

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 6 月 8 日 第 28 卷 第 11 期 (Volume 28 Number 11)



11 / 2020

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 393 胰高血糖素样肽-1受体激动剂在代谢性疾病治疗中的应用前景
张强, 张秀芳, 牛春燕

基础研究

- 401 lncRNA DCST1-AS1靶向miR-874-3p对直肠癌细胞增殖和凋亡的影响
颜王鑫, 戚晓哲, 孙跃胜, 林继徐, 周慧珍, 陈亮

临床研究

- 410 培菲康联合肠内营养支持对胃癌术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响
曾旭, 杨上文, 杨红琪, 陈义, 潘群婕

文献综述

- 417 circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展
侯钦, 林洁纯, 吴灵飞
- 428 甲基转移酶样蛋白家族的分子作用机制及在胃癌中的研究进展
王婧, 王文安, 张安, 刘宏斌
- 435 促进大肠癌血管新生相关因素研究进展
李明月, 范恒, 胡德胜

研究快报

- 443 睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析
叶雅玲, 钱希, 吕璨
- 448 肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性研究
俞月笑, 杨群英

消 息

- 400 《世界华人消化杂志》修回稿须知
409 《世界华人消化杂志》栏目设置
427 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
434 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

王荣福, 教授、主任医师、博士生导师, 北大医院和北大国际医院核医学科。主要从事核医学分子影像诊断和放射性核素靶向治疗临床工作, 利用核素示踪技术践行临床医学在恶性肿瘤的影像诊断与核素治疗、心脑血管疾病的精准医疗及多模态跨尺度生物医学成像技术, 大数据人工智能临床应用和新型放射性药物研发及临床转化应用研究等。现任北医核医学系主任, 北京大学医院核医学科前任主任和北大国际医院核医学科主任。全国高建委名医名院发展促进专业委员会核医学专委会主委, 为全国“核技术应用”重点学科学术带头人, 担任国内外多种学术期刊主编或编委, 《世界华人消化杂志》常务副主编。承担多项国家和部委级课题, 主编教材20部和专著3部, 发表论文500多篇 (SCI收录50多篇, 最高IF42.082), 获3项中国发明专利和5项部委级成果奖。

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 11 June 8, 2020

EDITORIAL

- 393 Application prospects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in treatment of metabolic diseases
Zhang Q, Zhang XF, Niu CY

BASIC RESEARCH

- 401 LncRNA DCST1-AS1 regulates proliferation and apoptosis of rectal cancer cells by targeting miR-874-3p
Yan WX, Qi XZ, Sun YS, Lin JX, Zhou HZ, Chen L

CLINICAL RESEARCH

- 410 Effect of bifid triple viable combined with enteral nutrition support on gastrointestinal function and nutritional indexes in patients with gastric cancer after operation
Zeng X, Yang SW, Yang HQ, Chen Y, Pan Q

REVIEW

- 417 Role of circular RNAs in digestive system malignancies
Hou Q, Lin JC, Wu LF
- 428 Molecular mechanism of methyltransferase-like protein family: Relationship with gastric cancer
Wang J, Wang WA, Zhang A, Liu HB
- 435 Angiogenesis-promoting factors in colorectal cancer
Li MY, Fan H, Hu DS

RAPID COMMUNICATION

- 443 Influence of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation
Ye YL, Qian X, Lv C
- 448 Correlation of post-traumatic growth with mental resilience, social support, and self-efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and constipation
Yu YX, Yang QY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 11 June 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Rong-Fu Wang, MD, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital; Peking University International Hospital, No. 8, Xishiku Road, Xicheng District, Beijing 100034, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

胰高血糖素样肽-1受体激动剂在代谢性疾病治疗中的应用前景

张强, 张秀芳, 牛春燕

张强, 厦门大学医学院 福建省厦门市 361102

张秀芳, 厦门大学附属翔安医院儿科 福建省厦门市 361101

牛春燕, 南京市溧水区人民医院(东南大学附属中大医院溧水分院)消化内科 江苏省南京市 211200

张强, 厦门大学医学院硕士研究生, 研究方向为肝病学.

作者贡献分布: 张强负责收集、整理文献并完成手稿撰写; 张秀芳负责收集数据; 牛春燕负责审核.

通讯作者: 牛春燕, 教授, 主任医师, 211200, 江苏省南京市溧水区崇文路86号, 南京市溧水区人民医院(东南大学附属中大医院溧水分院)消化内科. nchy69@163.com

收稿日期: 2020-04-02

修回日期: 2020-05-22

接受日期: 2020-05-28

在线出版日期: 2020-06-08

Application prospects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in treatment of metabolic diseases

Qiang Zhang, Xiu-Fang Zhang, Chun-Yan Niu

Qiang Zhang, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Xiu-Fang Zhang, Department of Pediatrics, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, Nanjing Lishui People's Hospital (Zhongda Hospital Lishui Branch, Southeast University), Nanjing 211200, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Chun-Yan Niu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanjing Lishui People's Hospital (Zhongda Hospital Lishui Branch, Southeast University), 86 Chongwen Road, Lishui District, Nanjing 211200, Jiangsu Province, China. nchy69@163.com

Received: 2020-04-02

Revised: 2020-05-22

Accepted: 2020-05-28

Published online: 2020-06-08

Abstract

Metabolic syndrome [overweight, obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and lipid metabolism disorder] is directly related to cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), tumors, and other diseases, and its prevalence has been increasing sharply, bringing an increasingly heavy burden on society. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are a novel class of glucose-dependent hypoglycemic drugs modified from glucagon-like peptide-1. Since their mechanism of action is different from that of traditional insulin and oral secretagogues, they overcome the adverse reactions associated with traditional oral medications and insulin, can improve the success rate of T2DM control, and has been widely used in the treatment of T2DM. Recent studies have found that, in addition to hypoglycemic effect, GLP-1RAs can improve metabolic diseases, such as diabetes-related complications, NAFLD, and cardiovascular diseases, and therefore have broad application prospects. This paper reviews the potential role of GLP-1RAs in these diseases.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Diabetes mellitus; Cardiovascular diseases; Nonalcoholic fatty liver disease; Metabolic dysfunction; Application prospect

Citation: Zhang Q, Zhang XF, Niu CY. Application prospects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in treatment of metabolic diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(11): 393-400

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/393.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.393>

摘要

代谢综合征[超重、肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、脂代谢紊乱]与心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、肿瘤等多种疾病直接相关, 年来患病率急剧上升, 给社会带来了日益沉重的负担. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs)是对胰高血糖素样肽-1改造而来的一种新型葡萄糖依赖性降糖药物, 作用机制不同于传统胰岛素和口服促泌剂, 克服了口服降糖药及传统胰岛素的多种不良反应, 可提高T2DM的控制达标率, 已被广泛用于T2DM的治疗. 近年研究显示, GLP-1RAs除降糖作用外, 对糖尿病相关并发症、NAFLD、心血管疾病等代谢功能障碍性疾病均具有改善作用, 具有广泛的应用前景, 本文就GLP-1RAs在上述疾病中的潜在作用作一述评.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 糖尿病; 心血管疾病; 非酒精性脂肪性肝病; 代谢功能障碍性疾病; 应用前景

核心提要: 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs)一种新型葡萄糖依赖性降糖药物, 可通过促进胰岛素分泌, 胰岛β细胞的增殖、抑制其凋亡, 抑制胰高血糖素分泌等有效降低2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的血糖水平并维持血糖稳态, 已被广泛应用于糖尿病治疗. 近年研究发现, GLP-1RAs还具有抑制食欲、延缓胃排空、调节血脂代谢、改善心功能、减少肝脏脂肪沉积等多重生物学效应, 可显著改善合并T2DM的肥胖症及非糖尿病的单纯性肥胖. 以上作用为GLP-1RAs在代谢性疾病中的治疗提供了应用前景和方案选择.

文献来源: 张强, 张秀芳, 牛春燕. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂在代谢性疾病治疗中的应用前景. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 393-400

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/393.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.393>

0 引言

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)是由小肠L细胞分泌的一种葡萄糖依赖性肠促胰岛素, 在受到食物刺激后被释放入血, 作用于胰岛β细胞促进胰岛素基因的转录、增加胰岛素的生物合成和分泌, 也可通过作用于生长抑素抑制胰岛α细胞产生胰高血糖素而

发挥降糖作用^[1]; GLP-1还能诱导胰岛β细胞的增殖、抑制其凋亡, 增加胰岛素的敏感性^[2], 因此在调节糖代谢及维持血糖稳态方面发挥重要作用. 由于GLP-1半衰期较短, 在体内可被二肽基肽酶IV (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV)快速降解^[3], 因此对其结构进行修饰, 开发出具有同样药理活性和生物学作用、掩盖DPP-IV的结合位点、延长半衰期的新型制剂, 即胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs). 根据作用时间可分为短效、长效和超长效制剂, 目前常用短效制剂有艾塞那肽、利司那肽, 长效制剂有利拉鲁肽、艾塞那肽周制剂、阿比鲁肽等, 度拉糖肽属于超长效制剂. 艾塞那肽作为GLP-1RAs的代表性药物, 于2005年被美国食品药品监督管理局(food and drug Administration, FDA)批准上市用作2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的治疗^[4]. 美国临床内分泌医师协会联合美国内分泌学会的共识声明中将GLP-1受体激动剂列为糖尿病的一线治疗方案, 在《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中被列为二联降糖治疗方案之一. 在治疗糖尿病过程中逐渐发现, 除调节血糖、避免传统胰岛素不良反应外, GLP-1RAs还具有抑制食欲、延缓胃排空、调节血脂代谢、改善心功能、减少肝脏脂肪沉积等多重附加生物学效应, 因此GLP-1RAs对代谢性疾病及非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的潜在作用收到极大关注.

1 GLP-1RAs在糖尿病并发症中的应用

目前已有6种GLP-1RAs获批用于T2DM治疗. 经GLP-1RAs治疗后, 糖化血红蛋白的平均下降率与其他降糖药物效果相当, 而且低血糖发生率较低, 安全性高^[5]. T2DM并发症的发生是导致预后不良的重要原因, 发生机制与遗传易感性、胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)、高血糖、氧化应激等因素及相互作用有关. 慢性肾脏病是糖尿病(diabetic mellitus, DM)的主要并发症, 40%的T2DM患者受糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的影响, DKD是需要肾脏替代疗法的终末期肾脏疾病的最常见原因^[6,7]. 临床前研究证实近端小管细胞、肾小球和肾血管平滑肌细胞中存在GLP-1受体的表达, 并且GLP-1RAs可能通过改善肾小管的水钠处理能力、影响肾脏血流动力学和减少肾脏的氧化应激等机制发挥肾脏保护作用^[8-10]. 然而, 目前尚无将肾脏预后作为研究终点的GLP-1RAs临床研究, 一项以肾脏结局作为研究终点的索马鲁肽安慰剂对照试验正在进行, 预计将在2024年结束^[11]. 此外, Goncalves等^[12]发现艾塞那肽能抑制活化的小胶质细胞产生炎症因子, 从而预防IR诱发的血-视网膜屏障分解和炎症; Hernandez等^[13]证实

GLP-1RAs可防止视网膜神经变性,并减少视网膜毛细血管中白蛋白渗漏,减轻眼底微血管损害;这些数据表明GLP-1RAs是治疗以血管通透性增加和神经炎症为特征的糖尿病性视网膜病变的潜在治疗选择。DM是外周神经病变的最常见的原因,可并发糖尿病性周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN),严格的血糖控制可有效减缓DPN的发展,但不能完全预防DPN的发展^[14]。多项研究表明GLP-1RAs对某些神经元和神经细胞具有神经营养和神经保护特性,在动物模型中对中风、帕金森病都有治疗效果^[15,16]。Himeno等^[17]证实GLP-1RAs可能直接通过小鼠的腰背根神经节神经元及其轴突改善小鼠糖尿病DPN的严重程度。以上研究结果表明, GLP-1RAs可能通过减轻DM并发症从而改善其预后,但具体作用机制尚未明确,需要更多的基础和临床研究进一步证实和阐明。

