

维生素 D 及其受体在胰腺癌中的研究进展

陈文浩, 杨明, 张艳桥

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:胰腺癌是全球最致命的恶性肿瘤之一,其发病率接近死亡率。绝大多数胰腺癌患者在确诊时已属晚期,失去手术治疗机会,而放、化疗对胰腺癌的疗效并不确切,目前分子靶向治疗已成为治疗恶性肿瘤的重要手段,因此,亟需研发新的治疗靶点。大量体内外实验证明,维生素 D 可通过与其受体(VDR)结合发挥抗肿瘤作用。维生素 D 通路作为治疗胰腺癌的新靶点,已成为目前研究的一个热点。全文主要就维生素 D 及其受体的结构、功能、抗肿瘤作用机制以及在胰腺癌中的研究进展作一综述。

关键词:维生素 D;维生素 D 受体;维生素 D 类似物;胰腺癌

中图分类号:R735.9 **文献标识码:**B **文章编号:**1004-0242(2015)04-0307-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.04.A012

Research Progress of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Pancreatic Cancer

CHEN Wen-hao, YANG Ming, ZHANG Yan-qiao

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Pancreatic cancer is one of the most lethal malignancies worldwide, its incidence is still nearly equal to its mortality. The vast majorities of patients with pancreatic cancer are diagnosed in the late stage and lose the chance of surgical therapy. However, there is no known effective radiotherapy and chemotherapy to treat pancreatic cancer, and now, molecular targeted therapy has become an important treatment for patients with malignancy. Therefore, new therapeutic targets are urgently needed. Vitamin D can exert antitumor actions through binding to vitamin D receptor (VDR) in vitro and in vivo models. Vitamin D pathway, as a new target for the treatment of pancreatic cancer, has been under active study in recent years. The structure, functions and mechanism of anti-tumor action of vitamin D and VDR, and the recent progress of vitamin D and VDR in pancreatic cancer were discussed in this paper.

Key words: vitamin D; vitamin D receptor; vitamin D analog; pancreatic cancer

胰腺癌,是导致全球癌症死亡的第四大原因^[1],全世界每年死于胰腺癌的患者多达 265 000 例^[2]。因胰腺癌早期症状不明显,绝大多数患者在确诊时已存在远处转移^[3]。流行病学研究显示,胰腺癌的中位生存期小于 6 个月,1 年生存率为 35%,而 5 年生存率则小于 5%^[1,4],因此,胰腺癌具有预后差、死亡率高的特点。尽管目前关于胰腺癌的早期诊断、手术治疗以及放化疗已经取得了很大的进步,但是远期疗效仍不满意,而目前分子靶向治疗已成为治疗恶性肿瘤的重要手段,因此,亟需研发新的治疗靶

点。近年来许多研究发现,多条分子信号通路参与调控胰腺癌的发生、发展,其中包括维生素 D 信号通路。多项研究表明,维生素 D 及其受体具有抑制肿瘤细胞生长与增殖、诱导肿瘤细胞分化与凋亡、抑制肿瘤细胞浸润与转移的作用。本文主要就维生素 D 及其受体的结构、功能、抗肿瘤作用机制以及在胰腺癌中的研究进展作一综述。

1 维生素 D 及其受体概述

1.1 维生素 D 的来源及其在体内的转化过程

维生素 D 属脂溶性维生素,为类固醇衍生物。

收稿日期:2014-09-29;修回日期:2014-12-03

通讯作者:张艳桥, E-mail: yanqiaozhang@126.com

人体内的维生素 D 大部分通过自身合成而来(约占 90%),在紫外线的作用下,人体皮下储存的 7-脱氢胆固醇可转变成维生素 D₃,进入血液的维生素 D₃ 主要与维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein,DBP)结合,在肝微粒体 25-羟化酶的催化下,维生素 D₃ 被羟化生成 25-羟维生素 D₃(25-OH-D₃)。25-OH-D₃ 是维生素 D₃ 在血浆中的主要存在形式,25-OH-D₃ 在肾小管上皮细胞线粒体 1 α -羟化酶的作用下,生成 1 α ,25-二羟维生素 D₃[1 α ,25-(OH)₂D₃],1 α ,25-(OH)₂D₃ 是维生素 D₃ 的活性形式^[5],其在血液中与 DBP 结合而被运输到靶细胞,进入细胞的 1 α ,25-(OH)₂D₃ 与维生素 D 受体(VDR)结合形成配体-受体复合物,进而发挥其生物学作用。

