(37.19)	1.00
AG	68(62.96)	108(44.63)	3.78(2.02-7.06)
GG	25(23.15)	44(18.18)	3.41(1.64-7.11)
GG+AG	93(86.11)	152(62.81)	3.67(2.01-6.72)
rs731236			
TT	96(88.89)	219(90.50)	1.00
TC	10(9.26)	22(9.10)	1.04(0.47-2.27)
CC	2(1.85)	1(0.40)	4.56(0.41-50.92)
CC+CT	12(11.11)	23(9.51)	1.19(0.57-2.49)

PCa: Prostate cancer; SNPs: Single nucleotide polymorphisms

2.2.2 PCa 临床病理特征与 2 个 SNPs 的关系

rs2735839 (KLK3 基因)和 rs731236(VDR 基因)的野生型和杂合/突变的分布与年龄、Gleason 评分及 PSA 水平与 PCa 无关联。SNP rs2735839 携带危险等位基因 G 的频率在局限性 PCa 中高于进展性 PCa 患者(P=0.03),而 SNP rs731236 携带危险等

位基因 C 的频率在局限性 PCa 与进展性 PCa 患者中差异无统计学意义,见表 4。

表 4 PCa 组中临床病理特征与 2 个 SNPs 的关系

Tab 4 Two SNPs and clinicopathological characteristics of prostate cancer

Variable	rs2735839		rs731236		P
	AA	AG+GG	TT	CC+CT	
Age(year)					
≤70	7	44	51	3	0.96
>70	8	49	45	9	
TNM classification					
Localized	9	78	74	9	0.03
Aggressive	6	15	22	3	
Gleason score					
≤7	10	66	67	9	0.74
>7	5	27	29	3	
PSA ρB/(ng·ml ⁻¹)					
≤10	2	32	31	3	0.10
>10	13	61	65	9	0.60

PCa: Prostate cancer; PSA: Prostate-specific antigen; SNPs: Single nucleotide polymorphisms

2.3 多因素分析以及交互作用分析结果

将饮酒、饮茶及 rs2735839 和 rs731236 基因型等与 PCa 发生可能相关的因素进行多因素非条件 Logistic 回归分析,结果(表 5)表明,饮茶是 PCa 的保护因素(OR=0.58,95%CI,0.35~0.96)。rs2735839 的基因型与 PCa 的发生有关联(P=0.000),携带 AG 或 GG 因子患 PCa 疾病的风险是携带 AA 因子的 3.71 倍(OR=3.71,95%CI,2.02~6.83)。

表 5 PCa 多因素非条件 Logistic 回归分析

Tab 5 Multivariate regression analysis of factors independently associated with prostate cancer

Variable	β	χ ²	P	OR(95%CI)
Alcohol drinking	0.42	1.185	0.276	0.85 (0.64-1.14)
Tea drinking	-0.56	4.44	0.035	0.58 (0.35-0.96)
rs2735839	1.28	17.80	0.000	3.71 (2.02-6.83)
rs731236	0.37	0.35	0.554	1.26 (0.59-2.71)

PSA: Prostate-specific antigen

为了进一步探讨与 PCa 发生相关因素之间的交互作用,利用相乘和相加模型分别进行交互作用分析。相加交互作用分析的结果(表 6)表明,rs2735839 与饮茶之间的交互作用无统计学意义。在携带 KLK3 的多态性位点 rs2735839 的危险基因型 GG 或 GA 的研究对象中,饮茶者比不饮者的危险性减少近 55.1%。在 Logistic 回归分析中纳入有

统计学意义的环境暴露因素饮茶与 KLK3 的多态性位点 rs2735839 的交互项进行交互作用分析,结果

表明交互作用具有统计学意义($P=0.037$)。

表 6 rs2735839 多态性与环境危险因素在 PCa 中的交互作用

Tab 6 Interaction between polymorphism of rs2735839 and environmental risk factors with PCa

rs2735839	Tea drinking	PCa (N=108)	Control (N=242)	OR (95%CI)	Index (RERI,95%CI)
AA	No	13	26	1.00	
	Yes	2	64	2.64(0.56,12.53)	
GA+GG	No	55	36	13.72(3.04,62.04)	-9.20(-25.36,6.96)
	Yes	38	116	6.16(1.41-26.90)	

PCa: Prostate cancer; RERI: Relative excess risk due to interaction

3 讨论

到目前为止,有关 PCa 的病因及致病机制仍不十分清楚。Lichtenstein 等^[14]研究表明,42% 的 PCa 患者的发病可归因于遗传因素,其他的则与环境因素相关。有关 KLK3 和 VDR 的多态性与 PCa 的关系,及与环境因素关系的研究不多,且研究结论存在不一致性。