2 GLP-1RAs对NAFLD的作用

NAFLD的患病率在全球范围内呈上升趋势,已成为世界许多地区慢性肝病的主要病因,也是美国肝脏移植的第二大适应证,并可能在未来20年内成为肝移植的主要适应证^[18],它的发生与多种机制相互及平行作用有关^[19]。迄今NAFLD治疗指南中仍然缺乏确切的标准化药物治疗方案^[20]。近年研究发现GLP-1RAs可以通过:(1)改善IR;(2)调节脂质代谢;(3)抑制肝脏炎症;(4)改善肠道菌群失调等机制减轻肝脏脂肪积聚,从而延缓NAFLD的发生与进展,这为其进入临床试验和在未来在NAFLD治疗中的应用奠定了基础。

2.1 GLP-1RAs与IR IR是NAFLD发生的关键病理机制^[21],胰岛素信号通路是调节脂质代谢的重要途径。Gupta等^[22]发现GLP-1RAs可激活肝细胞中胰岛素信号通路的胰岛素受体底物-2来减少甘油三酯积聚; Baumeier等^[23]发现肝脏中DPP-IV表达增多会促进IR和NAFLD的发生,表明了GLP-1的胰岛素增敏作用。白色脂肪组织存在IR时,血清游离脂肪酸浓度增高,肝脏脂质合成相应增加,导致肝脏脂质积聚; Sancho等^[24]的研究表明艾塞那肽可通过增强人脂肪细胞中由PI3K和MAPK介导的葡萄糖摄取来改善其IR。以上研究结果证明, GLP-1RAs可通过直接增强肝细胞和脂肪组织胰岛素敏感性改善肝细胞脂质代谢和减轻脂质积聚。

2.2 GLP-1RAs与脂质代谢 肝脏是人体内脂质代谢的主要器官, NAFLD患者的肝脏IR导致脂质从头合成(de novo lipogenesis, DNL)途径^[25]产生的脂质增多,这成为NAFLD脂肪沉积的重要来源。近来研究发现GLP-1RAs可以通过减少DNL途径来源的脂质来改善脂肪积聚, Armstrong等^[26]证实利拉鲁肽可显著降低NASH患者的

DNL水平; Samson等^[27]发现GLP-1RAs可下调肝脏DNL的基因表达水平来抑制肝脏DNL的过程。由于NAFLD患者肝脏脂肪产生量远远超过肝脏的处理能力,因此有学者试图证实GLP-1RAs对肝脏脂肪酸 β 氧化的影响, Yoo等^[28]在体内和体外实验中均证实艾塞那肽可通过恢复调控 β 氧化基因的表达来降低肝脏脂肪堆积; Svegliati-Baroni等^[29]发现GLP-1RAs可以提高PKA的活性,并促进Akt和AMPK的磷酸化,从而促进脂肪酸的 β 氧化。总之, GLP-1RAs有可能通过减少肝脏脂肪合成、增加脂肪酸的 β 氧化而改善NAFLD。

2.3 GLP-1RAs与肝脏炎症 慢性、持续、低度炎症是NAFLD的重要病理机制之一,因此抑制肝脏炎症反应可作为治疗NAFLD的一个重要靶点,近年研究发现了GLP-1RAs对肝脏炎症的积极作用。Gao等^[30]应用利拉鲁肽处理高脂高醇饮食诱导的NAFLD大鼠4 wk后评估其对炎症反应的影响,发现超氧化物歧化酶、丙二醛、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)等氧化应激和炎症指标均有明显改善; Chen等^[31]也证实艾塞那肽治疗后可以显著降低TNF- α 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6)的mRNA水平;有趣的是,利拉鲁肽干预4 wk后可以显著降低非肥胖型豚鼠肝脏的炎症反应和气球样变^[32],这为非肥胖型NAFLD患者的治疗提供了新的思路 and 方案。以上研究提示, GLP-1RAs可作为抑制肝脏炎症反应的靶向药物改善NAFLD的进展,但具体机制仍需进一步研究以证实。

2.4 GLP-1RAs与肠道微生态 近年研究发现胃肠道菌群失调参与NAFLD的发病。肠道微生态失调除了破坏肠黏膜屏障外,主要通过“肠-肝轴”使细菌及其毒性产物进入肝脏,经Toll样受体和核苷酸结合寡聚化结构域样受体通路激活肝脏免疫系统,诱发炎症反应从而导致NAFLD的发生^[33]。那么GLP-1RAs能否通过调节肠道菌群来改善NAFLD呢? Moreira等^[1]发现利拉鲁肽可以使肠道菌群总体构成发生改变,一些与体重相关的菌群组分也会发生变化,其中*Akkermansia muciniphila*的丰度可提升346%,而*Proteobacteria*的丰度下降9%,这些肠道菌群丰度的改变与NAFLD的改善密切相关。胆汁酸对于维持肠道内环境稳态具有重要作用,法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)以及G蛋白偶联胆汁酸受体(G Protein-Coupled Bile Acid Receptor 1, GPBAR1/TGR5)与菌群相关性NAFLD的发病有关联,FXR的激活诱导TGR5刺激GLP-1的分泌,可以改善胰岛素敏感性和肝脏代谢^[34,35]。研究还发现GLP-1分泌与肠道菌群有关:细菌代谢物吲哚等可调节GLP-1的产生^[36];硫化氢可促进GLP-1分泌,硫酸盐也可促进GLP-1的释放及其下游代谢作用^[37];这些研究结果为GLP-1RAs通过肠道微生态

系统改善NAFLD进展提供了新的研究思路。

2.5 NAFLD相关的GLP-1RAs临床试验 截止目前, 关于GLP-1RAs对NAFLD患肝脏功能影响的临床试验研究已完成3项。一项纳入8例T2DM并经肝组织活检证实为NAFLD患者的前瞻性研究中(其中1例患者因持续恶心和腹痛, 在第20周停用艾塞那肽), 艾塞那肽(5-10 μg)皮下注射治疗28 wk后再次肝活检, 评估患者肝脏组织学改变, 发现5例患者均出现了肝脏NAS评分下降, 同时平均谷氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)从69 IU/L下降到45 IU/L ($P = 0.036$)^[38]; 而在一项研究利拉鲁肽对T2DM患者患者肝脏脂肪变性、蛋白尿改善状况的临床试验中, 利拉鲁肽可以降低内脏脂肪含量, 同时减少肝脏脂肪堆积、蛋白尿^[39]。从已发布的临床试验结果来看, GLP-1RAs对于NAFLD肝功能具有一定的改善作用, 但已完成的临床试验样本容量较少, 仍需多个大样本临床试验进一步证明GLP-1RAs的肝脏保护作用。

3 GLP-1RAs在其他代谢性疾病中的应用前景

GLP-1RAs通过结合GLP-1受体发挥生物学作用, 而GLP-1受体已被证实广泛分布在胰腺、胃、心脏、肠、脑等器官组织中, 因此GLP-1RAs在多种疾病中具有应用前景。

3.1 GLP-1RAs的心血管保护作用 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发生与代谢综合征风险因素的增加密切相关, 多项前瞻性研究和荟萃分析表明高血糖和高胰岛素血症能使心脏病和中风发生的风险增加^[40,41]。GLP-1RAs在心血管保护方面又能扮演什么样的角色呢? 证据表明, GLP-1对健康人群和有心血管病理改变人群的心血管系统均具有特定的生物学作用^[42,43]。血压升高是发生CVD的既定危险因素, 在啮齿类动物中, GLP-1RAs慢性给药具有降低血压和预防高血压的作用^[44,45], 但在临床短期试验中急性注射GLP-1RAs对血压和心率没有影响, 甚至两者都可能升高^[43]。多项长期临床试验得到了相似的结论, Zinman等人随访了利拉鲁肽与二甲双胍联合治疗26 wk的T2DM患者, 发现与安慰剂(1.1 mmHg)相比, 治疗组患者收缩压降低了6 mmHg^[46]; 一项为期26 wk的利拉鲁肽试验的综合荟萃分析显示, 运用利拉鲁肽仅2 wk后便出现血压降低, 而体重减轻效果直到第8周才出现^[47]。过去4年, 共有GLP-1RAs相关的七项心血管预后试验, 其中一项针对有心血管疾病高危因素的糖尿病患者3期上市前试验发现, 与安慰剂相比, 索马鲁肽可以显著降低主要心脏不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)和非致命性中风的风险^[48]。利西拉肽可减少小鼠斑块炎性细胞浸润, 增加纤维化斑块所占的比例, 减少中心斑块的坏死面积, 从而稳定粥

样斑块^[49], 因此GLP-1RAs还具有抗动脉粥样硬化作用。在一项纳入9463名参与者(71%有冠心病病史, 25%有外周动脉疾病, 25%有脑血管病, 20%有心衰史)的临床试验中, 每周一次皮下注射阿比鲁肽或安慰剂, 阿比鲁肽组致命或非致命心肌梗死发生率与安慰剂相比有显著统计学差异($P = 0.003$)^[50]。由上可见, GLP-1RAs在心血管保护方面具有重要应用价值, 其作用机制可能涉及多个信号通路共同参与, 仍有待大量研究进一步证实。

3.2 GLP-1RAs在肥胖症治疗中的作用 肥胖与糖尿病、心血管疾病以及一些癌症的发生关系密切, 对公众健康已经构成了严重的威胁。2016年, 世界卫生组织估计全球有超过19亿18岁以上的成年人超重, 其中6.5亿属于肥胖人群^[51]。以饮食和运动为基础的生活方式的干预通常只能提供有限而短暂的减肥效果, 而减肥手术虽然在降低体重和提高葡萄糖耐受性方面效果显著, 因风险较高且价格高昂, 因此不能成为肥胖症治疗的首选方式^[52]。现有肥胖症治疗药物虽然有一定的减肥作用, 但胃肠道和心血管不良反应明显, 难堪大任。近年来有关GLP-1RAs在控制体重方面的研究取得了较大进展, Krieger等^[53]敲除大鼠传入迷走神经中的GLP-1受体后发现, 大鼠的摄食量增加, 胃的排空速度加快; GLP-1RAs还可通过作用于下丘脑上的GLP-1受体来抑制食欲, 减少能量摄入, 延缓胃排空, 从而减轻体重^[54,55]。大量临床试验也为GLP-1RAs的减肥作用提供了证据, 研究发现T2DM患者皮下注射利拉鲁肽1.8 mg/d, 在26 wk体重减轻可达3.6% (3.3 kg), 到56 wk体重减轻高达4.7% (5.0 kg)^[56-58]; 在一项不伴有糖尿病的超重或肥胖患者的临床试验中, 每日皮下注射利拉鲁肽3.0 mg, 在第56周时平均体重减轻 $8.0\% \pm 6.7\%$ ($8.4 \text{ kg} \pm 7.3 \text{ kg}$), 而安慰剂组患者平均减轻 $2.6\% \pm 5.7\%$ ($2.8 \text{ kg} \pm 6.5 \text{ kg}$)^[59]。FDA已于2014年批准利拉鲁肽用于BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 且至少存在一种肥胖相关并发症的超重或肥胖患者, 或者BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖患者的慢性体重管理。目前还有多种GLP-1RAs正在进行临床前或临床试验, 如果可用于超重和肥胖将会显著降低肥胖相关代谢性紊乱发生率, 以及由此而产生的巨大医疗负担。