1.2 VDR 的结构与功能

VDR 属于类固醇激素/甲状腺激素受体超家族成员^[6],是一种配体依赖的核转录因子。VDR 基因定位于 12q12~14^[7],长度约 75kb^[8],其至少含 5 个启动子区,由至少 11 个外显子组成。

研究表明 VDR 从氨基端到羧基端一般可分为 A、B、C、D、E、F 6 个功能区,每个功能区分工不同但又相互协作^[9]。A/B 区为转录激活自主调节功能区(activation function-1,AF-1),不需依赖配体而具有组织和细胞特异性,但其自主调节功能较弱。C 区为 DNA 结合区(DNA binding domain,DBD),由 VDR 基因外显子 II、III 编码,主要参与识别特定的 DNA 序列,可识别靶基因上的维生素 D 反应元件(vitamin D responsive element,VDRE)^[10]。D 区为铰链区,又称抗原决定区,具有很强的免疫原性,但其确切结构和功能尚未阐明,可能与核定位有关。E 区^[11]为配体结合区(ligand binding domain,LBD),由 VDR 基因外显子 V~IX 编码,是 1 α ,25-(OH)₂D₃ 结合的主要部位。当游离的 1 α ,25-(OH)₂D₃ 进入细胞后被转移至核内,与 VDR 结合并使 VDR 发生磷酸化,从而导致 VDR 构象的改变,再与类视黄醇 X 受体(retinoid X receptor,RXR)结合形成异质二聚体,该异质二聚体可促使 VDR 与靶基因启动子区的 VDRE 结合,进而调节靶基因的转录活性^[12]。F 区为第二个转录激活功能区(activation function-2,AF-2),与 AF-1 具有协同作用,可促进 VDR 与协同激活因子/协同抑制因子相结合,从而使 VDR 发挥调控靶基因转录的作用^[13]。

2 维生素 D 及其受体的抗肿瘤作用机制

大量研究发现,维生素 D 可通过与 VDR 结合发挥抗肿瘤作用,其可能的机制有以下方面。

2.1 抑制细胞生长与增殖

VDR 可与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制因子 p21 基因的启动子结合,并对其进行组蛋白修饰,促进 p21 的表达,同时也可抑制细胞周期蛋白的表达,并可抑制细胞周期蛋白-CDK 复合物的连续磷酸化,进而将细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期^[14];1 α ,25-(OH)₂D₃ 和 VDR 还可促进视网膜母细胞瘤(Rb)基因的转录,增加 Rb 蛋白的表达,减少转录因子 E2F 的释放,从而将细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期;VDR 还可与胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)基因的启动子结合,上调 IGFBP-3 的表达,继而上调 p21,并抑制胰岛素样生长因子(IGF)与其受体结合,降低 IGF 的活性,阻断了 IGF-1 和 IGF-2 的促有丝分裂作用,从而抑制细胞的增殖^[15];同时,Smad3 作为一种辅激活因子可促进 VDR 与转化生长因子- β (TGF- β)基因的启动子结合,上调 TGF- β 的表达,1 α ,25-(OH)₂D₃ 和 VDR 还可抑制 TGF- β 结合蛋白的表达,减少了 TGF- β 的降解,而 TGF- β 是一种抗细胞增殖因子^[16],故 1 α ,25-(OH)₂D₃ 和 VDR 可通过激活 TGF- β 信号通路,降低细胞对表皮生长因子的敏感性,从而发挥抑制细胞生长和增殖的作用^[17]。此外,生长分化因子 15(GDF15)是 TGF- β 超家族的另一成员,1 α ,25-(OH)₂D₃ 和 VDR 可直接上调 GDF15 的表达,进而发挥抑制细胞生长的作用。