最近有关 PCa 的全基因组相关研究报道了在染色体 19q13.33 有几个 SNPs 与增加 PCa 的危险性相关^[12],重要的显著相关的 SNP 是 rs2735839,位于 KLK3 基因下游 600 bp 处,编码 KLK3,也就是我们所知的 PSA;而 Thomas 等^[15]在包括 PCa、肺癌、结肠癌和卵巢癌的群基因组相关研究的实验中发现:在 19 号染色体上未发现与 PCa 有关的易感位点。本研究显示,KLK3 基因的 SNP rs2735839 携带等位基因 GG 与 AG 者患 PCa 的危险性是 A 纯合子的 3.71 倍($OR=3.71,95\%CI,2.02\sim 6.83, P=0.00$)。Xu 等^[16]研究报道,SNP rs2735839 携带危险等位基因 G 的频率在局限性 PCa 中显著高于进展性 PCa 患者($P=0.03$),而 Gleason 评分增长与危险基因频率则无统计学意义,这与我们的研究结论一致。Zheng 等^[17]有关中国人 PCa 易感位点的研究显示,KLK3 的 SNPs rs2723839 的多态性与发生 PCa 的危险性无关;Kader 等^[18]研究表明,rs2735839 的基因频率与 Gleason 评分有统计学意义。研究结论的不同可能是由于基因的易感性与种族因素有关,以及样本量不够大所造成。

Lundin 等^[19]首先报道维生素 D(VD)可能与 PCa 致病原因有关。细胞培养实验证实 VD 对 PCa 有抑制作用^[20]。鉴于 VD 通过其受体(VDR)产生生理效应,故推测 PCa 的易感性可能取决于 VDR 基因型的多态性。VDR 的几个 SNPs 中的 Taq I,位于 9 号外显子区,即 SNP rs731236,与在此染色

体区域的其他标志物有强烈的连锁不平衡性,认为此 SNP 与 PCa 的危险性显著相关^[13]。Medeiros 等^[21]的研究显示,VDR Taq I 基因(即 rs731236)的多态性,携带等位基因 C 纯合子者患 PCa 的危险性是携带杂合子或 T 纯合子的 1/3($OR=0.34,95\%CI,0.16\sim 0.76, P<0.01$),因此认为 CC 纯合子基因可以保护个体免患 PCa。然而 Gsur 等^[22]在奥地利高加索人群中的研究却显示,VDR Taq I 基因的多态性与发生 PCa 的危险性无关,CC 基因型在病例和对照中的频率分别为 18% 与 12%,两组间的差异无统计学意义($OR=1.76,95\%CI,0.90\sim 3.45, P=0.07$)。本研究表明在中国汉族人群中 VDR 的 SNPs 位点 rs731236(T/C)的基因型 TT、TC、CC 在 PCa 和对照组人群中的比例分别为 88.89%、9.26%、1.85%和 90.50%、9.10%、0.40%,两组间差异无统计学意义($P>0.05$),没有发现 rs731236 这一位点与 PCa 的发生之间存在关联。这说明中国汉族人群中 rs731236 的多态性可能与 PCa 的发生无关,也说明了基因位点多态性存在着种族间的差异。

肿瘤的发生是由环境因素和遗传因素共同作用的结果。本研究对环境因素的单因素分析显示,饮酒和饮茶与 PCa 有关,其中饮酒是危险因素,饮茶是保护因素。多因素 Logistic 回归分析提示饮茶是 PCa 的保护因素。流行病学研究指出,亚洲人 PCa 发病率低,可能与亚洲人比西方人消耗更多的茶有关^[23-24]。本研究也发现,是否饮茶与 PCa 存在相关性,可能和茶中的黄酮醇,即儿茶酸有关。Park 等^[25]证明儿茶酸可以使种植在裸鼠身上的人 PCa 缩小。环境危险因素与遗传因素 KLK3 基因的多态性位点 rs2735839 分析发现,利用相乘模型所进行的交互作用分析提示饮茶与 rs2735839 之间存在相乘交互作用,由此可见饮茶有可能与危险基因 GG+GA 之间存在拮抗作用,从而对患 PCa 起到保

护作用,关于该方面的内容还需开展深入研究加以确定。

综上所述,本研究结果提示 KLK3 的 SNP rs2735839 的基因型和 PCa 的发生有关联,而 VDR 的 SNP rs731236 的基因型和 PCa 的发生无关联,环境危险因素对 PCa 的发生产生影响,有关环境因素、遗传因素与 PCa 发病之间的关系仍需进一步扩大样本进行更加深入的研究,以揭示其间的关系,为 PCa 的预防与控制提供更为科学的依据。