3.3 GLP-1RAs在骨代谢中的作用 骨质疏松是一种全身代谢性骨骼疾病, 治疗措施主要是调节骨吸收和骨形成平衡, 但是目前促进骨形成的药物只有甲状旁腺激素类似物^[60]。近年研究发现GLP-1RAs可以促进骨形成, 抑制骨吸收, 改善骨小梁体积、厚度和数量, 增加骨密度, 减少小梁间距, 因而在骨代谢中能发挥重要作用。Sun等^[61]研究发现卵巢切除的非糖尿病Wistar雌鼠使用艾塞那肽后骨密度增加; 对该模型应用利拉鲁肽同样能增加股骨和腰椎骨的密度^[62]。除了增加骨密度外, Meng等^[63]发现

艾塞那肽可以促进大鼠的骨形成, 增加骨量和骨质量。有趣的是, 研究发现T2DM小鼠模型NSY骨密度与血糖水平呈负相关^[64], 利拉鲁肽可通过下调脂肪细胞特异性转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)、上调Runx2 (runt related transcription factor 2, RUNX2)的表达促进成骨细胞形成, 并减少大鼠和人骨髓干细胞的脂肪细胞分化^[62], 提示GLP-1RAs可能通过改善血糖、血脂等来改善骨质疏松。此外, GLP-1RAs具有增强血管功能的潜力, 研究发现10 $\mu\text{g/kg}$ 艾塞那肽可通过增加db/db小鼠的骨骼血流, 从而有助于糖尿病小鼠的骨血管形成, 这表明在糖尿病小鼠中艾塞那肽治疗诱导的骨形成增加可能部分归因于骨骼灌注的增加^[65]。然而虽有相关研究正在开展, 但是GLP-1RAs在骨代谢中的作用机制和临床试验研究依然相当欠缺, 仍需大量研究深入探讨, 总的来说, GLP-1RAs在骨代谢中的作用值得期待。

4 结论

大量研究证实了GLP-1RAs在DM并发症以及NAFLD等其他疾病中的潜在作用^[66], 提示GLP-1RAs在代谢障碍性疾病中具有前景和潜力。因长期使用基础胰岛素, 会导致体重增加, 进而引起IR及低血糖风险等诸多不良反应, 2014-09-18, Xultophy作为第一个上市的基础胰岛素德谷胰岛素和GLP-1RAs利拉鲁肽的复方制剂获得欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准; 另一个用于治疗肥胖症的利拉鲁肽与德谷胰岛素(超长效胰岛素, 48 h一次)复方制剂Ideglira (NN9068) 已完成III期临床研究。此外, 处于三期临床试验的还有甘精胰岛素和利西拉来复方制剂、索马鲁肽、Taspoglutide、ITCA 650、LAEx4等。然而, 有研究报道GLP-1RAs类药物可增加胰腺炎、胰腺癌风险, 2011年一项评估上市研究发现, 与其他降糖药物相比, 每天两次服用艾塞那肽的患者胰腺炎和胰腺癌的发病率显著增加^[67]。FDA和EMA广泛评估了关于胰腺炎和胰腺癌风险的临床前和临床研究, 认为不能完全排除GLP-1RAs和胰腺癌之间的因果联系^[68]。2016年一项回顾性队列研究发现, GLP-1RAs治疗显著增加了胆囊相关不良反应(胆石症、胆囊炎和胆管炎)的风险^[69]。因此对GLP-1RAs的安全性及远期疗效仍需要进行充分论证, 但总的来说, GLP-1RAs类药物因其半衰期长、作用靶点多等优势为在代谢性疾病及其相关并发症中的治疗提供了广阔的应用前景。

5 参考文献

- 1 Moreira GV, Azevedo FF, Ribeiro LM, Santos A, Guadagnini D, Gama P, Liberti EA, Saad M, Carvalho C. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese

- mice. *J Nutr Biochem* 2018; 62: 143-154 [PMID: 30292107 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.07.009]
- 2 He Q, Sha S, Sun L, Zhang J, Dong M. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 476: 196-203 [PMID: 27208776 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.086]
- 3 Jones B, Bloom SR, Buenaventura T, Tomas A, Rutter GA. Control of insulin secretion by GLP-1. *Peptides* 2018; 100: 75-84 [PMID: 29412835 DOI: 10.1016/j.peptides.2017.12.013]
- 4 Wang T, Lu W, Tang H, Buse JB, Stürmer T, Gower EW. Assessing the Association Between GLP-1 Receptor Agonist Use and Diabetic Retinopathy Through the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetes Care* 2019; 42: e21-e23 [PMID: 30530488 DOI: 10.2337/dc18-1893]
- 5 Gault VA, Hölscher C. GLP-1 receptor agonists show neuroprotective effects in animal models of diabetes. *Peptides* 2018; 100: 101-107 [PMID: 29412810 DOI: 10.1016/j.peptides.2017.11.017]
- 6 Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2032-2045 [PMID: 28522654 DOI: 10.2215/CJN.11491116]
- 7 Hole B, Caskey F, Evans K, Fluck R, Kumwenda M, Steenkamp R, Wilkie M. UK Renal Registry 19th Annual Report: Chapter 12 Multisite Dialysis Access Audit in England, Northern Ireland and Wales in 2015 and 2014 PD One Year Follow-up: National and Centre-specific Analyses. *Nephron* 2017; 137 Suppl 1: 269-296 [PMID: 28930731 DOI: 10.1159/000481374]
- 8 Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, Hvelplund A, Bardram L, Calatayud D, Knudsen LB. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155: 1280-1290 [PMID: 24467746 DOI: 10.1210/en.2013-1934]
- 9 Zhou X, Huang CH, Lao J, Pocai A, Forrest G, Price O, Roy S, Kelley DE, Sullivan KA, Forrest MJ. Acute hemodynamic and renal effects of glucagon-like peptide 1 analog and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in rats. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 29 [PMID: 25888997 DOI: 10.1186/s12933-015-0194-3]
- 10 Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, Tsukiyama K, Narita T, Takahashi T, Drucker DJ, Seino Y, Yamada Y. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014; 85: 579-589 [PMID: 24152968 DOI: 10.1038/ki.2013.427]
- 11 Yin WL, Bain SC, Min T. The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2020; 11: 835-844 [PMID: 32185624 DOI: 10.1007/s13300-020-00798-x]
- 12 Gonçalves A, Lin CM, Muthusamy A, Fontes-Ribeiro C, Ambrósio AF, Abcouwer SF, Fernandes R, Antonetti DA. Protective Effect of a GLP-1 Analog on Ischemia-Reperfusion Induced Blood-Retinal Barrier Breakdown and Inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 2584-2592 [PMID: 27163772 DOI: 10.1167/iovs.15-19006]
- 13 Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, García-Ramírez M, Solà-Adell C, Arranz JA, Arroba AI, Valverde AM, Simó R. Topical Administration of GLP-1 Receptor Agonists Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 172-187 [PMID: 26384381 DOI: 10.2337/db15-0443]
- 14 Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006; 12

- Suppl 1: 34-41 [PMID: 16627378 DOI: 10.4158/EP.12.S1.34]
- 15 During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 2003; 9: 1173-1179 [PMID: 12925848 DOI: 10.1038/nm919]
- 16 Li Y, Perry T, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, Holloway HW, Powers K, Shen H, Egan JM, Sambamurti K, Brossi A, Lahiri DK, Mattson MP, Hoffer BJ, Wang Y, Greig NH. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 1285-1290 [PMID: 19164583 DOI: 10.1073/pnas.0806720106]
- 17 Himeno T, Kamiya H, Naruse K, Harada N, Ozaki N, Seino Y, Shibata T, Kondo M, Kato J, Okawa T, Fukami A, Hamada Y, Inagaki N, Seino Y, Drucker DJ, Oiso Y, Nakamura J. Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60: 2397-2406 [PMID: 21810596 DOI: 10.2337/db10-1462]
- 18 Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547-555 [PMID: 25461851 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.039]
- 19 Bifari F, Manfrini R, Dei Cas M, Berra C, Siano M, Zuin M, Paroni R, Folli F. Multiple target tissue effects of GLP-1 analogues on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Pharmacol Res* 2018; 137: 219-229 [PMID: 30359962 DOI: 10.1016/j.phrs.2018.09.025]
- 20 Blond E, Disse E, Cuerq C, Drai J, Valette PJ, Laville M, Thivolet C, Simon C, Caussy C. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: do they lead to over-referral? *Diabetologia* 2017; 60: 1218-1222 [PMID: 28352941 DOI: 10.1007/s00125-017-4264-9]
- 21 Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 901-910 [PMID: 24731669 DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4]
- 22 Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010; 51: 1584-1592 [PMID: 20225248 DOI: 10.1002/hep.23569]
- 23 Baumeier C, Schlüter L, Saussenthaler S, Laeger T, Rödiger M, Alaze SA, Fritsche L, Häring HU, Stefan N, Fritsche A, Schwenk RW, Schürmann A. Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab* 2017; 6: 1254-1263 [PMID: 29031724 DOI: 10.1016/j.molmet.2017.07.016]
- 24 Sancho V, Nuche B, Arnés L, Cancelas J, González N, Díaz-Miguel M, Martín-Duce A, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. The action of GLP-1 and exendins upon glucose transport in normal human adipocytes, and on kinase activity as compared to morbidly obese patients. *Int J Mol Med* 2007; 19: 961-966 [PMID: 17487430 DOI: 10.3892/ijmm.19.6.961]
- 25 Sanders FW, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2016; 91: 452-468 [PMID: 25740151 DOI: 10.1111/brv.12178]
- 26 Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Yu J, Gough SC, Newsome PN, Tomlinson JW. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016; 64: 399-408 [PMID: 26394161 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.038]
- 27 Samson SL, Sathyanarayana P, Jogi M, Gonzalez EV, Gutierrez A, Krishnamurthy R, Muthupillai R, Chan L, Bajaj M. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011; 54: 3093-3100 [PMID: 21956711 DOI: 10.1007/s00125-011-2317-z]
- 28 Proceedings of the Finnish Orthopaedic Association. Helsinki, Finland, November 12, 1977. *Acta Orthop Scand* 1978; 49: 481-484 [PMID: 30253 DOI: 10.1016/j.taap.2018.09.032]
- 29 Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, Faraci G, Pacetti D, Vivarelli M, Nicolini D, Garelli P, Casini A, Manco M, Mingrone G, Risaliti A, Frega GN, Benedetti A, Gastaldelli A. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011; 31: 1285-1297 [PMID: 21745271 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02462.x]
- 30 Gao H, Zeng Z, Zhang H, Zhou X, Guan L, Deng W, Xu L. The Glucagon-Like Peptide-1 Analogue Liraglutide Inhibits Oxidative Stress and Inflammatory Response in the Liver of Rats with Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 694-702 [PMID: 25947915 DOI: 10.1248/bpb.b14-00505]
- 31 Chen H, Simar D, Pegg K, Saad S, Palmer C, Morris MJ. Exendin-4 is effective against metabolic disorders induced by intrauterine and postnatal overnutrition in rodents. *Diabetologia* 2014; 57: 614-622 [PMID: 24337156 DOI: 10.1007/s00125-013-3132-5]
- 32 Ipsen DH, Rolin B, Rakipovski G, Skovsted GF, Madsen A, Kolstrup S, Schou-Pedersen AM, Skat-Rørdam J, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Liraglutide Decreases Hepatic Inflammation and Injury in Advanced Lean Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123: 704-713 [PMID: 29953740 DOI: 10.1111/bcpt.13082]
- 33 Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5: 782-794 [PMID: 27617201 DOI: 10.1016/j.molmet.2016.06.003]
- 34 Wahlström A, Kovatcheva-Datchary P, Ståhlman M, Bäckhed F, Marschall HU. Crosstalk between Bile Acids and Gut Microbiota and Its Impact on Farnesoid X Receptor Signalling. *Dig Dis* 2017; 35: 246-250 [PMID: 28249261 DOI: 10.1159/000450982]
- 35 Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, Patterson AD, Gonzalez FJ, Chiang JYL. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* 2018; 68: 1574-1588 [PMID: 29486523 DOI: 10.1002/hep.29857]
- 36 Chimere C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep* 2014; 9: 1202-1208 [PMID: 25456122 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.032]
- 37 Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen Sulfide and Sulfate Prebiotic Stimulates the Secretion of GLP-1 and Improves Glycemia in Male Mice. *Endocrinology* 2017; 158: 3416-3425 [PMID: 28977605 DOI: 10.1210/en.2017-00391]
- 38 Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2707-2709 [PMID: 21131943 DOI: 10.1038/ajg.2010.363]