2.2 诱导细胞分化

1 α ,25-(OH)₂D₃ 和 VDR 可调节多种与细胞分化相关基因的表达,发挥诱导细胞分化的作用^[18]。例如,1 α ,25-(OH)₂D₃ 可诱导 VDR 竞争性结合 β -catenin,抑制了转录因子 TCF4 与 β -catenin 的结合,减少了 TCF4- β -catenin 转录复合物的形成,进而抑制了 β -catenin 对靶基因转录的调控作用^[19];E-cadherin 是一种能与 β -catenin 结合并抑制其核积聚的膜蛋白,1 α ,25-(OH)₂D₃ 和 VDR 可通过上调 E-cadherin 的表达间接影响 β -catenin 的功能^[20,21];1 α ,25-(OH)₂D₃ 和 VDR 还可影响 Wnt 信号通路其他因子的表达,包括对 Wnt 激活因子 DKK-4 的抑制和对 Wnt

拮抗因子 DKK-1 的上调等;此外,1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 和 VDR 还可增加蛋白激酶 C 的表达、调节 DNA 结合抑制剂和 N 末端激酶的表达,进而诱导细胞分化。

2.3 促进细胞凋亡

1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 和 VDR 可通过抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-X $_L$ 的表达或诱导促凋亡蛋白 BAX、BAK 和 BAD 的表达,发挥促进细胞凋亡的作用^[22];1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 和 VDR 还可通过激活 caspase 效应分子(如 caspase-3、4、6 和 8)诱导细胞凋亡,其中 caspase-3 是细胞凋亡的主要诱导物^[23];PTEN 是一种抑癌基因,能抑制 Akt 信号通路的抗凋亡作用,而 VDR 可通过上调 PTEN 的表达发挥促进细胞凋亡作用^[24];此外,1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 和 VDR 还可诱导其他促凋亡因子的表达,发挥促进细胞凋亡作用,如 G $_0$ /G $_1$ 开关基因 2(GOS2)、促凋亡蛋白-3(DAP-3)、程序性细胞死亡 4 (PDCD4)、Fas 相关的死亡结构域(FADD)样凋亡调节因子等。总之,1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 和 VDR 诱导细胞凋亡的机制因细胞类型不同而各异。

2.4 抗血管生成、抑制肿瘤的侵袭和转移

1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 和 VDR 可通过抑制乏氧诱导因子-1(HIF-1)及其靶基因(如 VEGF、ET-1 和 Glut-1)的转录活性^[25]、下调血管内皮细胞生长因子(VEGF)相关蛋白的表达^[26]、上调抗血管生成因子血小板反应蛋白-1 的 mRNA 水平^[27]以及干扰血管生成因子 IL-8 的信号通路,进而抑制血管内皮细胞的迁移和微血管形成^[28];Wnt/ β -catenin 信号通路可通过抑制糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)对 EMT 诱导物 Snail1 的磷酸化作用,增加了 Snail 1 的稳定性,而 VDR 可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进了 GSK-3 β 对 Snail 1 的磷酸化作用,加快了 Snail 1 的出核与降解,减少了 Snail 1 对 E-cadherin 基因启动子的甲基化^[29],增加了 E-cadherin 的表达,从而抑制了 EMT 和肿瘤细胞转移;此外,1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 和 VDR 还可通过抑制 ZEB1 和 Vimentin 等 EMT 相关转录因子的活性,抑制 EMT 的发生,从而发挥抑制肿瘤细胞侵袭和转移的作用^[30]。

2.5 抑制炎症

1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 通过抑制肿瘤相关巨噬细胞产生炎症细胞因子 IL-1 β ,抑制肿瘤微环境中的巨噬细胞对 Wnt 信号通路的激活^[31],同时通过上调 NAD $^+$ 依赖性 15-羟基前列腺素脱氢酶(15-PGDH)的表达

和下调环氧合酶-2(COX-2)的表达,调节炎症介质前列腺素的合成与代谢,而前列腺素在多种肿瘤的发生、发展中起重要作用^[32],从而发挥抗肿瘤作用。

2.6 促进自噬

自噬是细胞降解自身细胞质大分子和溶酶体中的细胞器的过程,是细胞应对缺乏营养、过氧化等应激条件的一种自我保护方式,自噬同样也诱导肿瘤细胞死亡,抑制肿瘤生长^[33]。1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 能抑制抗自噬哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)的活性,同时上调促自噬蛋白 beclin-1,加强 beclin-1 与另一种促自噬因子磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)之间的相互作用,从而发挥抗肿瘤作用^[34]。