[参考文献]

- [1] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55: 74-108.
- [2] 叶定伟, 李长岭. 前列腺癌发病趋势的回顾和展望[J]. *中华癌症杂志*, 2007, 17: 177-180.
- [3] Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Miyanaga N, Takashima N, Okumura K, et al. A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95: 238-242.
- [4] Amundadottir L T, Sulem P, Gudmundsson J, Helgason A, Baker A, Agnarsson B A, et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations[J]. *Nat Genet*, 2006, 38: 652-658.
- [5] Duggan D, Zheng S L, Knowlton M, Benitez D, Dimitrov L, Wiklund F, et al. Two genome-wide association studies of aggressive prostate cancer implicate putative prostate tumor suppressor gene DAB2IP[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99: 1836-1844.
- [6] Chu L W, Reichardt J K, Hsing A W. Androgens and the molecular epidemiology of prostate cancer[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008, 15: 261-270.
- [7] Lawrence M G, Lai J, Clements J A. Kallikreins on steroids: structure, function, and hormonal regulation of prostate-specific antigen and the extended kallikrein locus [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31: 407-446.
- [8] Paliouras M, Borgono C, Diamandis E P. Human tissue kallikreins: the cancer biomarker family [J]. *Cancer Lett*, 2007, 249: 61-79.
- [9] Taylor J A, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler J L, Bell D A. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism [J]. *Cancer Res*, 1996, 56: 4108-4110.
- [10] Ingles S A, Ross R K, Yu M C, Irvine R A, La Pera G, Haile R W, et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89: 166-170.
- [11] Berndt S I, Dodson J L, Huang W Y, Nicodemus K K. A systematic review of vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk [J]. *J Urol*, 2006, 175: 1613-1623.
- [12] Eeles R A, Kote-Jarai Z, Giles G G, Olama A A, Guy M, Jugurnauth S K, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility [J]. *Nat Genet*, 2008, 40: 316-321.
- [13] Alagarasu K, Selvaraj P, Swaminathan S, Narendran G, Narayanan P R. 5' regulatory and 3' untranslated region polymorphisms of vitamin D receptor gene in south Indian HIV and HIV-TB patients [J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29: 196-204.
- [14] Lichtenstein P, Holm N V, Verkasalo P K, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analysis of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343: 78-85.
- [15] Thomas G, Jacobs K B, Yeager M, Kraft P, Wacholder S, Orr N, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer [J]. *Nat Genet*, 2008, 40: 310-315.
- [16] Xu J, Isaacs S D, Sun J, Li G, Wiley K E, Zhu Y, et al. Association of prostate cancer risk variants with clinicopathologic characteristics of the disease [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 5819-5824.
- [17] Zheng S L, Hsing A W, Sun J, Chu L W, Yu K, Li G, et al. Association of 17 prostate cancer susceptibility loci with prostate cancer risk in Chinese men [J]. *Prostate*, 2010, 70: 425-432.
- [18] Kader A K, Sun J, Isaacs S D, Wiley K E, Yan G, Kim S T, et al. Individual and cumulative effect of prostate cancer risk-associated variants on clinicopathologic variables in 5 895 prostate cancer patients [J]. *Prostate*, 2009, 69: 1195-1205.
- [19] Lundin A C, Söderqvist P, Eriksson B, Bergman-Jungeström M, Wingren S. Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism. South-East Sweden Breast Cancer Group [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 2332-2334.
- [20] Ye W Z, Reis A F, Velho G. Identification of a novel Tru9I polymorphism in the human vitamin D receptor gene [J]. *J Hum Genet*, 2000, 45: 56-7.
- [21] Medeiros R, Moraes A, Vasconcelos A, Costa S, Pinto D, Oliveira J, et al. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the susceptibility to prostate cancer of a southern European population [J]. *J Hum Genet*, 2002, 47: 413-418.
- [22] Gsur A, Madersbacher S, Haidinger G, Schatzl G, Marberger M, Vutuc C, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and prostate cancer risk [J]. *Prostate*, 2002, 51: 30-34.
- [23] Saleem M, Adhami V M, Siddiqui I A, Mukhtar H. Tea beverage in chemoprevention of prostate cancer: a mini-review [J]. *Nutr Cancer*, 2003, 47: 13-23.
- [24] Kurahashi N, Sasazuki S, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study [J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 167: 71-77.
- [25] Park O J, Surh Y J. Chemopreventive potential of epigallocatechin gallate and genistein: evidence from epidemiological and laboratory studies [J]. *Toxicol Lett*, 2004, 150: 43-56.