- 39 Bouchi R, Nakano Y, Fukuda T, Takeuchi T, Murakami M, Minami I, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshimoto T, Ogawa Y. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocr J* 2017; 64: 269-281 [PMID: 27916783 DOI: 10.1507/endocrj.E]16-0449]
- 40 Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014; 57: 1542-1551 [PMID: 24859435 DOI: 10.1007/s00125-014-3260-6]
- 41 Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014; 383: 1973-1980 [PMID: 24613026 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4]
- 42 Graaf Cd, Donnelly D, Wootten D, Lau J, Sexton PM, Miller LJ, Ahn JM, Liao J, Fletcher MM, Yang D, Brown AJ, Zhou C, Deng J, Wang MW. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 954-1013 [PMID: 27630114 DOI: 10.1124/pr.115.011395]
- 43 Tate M, Chong A, Robinson E, Green BD, Grieve DJ. Selective targeting of glucagon-like peptide-1 signalling as a novel therapeutic approach for cardiovascular disease in diabetes. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 721-736 [PMID: 25231355 DOI: 10.1111/bph.12943]
- 44 Aroor AR, Sowers JR, Jia G, DeMarco VG. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: H477-H492 [PMID: 24929856 DOI: 10.1152/ajpheart.00209.2014]
- 45 Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, Simpson JA, Drucker DJ. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19: 567-575 [PMID: 23542788 DOI: 10.1038/nm.3128]
- 46 Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32: 1224-1230 [PMID: 19289857 DOI: 10.2337/dc08-2124]
- 47 Gallwitz B, Vaag A, Falahati A, Madsbad S. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug therapy: onset of treatment effects over time. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 267-276 [PMID: 19925617 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02265.x]
- 48 Heile M, Wyne K, Billings LK, Cannon A, Handelsman Y, Shannon M. Cardiovascular Outcomes with Once-Weekly GLP-1 RAs: Clinical and Economic Implications. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24: S42-S52 [PMID: 30156446 DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.9.a.s42]
- 49 Vinué Á, Navarro J, Herrero-Cervera A, García-Cubas M, Andrés-Blasco I, Martínez-Hervás S, Real JT, Ascaso JF, González-Navarro H. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. *Diabetologia* 2017; 60: 1801-1812 [PMID: 28608285 DOI: 10.1007/s00125-017-4330-3]
- 50 Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JVV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529 [PMID: 30291013 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X]
- 51 Speakman JR. Obesity and thermoregulation. *Handb Clin Neurol* 2018; 156: 431-443 [PMID: 30454605 DOI: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00026-6]
- 52 Sánchez-Garrido MA, Brandt SJ, Clemmensen C, Müller TD, DiMarchi RD, Tschöp MH. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. *Diabetologia* 2017; 60: 1851-1861 [PMID: 28733905 DOI: 10.1007/s00125-017-4354-8]
- 53 Krieger JP, Arnold M, Pettersen KG, Lossel P, Langhans W, Lee SJ. Knockdown of GLP-1 Receptors in Vagal Afferents Affects Normal Food Intake and Glycemia. *Diabetes* 2016; 65: 34-43 [PMID: 26470787 DOI: 10.2337/db15-0973]
- 54 López-Ferreras L, Richard JE, Noble EE, Eerola K, Anderberg RH, Olandersson K, Taing L, Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. Lateral hypothalamic GLP-1 receptors are critical for the control of food reinforcement, ingestive behavior and body weight. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 1157-1168 [PMID: 28894301 DOI: 10.1038/mp.2017.187]
- 55 van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol* 2014; 221: T1-16 [PMID: 24323912 DOI: 10.1530/JOE-13-0414]
- 56 Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447-1456 [PMID: 20417856 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60307-8]
- 57 Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 687-699 [PMID: 26284720 DOI: 10.1001/jama.2015.9676]
- 58 Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract* 2017; 3: 3-14 [PMID: 28392927 DOI: 10.1002/osp4.84]
- 59 Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22 [PMID: 26132939 DOI: 10.1056/NEJMoa1411892]
- 60 Pazianas M, Miller PD. Current Understanding of Mineral and Bone Disorders of Chronic Kidney Disease and the Scientific Grounds on the Use of Exogenous Parathyroid Hormone in Its Management. *J Bone Metab* 2020; 27: 1-13 [PMID: 32190604 DOI: 10.11005/jbm.2020.27.1.1]
- 61 Sun HX, Lu N, Liu DM, Zhao L, Sun LH, Zhao HY, Liu JM, Tao B. The bone-preserving effects of exendin-4 in ovariectomized rats. *Endocrine* 2016; 51: 323-332 [PMID: 26109471 DOI: 10.1007/s12020-015-0667-x]
- 62 Wimberley PD, Whitehead MD, Huehns ER. The effect of acidosis on red cell 2,3-DPG and oxygen affinity of whole foetal blood. *Adv Exp Med Biol* 1977; 94: 463-467 [PMID: 26177 DOI: 10.1371/journal.pone.0132744]
- 63 Meng J, Ma X, Wang N, Jia M, Bi L, Wang Y, Li M, Zhang H, Xue X, Hou Z, Zhou Y, Yu Z, He G, Luo X. Activation of GLP-1 Receptor Promotes Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Differentiation through β -Catenin. *Stem Cell Reports* 2016; 6: 633 [PMID: 27074552 DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.03.010]
- 64 Tanaka H, Miura T, Yamashita T, Yoneda M, Takagi S. Characteristics of Bone Strength and Metabolism in Type 2

- Diabetic Model Nagoya Shibata Yasuda Mice. *Biol Pharm Bull* 2018; 41: 1567-1573 [PMID: 30012927 DOI: 10.1248/bpb.b18-00275]
- 65 Mabilieu G, Pereira M, Chenu C. Novel skeletal effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *J Endocrinol* 2018; 236: R29-R42 [PMID: 28855317 DOI: 10.1530/JOE-17-0278]
- 66 Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24: 908-922 [PMID: 29967350 DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9]
- 67 Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150-156 [PMID: 21334333 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018]
- 68 Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370: 794-797 [PMID: 24571751 DOI: 10.1056/NEJMp1314078]
- 69 Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1474-1481 [PMID: 27478902 DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1531]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

lncRNA DCST1-AS1靶向miR-874-3p对直肠癌细胞增殖和凋亡的影响

颜王鑫, 戚晓哲, 孙跃胜, 林继徐, 周慧珍, 陈亮

颜王鑫, 戚晓哲, 林继徐, 周慧珍, 陈亮, 温州市人民医院结直肠肛门外科 浙江省温州市 325000

孙跃胜, 温州市人民医院普外科 浙江省温州市 325000

颜王鑫, 主治医师, 研究方向为结直肠肛门疾病.

作者贡献分布: 此课题由颜王鑫、戚晓哲、孙跃胜、林继徐、周慧珍及陈亮设计; 研究过程由孙跃胜、林继徐、周慧珍及陈亮操作完成; 研究所用新试剂和分析工具由戚晓哲提供; 数据分析由颜王鑫、戚晓哲及孙跃胜完成; 本论文写作由颜王鑫、戚晓哲、孙跃胜及林继徐完成.

通讯作者: 陈亮, 副主任医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区古岸路299号, 温州市人民医院结直肠肛门外科. gechi19700512@163.com

收稿日期: 2020-03-04

修回日期: 2020-05-07

接受日期: 2020-05-14

在线出版日期: 2020-06-08

lncRNA DCST1-AS1 regulates proliferation and apoptosis of rectal cancer cells by targeting miR-874-3p

Wang-Xin Yan, Xiao-Zhe Qi, Yue-Sheng Sun, Ji-Xu Lin, Hui-Zhen Zhou, Liang Chen

Wang-Xin Yan, Xiao-Zhe Qi, Ji-Xu Lin, Hui-Zhen Zhou, Liang Chen, Department of Colorectal and Anal Surgery, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Yue-Sheng Sun, Department of General Surgery, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Liang Chen, Associate Chief Physician, Department of Colorectal and Anal Surgery, Wenzhou People's Hospital, No. 299, Gu'an Road, Ouhai District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. gechi19700512@163.com

Received: 2020-03-04

Revised: 2020-05-07

Accepted: 2020-05-14

Published online: 2020-06-08

Abstract BACKGROUND

Some long non-coding RNAs (lncRNAs) have been demonstrated to be abnormally expressed in rectal cancer (RC) and may be involved in tumorigenesis and development. The expression of lncRNA DCST1-AS1 is upregulated in tumors, but its mechanism of action in the development and progression of RC has not been elucidated. It was hypothesized that the expression level of DCST1-AS1 is increased in RC cells and it may promote tumorigenesis and development.

AIM

To investigate the effects of DCST1-AS1 on the proliferation and apoptosis of RC cells and the potential mechanism.

METHODS

The levels of DCST1-AS1 and miR-874-3p in 30 RC tissues and adjacent tissues were measured by quantitative real-time polymerase chain reaction. RC SW1463 cells were divided into different groups and transfected with si-NC, si-DCST1-AS1, miR-NC, miR-874-3p, pcDNA, pcDNA-DCST1-AS1, si-DCST1-AS1 + anti-miR-NC, and si-DCST1-AS1 + anti-miR-874-3p, respectively. The proliferation and apoptosis of SW1463 cells in each group were measured by MTT assay and flow cytometry, respectively. Western blot analysis was carried out to measure the expression levels of CyclinD1, p21, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), and Bcl-2-associated X protein (Bax) proteins in SW1463 cells. The targeting relationship between DCST1-AS1 and miR-874-3p was validated using a dual-luciferase reporter assay system.

RESULTS

Compared with tumor adjacent tissues, the level of lncRNA DCST1-AS1 in RC tissues was remarkably increased ($P < 0.05$), while the level of miR-874-3p was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the si-NC and miR-NC groups, cell proliferation and CyclinD1 and Bcl-2 protein levels were reduced in the si-DCST1-AS1 group and miR-874-3p group, while the apoptosis rate and levels of p21 and Bax were increased. LncRNA DCST1-AS1 targeted and negatively regulated the expression of miR-874-3p. Compared with the si-DCST1-AS1 + anti-miR-NC group, cell proliferation and CyclinD1 and Bcl-2 protein levels in the si-DCST1-AS1 + anti-miR-874-3p group were increased, while cell apoptosis rate and p21 and Bax protein levels were decreased.