2.7 抗氧化防御作用与 DNA 损伤的修复作用

氧化应激诱导的 DNA 损伤以及 DNA 修复机制的缺失对细胞具有致癌作用^[35],但这一过程可被抗氧化防御机制所阻止,1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 可诱导抗氧化防御系统多种酶的表达,如硫氧化还原蛋白还原酶-1(TXNRD1)、抗氧化蛋白超氧化物歧化酶(SOD)和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)等,发挥抗氧化防御作用^[36]。此外,1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ 通过上调 DNA 修复基因 RAD50 和 ATM 的表达,促进 DNA 损伤的修复过程,从而阻止肿瘤的发生和发展^[37]。

3 维生素 D 及其受体在胰腺癌中的研究进展

3.1 维生素 D 与胰腺癌患病风险的相关性

目前大量流行病学研究表明,充足的维生素 D 水平可降低许多肿瘤的发生率,包括结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌和卵巢癌等。而胰腺癌患病风险与维生素 D 水平之间的相关性目前仍存在争议。

Stolzenberg-Solomon 等^[38,39]经过多项研究发现血清 25-OH-D $_3$ 水平与胰腺癌的患病风险呈正相关,他们在一项合并 8 种人群的病例对照研究中发现,当血清 25-OH-D $_3$ 水平超过 100nmol/L 时,可使胰腺癌的患病风险增加 2 倍^[38];他们在芬兰进行的一项关于吸烟男性的队列研究也显示同样的结果^[39],25-OH-D $_3$ 水平最高组人群的胰腺癌患病风险较最低组高 3 倍(OR=2.92;95%CI=1.56~5.48)。此外,他们还通过检测人群血液中的维生素 D 水平进行前瞻性队列研

究,结果证明高浓度维生素 D 水平与胰腺癌患病风险呈正相关,而低浓度的维生素 D 水平与胰腺癌患病风险之间无显著相关性^[40]。

然而 Wolpin 等^[41]报道称血清 25-OH-D₃ 水平与胰腺癌的患病风险呈负相关,他们在另一项前瞻性的队列研究中也显示,维生素 D 的高摄入量(每天大于 600IU)可降低胰腺癌的患病风险^[42]。Cho 等^[43]也发现,胰腺癌患者维生素 D 缺乏和不足的发生率较正常人群高,在受试的 178 例胰腺癌患者中发生率达 74%。之后 Klapdor 等^[44]报道称,在 103 例胰腺癌患者中,92.4%的患者 25-OH-D₃ 水平低于 30 ng/ml,并且超过 90%的非白种人胰腺癌患者缺乏维生素 D。

饮食中维生素 D 含量、血液中维生素 D 水平与胰腺癌发病风险之间相关性的研究较多,但结果并不一致。加拿大最近的一项研究表明,参与维生素 D 通路的基因与胰腺癌患病风险具有相关性^[45]。但 Liu 等^[46]最近对 9 项研究进行 Meta 分析,结果显示饮食中维生素 D 含量或血清中维生素 D₃ 浓度与胰腺癌患病风险之间没有相关性。Genkinger 等^[47]对 14 项队列研究结果进行合并分析也发现,维生素 D 摄入量与成人胰腺癌患病风险之间的相关性无统计学意义。考虑到这些矛盾的结果并且缺乏其他方面的数据,有关维生素 D 与胰腺癌患病风险之间的相关性目前尚无定论。

3.2 维生素 D 与胰腺癌患者预后的相关性

Tretli 等^[48]研究表明,维生素 D 水平可影响包括乳腺癌、结肠癌、肺癌和淋巴瘤在内的多种肿瘤的临床预后。尽管研究表明高水平的维生素 D 可显著改善某些癌症患者的生存,但是目前有关维生素 D 与胰腺癌患者预后之间相关性的研究仍较少。Cho 等^[43]对维生素 D 水平与胰腺癌患者预后之间的相关性进行了初步研究,但他们并没有发现维生素 D 缺乏与胰腺癌患者预后之间存在相关性。然而,他们发现,I 期和 II 期胰腺癌患者较 III 期和 IV 期患者具有较低水平的维生素 D。而大多数 I 期和 II 期胰腺癌患者的维生素 D 水平在手术后才第一次被检测,由于手术本身和外分泌功能紊乱,也可导致术后患者维生素 D 水平降低。这一观点与手术后的胰腺癌患者维生素 D 缺乏的发生率较高的报道一致。Cho 等^[43]还首次提出,III 期和 IV 期胰腺癌患者的维生素 D 水