CONCLUSION

LncRNA DCST1-AS1 regulates the proliferation and apoptosis of SW1463 cells by targeting miR-874-3p. DCST1-AS1 may be a potential molecular target for RC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; DCST1-AS1; miR-874-3p; Proliferation; Apoptosis

Citation: Yan WX, Qi XZ, Sun YS, Lin JX, Zhou HZ, Chen L. LncRNA DCST1-AS1 regulates proliferation and apoptosis of rectal cancer cells by targeting miR-874-3p. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(11): 401-409

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/401.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.401>

摘要

背景

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在直肠癌(rectal cancer, RC)中异常表达并可能参与肿瘤发生及发展过程, lncRNA DCST1-AS1在肿瘤中表达上调, 但其在RC发生及发展过程中的作用机制尚未阐明, 假设lncRNA DCST1-AS1在RC细胞中表达水平升高, 并可能促进肿瘤发生及发展。

目的

研究lncRNA DCST1-AS1对RC细胞增殖、凋亡的影响和潜在的分子机制。

方法

实时荧光定量聚合酶链式反应检测30例RC组织和癌旁组织中lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p RNA的水平, 对RC SW1463细胞进行转染, 分为si-NC组、si-DCST1-AS1组、miR-NC组、miR-874-3p组、pcDNA组、pcDNA-DCST1-AS1组、si-DCST1-AS1+anti-

miR-NC组和si-DCST1-AS1+anti-miR-874-3p组, MTT实验和流式细胞术分别检测各组SW1463细胞增殖光密度(optical density, OD)值和凋亡率, Western blot检测细胞中细胞周期蛋白1(CyclinD1)、p21、B淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和Bcl-2相关蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达, 双荧光素酶报告系统验证lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p的关系。

结果

与癌旁组织组相比, 在RC组织组中lncRNA DCST1-AS1的含量显著升高($P < 0.05$), miR-874-3p含量显著降低($P < 0.05$); 与对照si-NC和miR-NC组比较, si-DCST1-AS1组和miR-874-3p组RC SW1463细胞的OD值、CyclinD1和Bcl-2蛋白含量均降低, 细胞凋亡率、p21和Bax蛋白含量均升高; lncRNA DCST1-AS1靶向负调控miR-874-3p的表达; 与si-DCST1-AS1+anti-miR-NC组比较, si-DCST1-AS1+anti-miR-874-3p组SW1463细胞OD值、CyclinD1和Bcl-2蛋白含量升高, 细胞凋亡率、p21和Bax含量降低。

结论

lncRNA DCST1-AS1通过靶向miR-874-3p调控RC SW1463细胞增殖和凋亡, lncRNA DCST1-AS1可能是RC潜在的分子靶点。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠癌; lncRNA DCST1-AS1; miR-874-3p; 增殖; 凋亡

核心提要: 长链非编码RNA DCST1-AS1在直肠癌组织及细胞中表达上调, 并可促进细胞增殖及抑制细胞凋亡, 其作用机制可能是通过靶向调控miR-874-3p的表达而发挥作用。

文献来源: 颜王鑫, 戚晓哲, 孙跃胜, 林继徐, 周慧珍, 陈亮. lncRNA DCST1-AS1靶向miR-874-3p对直肠癌细胞增殖和凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28(11): 401-409

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/401.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.401>

0 引言

直肠癌(rectal cancer, RC)是世界上常见的消化道恶性肿瘤, 且50岁以下人群发病率呈上升趋势, 且晚期患者居多^[1,2]。随着分子生物学的进步与发展, 分子靶向治疗可能成为治疗RC的重要手段, 因而探究新的诊断和治疗靶点, 有助于提高治疗效果及改善患者预后。多种长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)和miRNA在RC中表达失调, 并可能作为RC诊断及治疗的潜在靶

点^[3]. 研究表明, lncRNA DCST1-AS1在肝癌和三阴性乳腺癌组织和细胞中表达上调, 其表达水平与癌细胞的增殖和转移密切相关^[4,5]. 经StarBase预测发现, miR-874-3p与lncRNA DCST1-AS1存在结合位点. miR-874-3p在食管鳞状细胞癌、上皮性卵巢癌组织及结直肠组织中低表达, 与癌细胞增殖、转移或凋亡有关^[6-8]. 但lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p在RC组织和细胞中的表达、作用及两者的关系, 目前还尚未可知. 本课题研究lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p在RC组织中的表达, 及两者对RC SW1463细胞增殖、凋亡的影响和分子机制, 以期对RC的靶向治疗提供新靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2018-12本院病理检查确诊为RC的患者手术切除的RC组织及癌旁组织(距离RC组织边缘>5 cm)各30例, 将组织标本置于液氮中保存, 术后转移至-80℃超低温冰箱内保存. 男19例, 女11例, 年龄19-74岁(49.93岁±18.59岁), 参照AJCC第八版RC pTNM分期系统进行分期: I期4例, II期12例, III期9例, IV期5例. 所有患者术前未接受放疗和化疗. 人RC细胞株SW1463购自美国ATCC; DMEM培养基和胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国Gibco公司; 四氮唑蓝(thiazolyl blue tetrazolium bromide, MTT)、二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)和胰蛋白酶购自美国Sigma-Aldrich公司; 凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; TRIzol试剂、实时定量聚合酶链式反应(real-time polymerase chain reaction, Real-time PCR)试剂盒、反转录试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司; lncRNA DCST1-AS1抑制物(si-DCST1-AS1)、lncRNA DCST1-AS1过表达载体pcDNA-DCST1-AS1、miR-874-3p mimics(miR-874-3p)、miR-874-3p干扰剂(anti-miR-874-3p)、阴性对照(si-NC、miR-NC、anti-miR-NC、pcDNA)和引物购自上海吉玛制药有限公司; 双荧光素酶报告系统购自美国Promega公司; Lipofectamine 2000转染试剂购自美国Invitrogen公司; 流式细胞仪购自美国BD公司; Real-time PCR仪购自美国Bio-Rad公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染: 将RC SW1463细胞接种于DMEM培养液(含10%FBS+100 U/mL青霉素+100 μg/mL链霉素)中, 置于37℃ 5% CO₂培养箱中常规培养, 消化传代. 将对数生长期的SW1463细胞以2×10⁵个细胞/孔接种于6孔板中, 细胞融合度达到80%时根据转染试剂盒说明书进行转染. 根据转染载体分组为si-NC组、si-DCST1-AS1组、miR-NC组、miR-874-3p组、pcDNA组、pcDNA-DCST1-AS1组、si-DCST1-AS1+anti-miR-NC组和si-DCST1-AS1+anti-miR-874-3p组. 转染48 h后

收集细胞验证后进行后续实验.

1.2.2 Real-time PCR检测lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p的表达: 用TRIzol试剂提取RC组织、癌旁组织或细胞总RNA, 保存于-80℃. 然后按照反转录PCR试剂盒说明书合成cDNA, 以cDNA为模板进行Real-time PCR检测miR-874-3p和lncRNA DCST1-AS1, 反应程序: 95℃ 2 min; 然后95℃ 15 s, 55℃ 1 min, 共40个循环. 引物如下: miR-874-3p 上游: 5'-GAACTCCACTGTAGCAGAGATGGT-3', 下游: 5'-CATTTTTTCCACTCCTCTTCTCTC-3'; lncRNA DCST1-AS1上游: 5'-TTCGTCTGGTCCCAATGTGTGG-3', 下游: 5'-AAGCAGGACGAGTAAACCAACC-3'. 用2^{-ΔΔCt}方法进行数据分析.

1.2.3 MTT实验测定细胞增殖: 将SW1463细胞以1×10³个细胞/孔(100 μL细胞/孔)接种于96微孔板中, 分别在培养至24 h、48 h、72 h时进行MTT实验, 每孔分别加入20 μL MTT溶液, 培养4 h, 弃培养上清, 每孔再加入150 μL DMSO, 室温震荡混匀15 min, 酶标仪测定490 nm吸光度值.

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡率: 将转染后各组SW1463细胞接种于6孔板中, 培养至对数生长期, 收集细胞后用PBS缓冲液洗涤2次, 胰酶消化, 根据凋亡试剂盒说明书操作, 上流式细胞仪检测分析细胞凋亡率.

1.2.5 Western blot检测细胞中细胞周期蛋白1(CyclinD1)、p21、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和Bcl-2相关蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)蛋白: 收集转染后各组SW1463细胞, 提取细胞总蛋白, 将蛋白样本进行SDS-PAGE, 转PVDF膜, 室温封闭2 h, 加入稀释后的一抗, 37℃过夜孵育, 洗膜后加入稀释的酶标二抗, 显影, 拍照, 以GAPDH为内参照, 分析蛋白表达水平.

1.2.6 双荧光素酶报告系统实验: 根据方法1.2.1进行转染, 将构建的lncRNA DCST1-AS1的野生型(WT-DCST1-AS1)和突变型(MUT-DCST1-AS1)双荧光素酶报告载体, 分别与miR-NC或miR-874-3p共转染SW1463细胞, 转染48 h, 收集、裂解细胞并离心收集上清, 根据试剂盒说明书进行操作, 以海肾荧光素酶活性为内参照, 检测并计算相对萤火虫荧光素酶活性.

统计学处理 数据均以mean±SD表示, 数据用SPSS 19.0软件进行分析, P<0.05为差异有统计学意义. 两组间采用独立样本t检验, 多实验组间比较采用单因素方差进行分析.

2 结果

2.1 lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p在RC组织中的表达 与癌旁组织组相比, 在RC组织组中lncRNA

DCST1-AS1含量显著升高($P<0.05$), 而miR-874-3p含量显著降低($P<0.05$)(表1).

2.2 抑制lncRNA DCST1-AS1表达对RC SW1463细胞增殖的影响 实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)、Western blot和MTT实验结果表明, 与si-NC组相比, si-DCST1-AS1组SW1463细胞中的lncRNA DCST1-AS1含量降低, 细胞活性[光密度(optical density, OD) = 490 nm]在24 h、48 h、72 h均显著下降, CyclinD1含量降低, p21蛋白含量升高, 均具有统计学意义($P<0.05$)(图1和表2). 说明抑制lncRNA DCST1-AS1表达可以抑制RC SW1463细胞增殖.

2.3 抑制lncRNA DCST1-AS1表达对RC SW1463细胞凋亡的影响 转染si-DCST1-AS1后, 与对照si-NC组相比, si-DCST1-AS1组的SW1463细胞凋亡率显著增加, Bcl-2含量降低, Bax含量升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(图2和表3).

2.4 lncRNA DCST1-AS1靶向调控miR-874-3p的表达 通过StarBase预测发现, miR-874-3p与lncRNA DCST1-AS1的序列中含互补的位点(图3). 双荧光素酶报告系统结果显示, 与对照miR-NC组相比, miR-874-3p组野生型WT-DCST1-AS1的萤火虫荧光素酶相对活性显著下降($P<0.05$), 而突变型MUT-DCST1-AS1的萤火虫荧光素酶相对活性无变化(表4). qRT-PCR结果表明, 上调lncRNA DCST1-AS1可下调miR-874-3p含量, 下调lncRNA DCST1-AS1可显著上调miR-874-3p含量(表5).

2.5 miR-874-3p过表达对RC SW1463细胞增殖和凋亡的影响 结果表明, 与miR-NC组相比, miR-874-3p组SW1463细胞中的miR-874-3p含量显著升高, 细胞OD值在24 h、48 h和72 h时均显著降低, 细胞凋亡率显著升高, CyclinD1和Bcl-2蛋白含量降低, p21和Bax含量升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见图4和表6.

2.6 干扰miR-874-3p表达逆转了抑制lncRNA DCST1-AS1表达对RC SW1463细胞增殖和凋亡的作用 为确认lncRNA DCST1-AS1通过调控miR-874-3p对RC SW1463细胞增殖和凋亡发挥调控作用, 在抑制lncRNA DCST1-AS1同时干扰miR-874-3p. 结果表明, 与si-DCST1-AS1+anti-miR-NC组相比, si-lncRNA DCST1-AS1+anti-miR-874-3p组SW1463细胞OD值在24 h、48 h和72 h时显著升高, 细胞凋亡率显著降低, CyclinD1和Bcl-2蛋白含量升高, p21和Bax含量降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(图5和表7).

3 讨论

多种lncRNA、miRNA和mRNA在RC中上调或下调, 通过lncRNA-miRNA等内源性RNA调控网络, 参与大肠癌

发生发展^[3,9-13]. 因而本研究积极探寻新型lncRNA并探究其在RC发生及发展过程中的作用机制, 为RC的靶向治疗提供新方向.

DCST1-AS1是一种lncRNA, 在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)组织中表达上调, MYC激活DCST1-AS1, 并与miR-873-5p结合促进TNBC细胞增殖和转移, DCST1-AS1基因敲除抑制TNBC细胞增殖和转移^[5]. lncRNA DCST1-AS1在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中也高表达, 并且其高表达与较大的肿瘤和较短的存活时间显著相关, 敲除DCST1-AS1显著抑制HCC细胞增殖、促进细胞凋亡和周期阻滞, 并抑制体内肿瘤生长, DCST1-AS1竞争性结合miR-1254, 从而上调Fas凋亡抑制剂2促进HCC细胞的增殖^[14]. lncRNA DCST1-AS1在RC中的表达和作用尚不清楚. 本研究检测30例RC组织发现, 与癌旁组织相比, 在RC组织中lncRNA DCST1-AS1的含量显著升高, 抑制lncRNA DCST1-AS1可降低细胞中CyclinD1和Bcl-2含量, 提高p21和Bax蛋白含量, 抑制RC SW1463细胞增殖并促进细胞凋亡.

另外, 本研究通过StarBase预测发现, miR-874-3p与lncRNA DCST1-AS1的序列间存在互补结合位点. 通过双荧光素酶报告系统和qRT-PCR进一步发现, lncRNA DCST1-AS1靶向负调控miR-874-3p的表达. miR-874在多种癌症中发挥抑癌基因的作用. miR-874-3p在肝细胞癌组织下调, 过表达miR-874-3p可靶向PIN1抑制肿瘤增殖并促进细胞凋亡^[15]. miR-874-3p在胶质瘤细胞中表达降低, 过表达miR-874-3p可抑制胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭和管形成能力^[16]. miR-874在胃癌样本中表达下调, 其过表达可靶向水通道蛋白-3抑制胃癌细胞的生长、迁移、侵袭和致瘤性^[17]. miR-874在结RC组织中表达明显下调并可抑制结RC细胞增殖及诱导细胞凋亡^[18]. 本研究结果发现, miR-874-3p在RC组织中表达下调, 过表达miR-874-3p可抑制RC SW1463细胞增殖, 促进细胞凋亡, 且干扰miR-874-3p表达则会逆转抑制lncRNA DCST1-AS1对SW1463细胞增殖、凋亡的作用, 验证了两者在RC中存在调控关系.

综上, 本研究阐述了在RC组织中, lncRNA DCST1-AS1上调, miR-874-3p下调, 在RC SW1463细胞中lncRNA DCST1-AS1靶向miR-874-3p调控SW1463细胞增殖和凋亡, lncRNA DCST1-AS1可能是RC的潜在分子靶点.

文章亮点

实验背景

近年来, 直肠癌(rectal cancer, RC)发病率与死亡率逐年上

表 1 lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p在直肠癌组织中的表达(mean $\pm$ SD, $n = 30$)

分组	DCST1-AS1	miR-874-3p
癌旁组织	1.00 $\pm$ 0.08	0.98 $\pm$ 0.07
直肠癌组织	2.84 $\pm$ 0.27 ^a	0.53 $\pm$ 0.05 ^a
<i>t</i> 值	35.788	28.652
<i>P</i> 值	0.000	0.000

与癌旁组织比较, ^a*P*<0.05.

表 2 抑制长链非编码RNA DCST1-AS1表达对直肠癌SW1463细胞增殖的影响(mean $\pm$ SD, $n = 9$)

分组	DCST1-AS1	OD值(490 nm)			CyclinD1	p21蛋白
		24 h	48 h	72 h		
si-NC	1.01 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.04	0.77 $\pm$ 0.07	1.05 $\pm$ 0.08	0.61 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.03
si-DCST1-AS1	0.48 $\pm$ 0.05 ^a	0.37 $\pm$ 0.03 ^a	0.49 $\pm$ 0.04 ^a	0.62 $\pm$ 0.05 ^a	0.22 $\pm$ 0.03 ^a	0.75 $\pm$ 0.07 ^a
<i>t</i> 值	18.483	3.000	10.419	13.674	17.441	18.120
<i>P</i> 值	0.000	0.008	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, ^a*P*<0.05. OD: 光密度; CyclinD1: 细胞周期蛋白1.

表 3 抑制长链非编码RNA DCST1-AS1表达对直肠癌SW1463细胞凋亡的影响(mean $\pm$ SD, $n = 9$)

分组	凋亡率(%)	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
si-NC	8.01 $\pm$ 0.79	0.52 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.03
si-DCST1-AS1	21.45 $\pm$ 2.13 ^a	0.17 $\pm$ 0.02 ^a	0.68 $\pm$ 0.06 ^a
<i>t</i> 值	17.748	19.498	18.783
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, ^a*P*<0.05. Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白.

表 4 双荧光素酶报告实验(mean $\pm$ SD, $n = 9$)

分组	WT-DCST1-AS1	MUT-DCST1-AS1
miR-NC	1.04 $\pm$ 0.06	1.00 $\pm$ 0.08
miR-874-3p	0.57 $\pm$ 0.05 ^a	1.03 $\pm$ 0.07
<i>t</i> 值	18.053	0.847
<i>P</i> 值	0.000	0.410

与miR-NC组比较, ^a*P*<0.05.

升, 已严重威胁人类生命安全, 目前RC发生及发展的分子机制尚未完全阐明. 目前临床主要采用手术与放化疗结合等方式进行治疗, 患者预后很差. 随着生物技术的发展, 分子靶向治疗逐渐成为RC等肿瘤的新型治疗手段, 但关于RC靶向治疗的潜在作用靶点尚未完全阐明.

实验动机

长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)在RC等肿瘤中表达异常, 但关于其具体作用机制尚未完全阐明, lncRNA主要通过靶向调控miRNA表达而调控其靶基因表达从而调控肿瘤细胞增殖及凋亡等生物学过程,

表 5 长链非编码RNA DCST1-AS1调控miR-874-3p表达(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-874-3p
pcDNA	1.00 ± 0.05
pcDNA-DCST1-AS1	0.52 ± 0.05 ^a
si-NC	0.99 ± 0.07
si-DCST1-AS1	2.84 ± 0.28 ^c
F值	429.510
P值	0.000

与pcDNA组比较, ^aP<0.05; 与si-NC组比较, ^cP<0.05.

表 6 miR-874-3p过表达对直肠癌SW1463细胞增殖和凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-874-3p	OD 值(490 nm)			凋亡率(%)	CyclinD1	p21蛋白	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
		24 h	48 h	72 h					
miR-NC	1.02 ± 0.08	0.41 ± 0.03	0.79 ± 0.07	1.08 ± 0.09	6.98 ± 0.67	0.60 ± 0.06	0.30 ± 0.03	0.54 ± 0.05	0.25 ± 0.03
miR-874-3p	2.68 ± 0.26 ^a	0.39 ± 0.04	0.54 ± 0.05 ^a	0.68 ± 0.06 ^a	18.25 ± 1.74 ^a	0.27 ± 0.03 ^a	0.71 ± 0.06 ^a	0.23 ± 0.03 ^a	0.64 ± 0.06 ^a
t值	18.307	1.200	8.719	11.094	18.133	14.758	18.336	15.949	17.441
P值	0.000	0.248	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组比较, ^aP<0.05. OD: 光密度; CyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白.

表 7 干扰miR-874-3p表达逆转了抑制长链非编码RNA DCST1-AS1表达对直肠癌SW1463细胞增殖和凋亡的作用(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-874-3p	OD 值(490 nm)			凋亡率(%)	CyclinD1	p21蛋白	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
		24 h	48 h	72 h					
si-NC	1.00 ± 0.06	0.43 ± 0.04	0.78 ± 0.06	1.07 ± 0.09	7.22 ± 0.72	0.62 ± 0.06	0.28 ± 0.03	0.53 ± 0.05	0.24 ± 0.03
si-DCST1-AS1	2.65 ± 0.26 ^a	0.38 ± 0.03 ^a	0.51 ± 0.05 ^a	0.64 ± 0.06 ^a	20.13 ± 2.01 ^a	0.23 ± 0.03 ^a	0.74 ± 0.06 ^a	0.19 ± 0.02 ^a	0.67 ± 0.06 ^a
si-DCST1-AS1+anti-miR-NC	2.69 ± 0.27	0.37 ± 0.03	0.48 ± 0.04	0.61 ± 0.05	21.45 ± 2.13	0.21 ± 0.02	0.76 ± 0.07	0.18 ± 0.02	0.69 ± 0.07
si-DCST1-AS1+anti-miR-874-3p	1.41 ± 0.14 ^c	0.41 ± 0.03 ^c	0.67 ± 0.06 ^c	0.92 ± 0.08 ^c	11.54 ± 1.16 ^c	0.51 ± 0.05 ^c	0.39 ± 0.03 ^c	0.42 ± 0.04 ^c	0.35 ± 0.03 ^c
F值	163.549	6.349	63.080	86.563	161.353	203.149	207.932	220.898	179.971
P值	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, ^aP<0.05; 与si-DCST1-AS1+anti-miR-NC组比较, ^cP<0.05. OD: 光密度; CyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白.

已有研究显示lncRNA DCST1-AS1在肿瘤发生及发展过程中发挥癌基因作用, 但其在RC中的表达及其作用机制尚未阐明.

实验目标

本研究主要探究lncRNA DCST1-AS1在RC中的表达及其对miR-874-3p的靶向调控作用, 为进一步揭示RC发

病机制奠定实验基础, 以期为RC的靶向治疗提供潜在的靶点.

实验方法

采用实时荧光定量聚合酶链式反应方法检测RC组织及细胞中lncRNA DCST1-AS1与miR-874-3p的表达; 采用脂质体转染技术分别将si-NC、si-DCST1-AS1、miR-

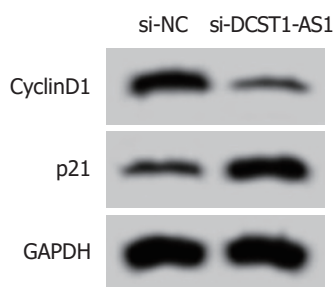


图 1 增殖相关蛋白表达. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

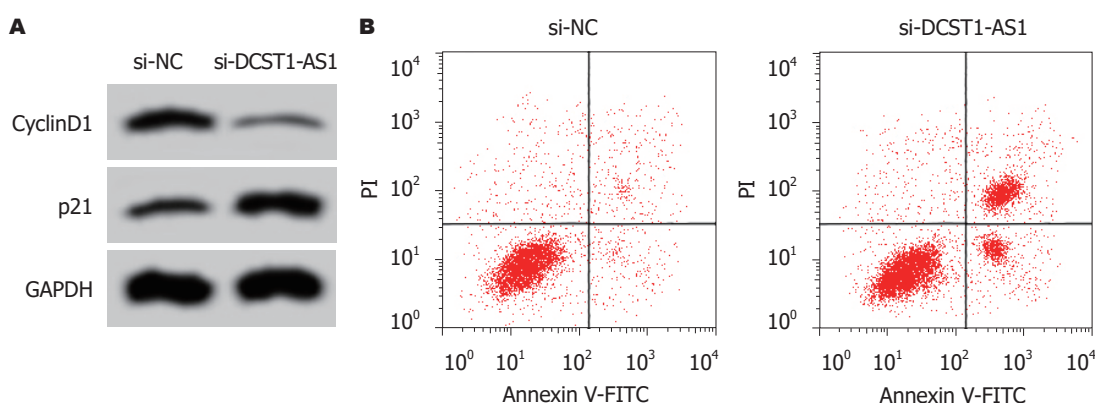


图 2 抑制长链非编码RNA DCST1-AS1表达对直肠癌SW1463细胞凋亡的影响. A: 凋亡相关蛋白表达; B: 细胞凋亡流式图. Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶.