平低于 20ng/ml 时,其总生存率明显下降,多变量分析结果也证实了维生素 D 的水平会影响胰腺癌的预后。尽管 III 期和 IV 期胰腺癌患者较 I 期和 II 期患者具有较高的维生素 D 水平,但这与较差的预后没有显著的相关性。III 期和 IV 期胰腺癌患者的维生素 D 水平对其预后的意义需要前瞻性研究进一步验证。

3.3 维生素 D 类似物在胰腺癌中的研究进展

实验研究表明,1 α ,25-(OH)₂D₃ 可诱导分化并抑制多种肿瘤细胞的生长,但其可导致高钙血症不良反应,故其作为抗癌药物应用于临床受到一定的限制。为了克服这一缺点,人们研发出 1 α ,25-(OH)₂D₃ 的类似物,其不仅具有与 1 α ,25-(OH)₂D₃ 同等的甚至更强的抗肿瘤活性,而且致高钙血症作用较弱。Kawa 等^[49]比较了 1 α ,25-(OH)₂D₃ 与维生素 D₃ 类似物 22-oxa-1,25-二羟维生素 D₃(马沙骨化醇)用于处理 9 种不同的胰腺癌细胞系,体外实验结果显示马沙骨化醇和 1 α ,25-(OH)₂D₃ 都能显著抑制胰腺癌细胞系 Hs 700T、BxPC-3 和 SUP-1 的生长,抑制效果与用药剂量呈正相关,并且将细胞周期阻滞在 G₁ 期。动物体内实验结果显示马沙骨化醇可显著抑制 BxPC-3 细胞皮下种植瘤的生长,在实验结束时抑制率达 38%,并且没有出现高钙血症副作用;而 1 α ,25-(OH)₂D₃ 抑制种植瘤生长的作用较弱,并且出现了明显的高钙血症。Schwartz 等^[50]进行了另一项研究,比较了 1 α ,25-(OH)₂D₃ 与维生素 D 类似物 19-nor-1 α ,25 二羟维生素 D₂(帕立骨化醇)用于治疗胰腺癌,体外实验结果显示帕立骨化醇可抑制胰腺癌的生长,并呈剂量依赖性;类似于 1 α ,25-(OH)₂D₃,帕立骨化醇可上调细胞周期抑制因子 p21 和 p27。体内实验结果显示帕立骨化醇可抑制 AsPC-1 细胞皮下种植瘤的生长,并且没有出现高钙血症副作用。Chiang 等^[51]研究了新一代 1 α ,25(OH)₂D₃ 类似物在体内外对人类胰腺癌细胞系 BxPC-3 的抗肿瘤作用和安全性,即 19-nor-2 α -(3-羟丙基)-1 α ,25-二羟维生素 D₃(MART-10),结果显示 MART-10 可显著抑制 BxPC-3 细胞的增殖,并呈时间-剂量依赖性,其抗增殖活性比 1 α ,25(OH)₂D₃ 至少强 100 倍,并且没有出现高钙血症副作用。同时 MART-10 可大幅度上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21 和 p27,并大幅度下调细胞周期蛋白 D3 和细胞周期蛋白依赖性

激酶 4、5,使处于 G₀/G₁ 期的细胞比例大幅度增加。由此可见,维生素 D 类似物在治疗胰腺癌方面具有广阔的应用前景,如马沙骨化醇、帕立骨化醇和 MART-10 等,但需进一步的临床试验加以验证。