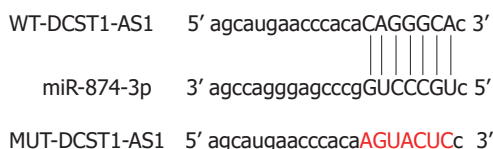


图 3 lncRNA DCST1-AS1的序列中含有与miR-874-3p互补的核苷酸序列. WT-DCST1-AS1: 野生型载体; MUT-DCST1-AS1: 突变型载体.

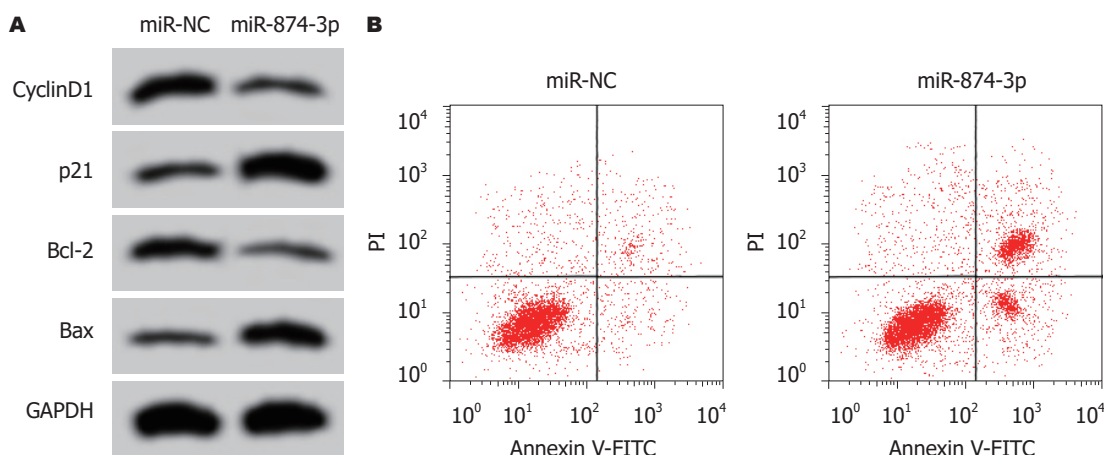


图 4 miR-874-3p过表达对直肠癌SW1463细胞凋亡的影响. A: 增殖、凋亡相关蛋白表达; B: 细胞凋亡流式图. CyclinD1: 细胞周期蛋白1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白.

NC、miR-874-3p mimics、si-DCST1-AS1与anti-miR-NC、si-DCST1-AS1与anti-miR-874-3p转染至RC细胞;

采用MTT法检测细胞增殖; 采用流式细胞术检测细胞凋亡率; 采用Western blot法检测细胞增殖及凋亡相关蛋白.

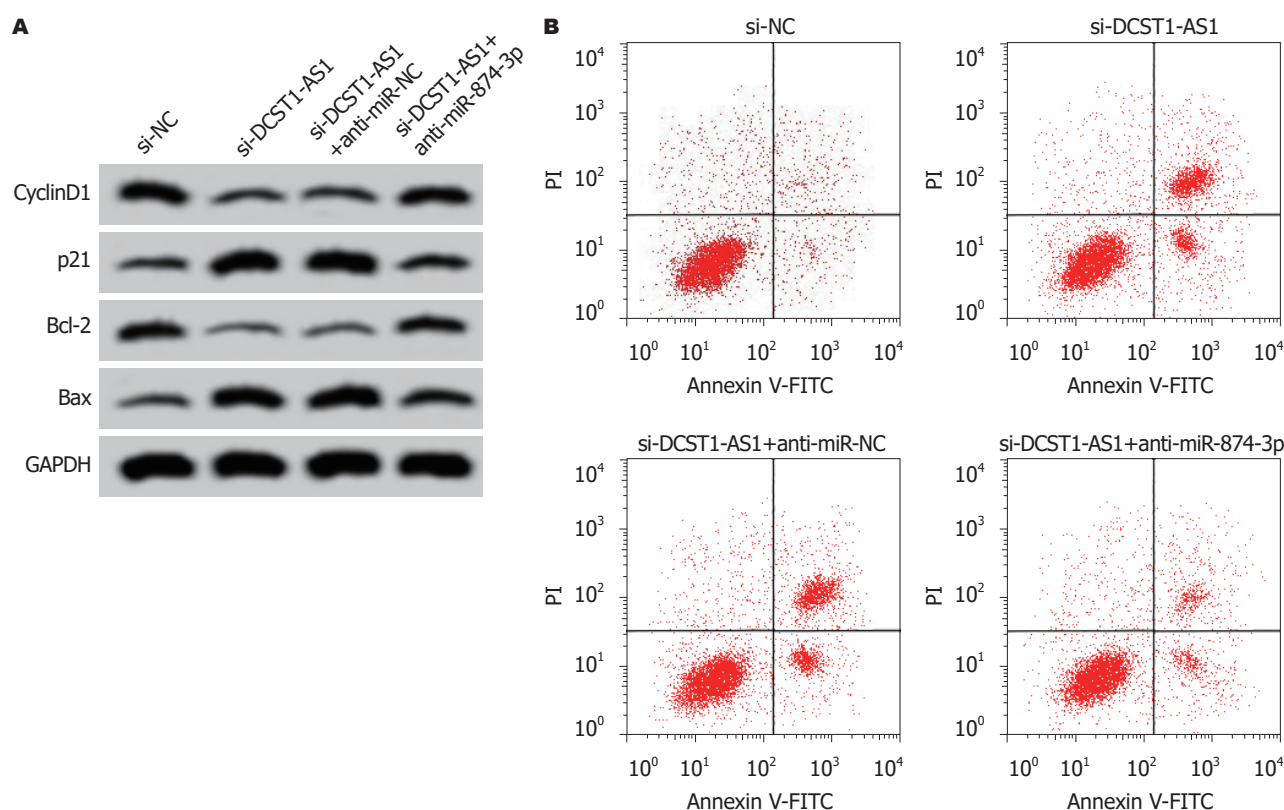


图 5 干扰miR-874-3p表达逆转了抑制lncRNA DCST1-AS1对直肠癌SW1463细胞凋亡的作用。A: 增殖、凋亡相关蛋白表达; B: 细胞凋亡流式图。CyclinD1: 细胞周期蛋白1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2; Bax: B淋巴细胞瘤-2相关蛋白。

白表达; 采用双荧光素酶报告实验验证lncRNA DCST1-AS1和miR-874-3p的靶向关系。

实验结果

lncRNA DCST1-AS1在RC组织及细胞中呈高表达, 而miR-874-3p呈低表达; 干扰lncRNA DCST1-AS1表达或miR-874-3p过表达可显著抑制RC细胞增殖, 促进细胞凋亡, 并可促进p21、B淋巴细胞瘤-2相关蛋白表达及抑制细胞周期蛋白1、B淋巴细胞瘤-2表达; lncRNA DCST1-AS1可靶向结合miR-874-3p, 并可负向调控miR-874-3p的表达; 干扰miR-874-3p表达与干扰lncRNA DCST1-AS1表达共同处理可显著减弱干扰lncRNA DCST1-AS1表达对RC细胞增殖及凋亡的作用。

实验结论

本研究发现lncRNA DCST1-AS1在RC细胞中表达水平升高, miR-874-3p的表达水平降低; 本研究提出干扰lncRNA DCST1-AS1表达可能通过靶向上调miR-874-3p的表达从而抑制RC细胞增殖及促进细胞凋亡; 本研究结果可为RC的靶向治疗提供新方向, lncRNA DCST1-AS1可能作为RC治疗的潜在靶点。

展望前景

本研究将继续探究miR-874-3p下游靶基因表达, 并分析

lncRNA DCST1-AS1-miR-874-3p靶mRNA分子轴在RC发生及发展过程中的作用机制; 本研究将进一步采用体内动物实验验证lncRNA DCST1-AS1-miR-874-3p靶mRNA分子轴在RC发病中的作用机制。

4 参考文献

- 1 Dinaux AM, Leijssen LGJ, Bordeianou LG, Kunitake H, Berger DL. Rectal Cancer in Patients Under 50 Years of Age. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1898-1905 [PMID: 28842810 DOI: 10.1007/s11605-017-3525-8]
- 2 Deng Y. Rectal Cancer in Asian vs. Western Countries: Why the Variation in Incidence? *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 64 [PMID: 28948490 DOI: 10.1007/s11864-017-0500-2]
- 3 Li N, Yu J, Luo A, Tang Y, Liu W, Wang S, Liu Y, Song Y, Fang H, Chen B, Qi S, Lu N, Yu Z, Li Y, Liu Z, Jin J. lncRNA and mRNA signatures associated with neoadjuvant chemoradiotherapy downstaging effects in rectal cancer. *J Cell Biochem* 2019; 120: 5207-5217 [PMID: 30320451 DOI: 10.1002/jcb.27796]
- 4 Li J, Zhai DS, Huang Q, Chen HL, Zhang Z, Tan QF. lncRNA DCST1-AS1 accelerates the proliferation, metastasis and autophagy of hepatocellular carcinoma cell by AKT/mTOR signaling pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 6091-6104 [PMID: 31364110 DOI: 10.26355/eurrev_201907_18423]
- 5 Tang L, Chen Y, Tang X, Wei D, Xu X, Yan F. Long Noncoding RNA DCST1-AS1 Promotes Cell Proliferation and Metastasis in Triple-negative Breast Cancer by Forming a Positive Regulatory Loop with miR-873-5p and MYC. *J Cancer* 2020; 11: 311-323 [PMID: 31897227 DOI: 10.7150/jca.33982]
- 6 Yuan RB, Zhang SH, He Y, Zhang XY, Zhang YB. MiR-874-3p is an independent prognostic factor and functions as an anti-oncomir in esophageal squamous cell carcinoma via targeting