3.4 VDR 基因的多态性在胰腺癌中的研究进展

遗传学研究发现,不同组织类型的肿瘤与 VDR 基因特定的单核苷酸多态性可能存在相关性,而 VDR 基因的多态性可影响 VDR 基因在 mRNA 和蛋白水平上的表达,从而影响 VDR 基因发挥其生理作用。目前已发现大约有 200 种不同的 VDR 基因的多态性,其中与肿瘤的发生密切相关的主要有 Fok I、Bsm I、Taq I、Apa I、Cdx2 和 Poly(A)^[52],目前对 Fok I 和 Bsm I 的限制性酶切片段长度多态性研究最多。Fok I 定位于 VDR 基因的编码区,能使 VDR 蛋白多肽链较正常的多 3 个氨基酸。尽管这对 VDR 与配体之间的亲和力影响不大,但是较短的 VDR 与 DNA 结合能力及反式激活活性都强于较长的 VDR。Bsm I 定位于 VDR 基因的 3' 末端,它不改变 VDR 蛋白的氨基酸数量、结构和功能,但它能与 VDR mRNA 的多聚 A 尾紧密结合,从而影响 VDR mRNA 的稳定性。因此,VDR 基因的多态性对维生素 D 信号通路具有重要作用,并与多种肿瘤的发生有关。

大量的研究表明,VDR 基因的多态性在不同肿瘤的发生过程中都发挥了重要作用,但是目前有关 VDR 基因多态性在胰腺癌中的作用的研究仍较少。Li 等^[53]首次在中国华北地区对人群中的 VDR 基因多态性与胰腺癌患病风险之间的相关性进行了初步研究,结果显示 Fok I 基因杂合子(Ff)可降低胰腺癌的患病风险,而 Bsm I 基因的作用并不显著。胰腺癌患者与对照组人群的等位基因频率的差异具有统计学意义(等位基因 F 与 f, $P=0.003$,OR=1.952,95% CI=1.261~3.021;等位基因 B 与 b, $P=0.045$,OR=0.645,95% CI=0.421~0.990)。当联合分析 Fok I 与 Bsm I 两种基因型对胰腺癌的综合影响时可发现,ffbb 与 Ffbb 基因型者罹患胰腺癌的风险较高,这可能是由于两种多态性位点连接不均衡所致的单体型影响的结果。故而得出结论,VDR 基因的 Fok I 与 Bsm I 多态性可作为中国华北地区人群预测胰腺癌患病风险的因素。但目前尚无有关 VDR 基因其他位点的多态性(如 Taq I 和 Apa I 等)与胰腺癌之间相关性的报道,仍有待于进一步研究探索。

4 结 语

随着维生素 D 及其受体在胰腺癌中的研究不断深入,使我们逐渐了解其在胰腺癌中的重要作用。基于目前已发表的数据显示,维生素 D 及其受体与胰腺癌患病风险及预后之间的关系尚存争议,但目前学术界普遍认为,其可能降低胰腺癌的患病风险,并可改善胰腺癌预后,因此,仍需大量的研究来证实维生素 D 及其受体在胰腺癌中的抗肿瘤作用。此外,维生素 D 类似物不仅具有抗肿瘤活性,且克服了致高钙血症的副作用,有望成为治疗胰腺癌的一种有前景的药物。

参考文献:

- [1] Gungor C, Hofmann BT, Wolters-Eisfeld G, et al. Pancreatic cancer[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(4):849-858.
- [2] Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, et al. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology [J]. Mol Carcinog, 2012, 51(1):3-13.
- [3] Chang DK, Grimmond SM, Biankin AV. Pancreatic cancer genomics[J]. Curr Opin Genet Dev, 2014, 24:74-81.
- [4] Long J, Luo GP, Xiao ZW, et al. Cancer statistics: current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in Shanghai, China[J]. Cancer Lett, 2014, 346(2):273-277.
- [5] Zhang K, Song L. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis of 39 studies[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e96125.
- [6] Heikkinen S, Vaisanen S, Pehkonen P, et al. Nuclear hormone 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ elicits a genome-wide shift in the locations of VDR chromatin occupancy [J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(21):9181-9193.
- [7] Zhou X, Xu LD, Li YZ. The association of polymorphisms of the vitamin D receptor gene with psoriasis in the Han population of northeastern China [J]. J Dermatol Sci, 2014, 73(1):63-66.
- [8] Xu Y, He B, Pan Y, et al. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk[J]. Tumour Biol, 2014, 35(5):4153-4169.
- [9] Malloy PJ, Peng L, Wang J, et al. Interaction of the vitamin D receptor with a vitamin D response element in the Mullerian-inhibiting substance (MIS) promoter: regulation of MIS expression by calcitriol in prostate cancer cells[J]. Endocrinology, 2009, 150(4):1580-1587.
- [10] Lisse TS, Hewison M, Adams JS. Hormone response ele-

- ment binding proteins; novel regulators of vitamin D and estrogen signaling[J]. *Steroids*, 2011, 76(4): 331–339.
- [11] Priller M, Poschl J, Abrao L, et al. Expression of FoxM1 is required for the proliferation of medulloblastoma cells and indicates worse survival of patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21): 6791–6801.
- [12] Kongsbak M, von Essen MR, Boding L, et al. Vitamin D up-regulates the vitamin D receptor by protecting it from proteasomal degradation in human CD4⁺ T cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96695.
- [13] Huang C, Qiu Z, Wang L, et al. A novel FoxM1-Caveolin signaling pathway promotes pancreatic cancer invasion and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(3): 655–665.
- [14] Canavese M, Santo L, Raje N. Cyclin dependent kinases in cancer: potential for therapeutic intervention[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(7): 451–457.
- [15] Malinen M, Ryynanen J, Heinaniemi M, et al. Cyclical regulation of the insulin-like growth factor binding protein 3 gene in response to 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(2): 502–512.
- [16] Buschke S, Stark HJ, Cerezo A, et al. A decisive function of transforming growth factor- β /Smad signaling in tissue morphogenesis and differentiation of human HaCaT keratinocytes[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(6): 782–794.
- [17] Proietti S, Cucina A, D'Anselmi F, et al. Melatonin and vitamin D₃ synergistically down-regulate Akt and MDM2 leading to TGF β -1-dependent growth inhibition of breast cancer cells[J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(2): 150–158.
- [18] Haselberger M, Springwald A, Konwisorz A, et al. Silencing of the icb-1 gene inhibits the induction of differentiation-associated genes by vitamin D₃ and all-trans retinoic acid in gynecological cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(1): 121–127.
- [19] Meyer MB, Goetsch PD, Pike JW. VDR/RXR and TCF4/ β -catenin cistromes in colonic cells of colorectal tumor origin: impact on c-FOS and c-MYC gene expression[J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(1): 37–51.
- [20] Hsu JW, Yasmin-Karim S, King MR, et al. Suppression of prostate cancer cell rolling and adhesion to endothelium by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2): 872–880.
- [21] Lopes N, Carvalho J, Duraes C, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ induces de novo E-cadherin expression in triple-negative breast cancer cells by CDH1-promoter demethylation[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(1): 249–257.
- [22] Chiang KC, Yeh CN, Chen MF, et al. Hepatocellular carcinoma and vitamin D: a review [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(11): 1597–1603.
- [23] Duan WR, Garner DS, Williams SD, et al. Comparison of immunohistochemistry for activated caspase-3 and cleaved cytokeratin 18 with the TUNEL method for quantification of apoptosis in histological sections of PC-3 subcutaneous xenografts[J]. *J Pathol*, 2003, 199(2): 221–228.
- [24] Pan L, Matloob AF, Du J, et al. Vitamin D stimulates apoptosis in gastric cancer cells in synergy with trichostatin A/sodium butyrate-induced and 5-aza-2'-deoxycytidine-induced PTEN upregulation [J]. *FEBS J*, 2010, 277(4): 989–999.
- [25] Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(4): 1433–1439.
- [26] Lin R, Nagai Y, Sladek R, et al. Expression profiling in squamous carcinoma cells reveals pleiotropic effects of vitamin D₃ analog EB1089 signaling on cell proliferation, differentiation, and immune system regulation [J]. *Mol Endocrinol*, 2002, 16(6): 1243–1256.
- [27] Fernandez-Garcia NI, Palmer HG, Garcia M, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the expression of Id1 and Id2 genes and the angiogenic phenotype of human colon carcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2005, 24(43): 6533–6544.
- [28] Bao BY, Yao J, Lee YF. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses interleukin-8-mediated prostate cancer cell angiogenesis[J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(9): 1883–1893.
- [29] Tong ZT, Cai MY, Wang XG, et al. EZH2 supports nasopharyngeal carcinoma cell aggressiveness by forming a co-repressor complex with HDAC1/HDAC2 and Snail to inhibit E-cadherin[J]. *Oncogene*, 2012, 31(5): 583–594.
- [30] Upadhyay SK, Verone A, Shoemaker S, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ (1, 25(OH)₂D₃) signaling capacity and the Epithelial-Mesenchymal Transition in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): implications for Use of 1, 25(OH)₂D₃ in NSCLC treatment[J]. *Cancers*, 2013, 5(4): 1504–1521.
- [31] Welsh J. Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2012, 523(1): 107–114.
- [32] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436–444.
- [33] Singletary K, Milner J. Diet, autophagy, and cancer: a review[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(7): 1596–1610.
- [34] Hoyer-Hansen M, Nordbrandt SP, Jaattela M. Autophagy

- as a basis for the health-promoting effects of vitamin D[J]. Trends Mol Med, 2010, 16(7):295–302.
- [35] Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer [J]. Chem Biol Interact, 2006, 160(1):1–40.
- [36] Bao BY, Ting HJ, Hsu JW, et al. Protective role of 1 α -25-dihydroxyvitamin D₃ against oxidative stress in nonmalignant human prostate epithelial cells[J]. Int J Cancer, 2008, 122(12):2699–2706.
- [37] Ting HJ, Yasmin-Karim S, Yan SJ, et al. A positive feedback signaling loop between ATM and the vitamin D receptor is critical for cancer chemoprevention by vitamin D [J]. Cancer Res, 2012, 72(4):958–968.
- [38] Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers[J]. Am J Epidemiol, 2010, 172(1):81–93.
- [39] Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, et al. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers [J]. Cancer Res, 2006, 66(20):10213–10219.
- [40] Sanchez GV, Weinstein SJ, Stolzenberg-Solomon RZ. Is dietary fat, vitamin D, or folate associated with pancreatic cancer? [J]. Mol Carcinog, 2012, 51(1):119–127.
- [41] Wolpin BM, Ng K, Bao Y, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(1):82–91.
- [42] Bao Y, Ng K, Wolpin BM, et al. Predicted vitamin D status and pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies[J]. Br J Cancer, 2010, 102(9):1422–1427.
- [43] Cho M, Peddi PF, Ding K, et al. Vitamin D deficiency and prognostics among patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. J Transl Med, 2013, 11:206.
- [44] Klapdor S, Richter E, Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease[J]. Anticancer Res, 2012, 32(5):1991–1998.
- [45] Anderson LN, Cotterchio M, Knight JA, et al. Genetic variants in vitamin D pathway genes and risk of pancreas cancer; results from a population-based case-control study in ontario, Canada[J]. PLoS One, 2013, 8(6):e66768.
- [46] Liu SL, Zhao YP, Dai MH, et al. Vitamin D status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(17):3356–3359.
- [47] Genkinger JM, Wang M, Li R, et al. Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies[J]. Ann Oncol, 2014, 25(6):1106–1115.
- [48] Tretli S, Schwartz GG, Torjesen PA, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population-based study [J]. Cancer Causes Control, 2012, 23(2):363–370.
- [49] Kawa S, Yoshizawa K, Nikaido T, et al. Inhibitory effect of 22-oxa-1, 25-dihydroxyvitamin D₃, maxacalcitol, on the proliferation of pancreatic cancer cell lines [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 97(1–2):173–177.
- [50] Schwartz GG, Eads D, Naczki C, et al. 19-nor-1 α , 25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) inhibits the proliferation of human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo[J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7(3):430–436.
- [51] Chiang KC, Yeh CN, Hsu JT, et al. Evaluation of the potential therapeutic role of a new generation of vitamin D analog, MART-10, in human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo[J]. Cell Cycle, 2013, 12(8):1316–1325.
- [52] Khan MI, Bielecka ZF, Najm MZ, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: current state and future approaches (review) [J]. Int J Oncol, 2014, 44(2):349–363.
- [53] Li L, Wu B, Yang L, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with pancreatic cancer: a pilot study in a North China population [J]. Oncol Lett, 2013, 5(5):1731–1735.