- STAT3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 7265-7273 [PMID: 30468470 DOI: 10.26355/eurrev_201811_16261]
- 7 Xia B, Lin M, Dong W, Chen H, Li B, Zhang X, Hou Y, Lou G. Upregulation of miR-874-3p and miR-874-5p inhibits epithelial ovarian cancer malignancy via SIK2. *J Biochem Mol Toxicol* 2018; 32: e22168 [PMID: 30004169 DOI: 10.1002/jbt.22168]
- 8 Que K, Tong Y, Que G, Li L, Lin H, Huang S, Wang R, Tang L. Downregulation of miR-874-3p promotes chemotherapeutic resistance in colorectal cancer via inactivation of the Hippo signaling pathway. *Oncol Rep* 2017; 38: 3376-3386 [PMID: 29039607 DOI: 10.3892/or.2017.6041]
- 9 Wang C, Yuan G, Chen J. Identification of lncRNAs Associated with Prognosis of Rectal Cancer by Comprehensive Bioinformatics Analysis Based on TCGA. *Clin Lab* 2019; 65 [PMID: 31710439 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190133]
- 10 Liu J, Li H, Zheng B, Sun L, Yuan Y, Xing C. Competitive Endogenous RNA (ceRNA) Regulation Network of lncRNA-miRNA-mRNA in Colorectal Carcinogenesis. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1868-1877 [PMID: 30734239 DOI: 10.1007/s10620-019-05506-9]
- 11 Tao F, Xu Y, Yang D, Tian B, Jia Y, Hou J, Dong M. lncRNA NKILA correlates with the malignant status and serves as a tumor-suppressive role in rectal cancer. *J Cell Biochem* 2018; 119: 9809-9816 [PMID: 30171719 DOI: 10.1002/jcb.27300]
- 12 Zhang Z, Wang S, Ji D, Qian W, Wang Q, Li J, Gu J, Peng W, Hu T, Ji B, Zhang Y, Wang S, Sun Y. Construction of a ceRNA network reveals potential lncRNA biomarkers in rectal adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2018; 39: 2101-2113 [PMID: 29512732 DOI: 10.3892/or.2018.6296]
- 13 Qu W, Huang W, Yang F, Ju H, Zhu G. Long noncoding RNA LINC00461 mediates cisplatin resistance of rectal cancer via miR-593-5p/CCND1 axis. *Biomed Pharmacother* 2020; 124: 109740 [PMID: 31972361 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109740]
- 14 Chen J, Wu D, Zhang Y, Yang Y, Duan Y, An Y. lncRNA DCST1-AS1 functions as a competing endogenous RNA to regulate FAIM2 expression by sponging miR-1254 in hepatocellular carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 367-379 [PMID: 30617187 DOI: 10.1042/CS20180814]
- 15 Leong KW, Cheng CW, Wong CM, Ng IO, Kwong YL, Tse E. miR-874-3p is down-regulated in hepatocellular carcinoma and negatively regulates PIN1 expression. *Oncotarget* 2017; 8: 11343-11355 [PMID: 28076852 DOI: 10.18632/oncotarget.14526]
- 16 董一明, 刘丽波, 薛一雪, 刘云会. miR-874-3p靶向结合SDC1抑制胶质瘤血管生成拟态. *解剖科学进展* 2019; 25: 123-126 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2019.02.003]
- 17 Jiang B, Li Z, Zhang W, Wang H, Zhi X, Feng J, Chen Z, Zhu Y, Yang L, Xu H, Xu Z. miR-874 Inhibits cell proliferation, migration and invasion through targeting aquaporin-3 in gastric cancer. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1011-1025 [PMID: 23800944 DOI: 10.1007/s00535-013-0851-9]
- 18 Han J, Liu Z, Wang N, Pan W. MicroRNA-874 inhibits growth, induces apoptosis and reverses chemoresistance in colorectal cancer by targeting X-linked inhibitor of apoptosis protein. *Oncol Rep* 2016; 36: 542-550 [PMID: 27221209 DOI: 10.3892/or.2016.4810]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

培菲康联合肠内营养支持对胃癌术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响

曾旭, 杨上文, 杨红琪, 陈义, 潘群婕

曾旭, 杨上文, 陈义, 潘群婕, 丽水市中心医院重症医学科 浙江省丽水市 32300

杨红琪, 湖州市中心医院营养科 浙江省丽水市 313000

曾旭, 主治医师, 研究方向为急危重症及重症营养.

作者贡献分布: 曾旭负责研究的设计及论文的写作; 杨上文与杨红琪负责病例的收集和随访; 陈义与潘群婕负责数据的统计分析.

通讯作者: 曾旭, 主治医师, 32300, 浙江省丽水市括苍路289号, 丽水市中心医院急诊医学科. zhou310057655@163.com

收稿日期: 2020-03-27

修回日期: 2020-05-17

接受日期: 2020-05-22

在线出版日期: 2020-06-08

Effect of bifid triple viable combined with enteral nutrition support on gastrointestinal function and nutritional indexes in patients with gastric cancer after operation

Xu Zeng, Shang-Wen Yang, Hong-Qi Yang, Yi Chen, Qun-Jie Pan

Xu Zeng, Shang-Wen Yang, Yi Chen, Qun-Jie Pan, Department of Intensive Medicine, Lishui Central Hospital, Lishui 32300, Zhejiang Province, China

Hong-Qi Yang, Department of Nutrition, Huzhou Central Hospital, Lishui 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xu Zeng, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Lishui Central Hospital, No. 289, Kuocang Road, Lishui 32300, Zhejiang Province, China. zhou310057655@163.com

Received: 2020-03-27

Revised: 2020-05-17

Accepted: 2020-05-22

Published online: 2020-06-08

Abstract BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is more common in middle-aged and elderly people. In recent years, the incidence of GC has gradually increased. Radical surgery is the first choice for the treatment of early GC. It has been reported that some patients are prone to having gastrointestinal abnormalities after surgery, which affects gastrointestinal function and nutritional status. Enteral nutrition support is an important part of modern comprehensive treatment. *Bifidobacterium* is an intestinal probiotic that can improve intestinal barrier function and maintain human health. This study for the first time applied bifid triple viable combined with enteral nutrition to patients after GC surgery to explore its impact on gastrointestinal function and nutritional indexes.

AIM

To explore the effect of bifid triple viable combined with enteral nutrition support on gastrointestinal function and nutrition indexes in patients with GC after operation.

METHODS

From September 2017 to September 2019, 107 patients with GC treated at our hospital were selected and divided into a control group ($n = 53$) and a study group ($n = 54$) using the random number table method. Both groups underwent a partial gastrectomy. The control group was given enteral nutrition support, and the study group was given bifid triple viable combined with enteral nutrition support. Gastrointestinal function recovery, improvement in quality of life, incidence of adverse reactions, nutritional indexes [pre-albumin (PAB), transferrin (TFN), and albumin (ALB)], intestinal barrier function [diamine oxidase (DAO), endotoxin lipopolysaccharide (LPS), and D-lactic acid], and

intestinal flora before and after treatment were compared between the two groups.

RESULTS

The times to bowel sound recovery, first defecation, first exhaust, and first meal in the study group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum PAB, TFN, and ALB in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, and digestive *Streptococcus* were higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$); plasma DAO, D-lactic acid, and LPS in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the improvement rate of quality of life in the study group (70.37%) was significantly higher than that in the control group (50.94%; $P < 0.05$); but the incidence of adverse reactions in the study group (9.26%) was not significantly different from that of the control group (11.32%; $P > 0.05$).

CONCLUSION

The use of bifid triple viable combined with enteral nutrition support can significantly improve the intestinal flora and intestinal barrier function in patients with GC after surgery, promote the recovery of gastrointestinal function, and improve the nutritional status and quality of life of patients, with good safety.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Bifid triple viable; Enteral nutrition support; Gastrointestinal function; Quality of life; Intestinal barrier function

Citation: Zeng X, Yang SW, Yang HQ, Chen Y, Pan Q. Effect of bifid triple viable combined with enteral nutrition support on gastrointestinal function and nutritional indexes in patients with gastric cancer after operation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(11): 410-416

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/410.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.410>

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)多见于中老年群体,近年来GC发生率呈逐渐升高趋势。GC根治术是治疗早期GC的首选方案,有报道指出部分患者术后易出现消化道异常,影响胃肠功能及营养状况同时。肠内营养支持为现代外科综合治疗的重要组成部分,培菲康为肠道益生菌,能够改善肠道屏障功能,维持人体健康。本研究首次将培菲康联合肠内营养应用于GC术后患者,探究其对患者胃肠功能及营养评估指标的影响。

目的

探究培菲康联合肠内营养支持对GC术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响。

方法

选取2017-09/2019-09我院107例GC患者,随机数字表法分为对照组($n = 53$)和研究组($n = 54$)。两组均行胃部分切除术,对照组给予肠内营养支持,研究组给予培菲康联合肠内营养支持。比较两组胃肠功能恢复情况,生活质量提高率,不良反应发生率,治疗前后营养评估指标[前白蛋白(pre-albumin, PAB),转铁蛋白(transferrin, TFN),白蛋白(albumin, ALB)],肠屏障功能[二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO),内毒素脂多糖(endotoxin lipopolysaccharide, LPS),D-乳酸]及肠道菌群。

结果

研究组肠鸣音恢复,首次排便,首次排气,首次进食等时间均短于对照($P < 0.05$);研究组治疗后血清PAB, TFN, ALB水平高于对照组($P < 0.05$);研究组治疗后肠球菌,双歧杆菌,消化链球菌水平高于对照组($P < 0.05$);研究组治疗后血浆DAO, D-乳酸, LPS低于对照组($P < 0.05$);研究组生活质量提高率(70.37%)高于对照组(50.94%, $P < 0.05$);研究组不良反应发生率(9.26%)与对照组(11.32%)无显著差异($P > 0.05$)。

结论

采用培菲康联合肠内营养支持能显著改善GC术后患者肠道菌群水平及肠屏障功能,促进胃肠功能恢复,改善机体营养状况,提高患者生活质量,且具有一定安全性。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 培菲康; 肠内营养支持; 胃肠功能; 生活质量

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)根治术后易出现消化道异常等不适反应,影响胃肠道功能和患者的营养状态,不利于患者的康复;本研究首次将培菲康联合肠内营养支持应用于GC术后患者,观察其对患者胃肠功能及营养评估指标的影响。

文献来源: 曾旭, 杨上文, 杨红琪, 陈义, 潘群婕. 培菲康联合肠内营养支持对胃癌术后患者胃肠功能及营养评估指标的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28(11): 410-416

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/410.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.410>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是我国发病率最高的恶性肿瘤,

多见于中老年群体, 受饮食结构改变, 工作压力增大以及幽门螺杆菌感染等因素影响, 近年来GC发生率呈逐渐升高趋势。但随着医疗技术水平的提高, 越来越多的GC患者得以在发病早期被检出^[1,2]。GC根治术是治疗早期GC的首选方案, 可有效切除病灶组织, 但有报道显示部分患者术后易出现消化道异常, 影响胃肠功能及营养状况同时, 降低患者生活质量^[3,4]。目前, 营养支持特别是肠内营养支持作为现代外科综合治疗的重大进展, 在改善营养状况, 保障手术效果等方面起着重要作用^[5,6]。有研究指出, 培菲康作为肠道益生菌, 可通过产生过氧化氢, 有机酸, 细菌素等物质抑制致病菌生长, 改善肠道屏障功能, 维持人体健康^[7,8]。鉴于此, 本研究首次将培菲康联合肠内营养支持应用于GC术后患者, 旨在探究其对患者胃肠功能及营养评估指标的影响。报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-09/2019-09我院107例GC患者, 随机数字表法分为对照组($n = 53$)和研究组($n = 54$)。对比两组体质量, 临床分期, 年龄, 美国麻醉医师协会分级^[9], 性别, 病灶部位, 均无显著差异($P > 0.05$, 表1)。

1.1.1 纳入标准: (1)符合GC诊断标准^[10], 并经术后病理诊断确诊; (2)临床分期 I - II 期; (3)均择期行胃部分切除术; (4)术前无营养不良; (5)无其他消化系统疾病; (6)患者及家属知晓本研究, 已签署同意书。

1.1.2 排除标准: (1)合并其他恶性肿瘤或病灶发生远处转移者; (2)血液系统疾病患者; (3)精神疾病患者; (4)糖尿病患者; (5)严重心脑血管疾病患者; (6)对本研究药物过敏者; (7)肝肾功能严重障碍者。

1.2 方法 两组胃部分切除术均由同一组医生完成, 术后对照组给予肠内营养支持: 术后24 h内血流动力学稳定后, 所有患者均通过术中置入的鼻肠管进行肠内营养支持, 具体方法: 术后第1、2天, 注入0.9%氯化钠溶液100 mL, 术后第2天开始给予肠内营养乳剂(商品名: 瑞素, 费森尤斯卡比华瑞制药有限公司, 国药准字H20020588, 规格: 500 mL/瓶), 速度为40-80 mL/h, 连续使用7 d, 逐渐过渡使用半流质饮食。研究组给予培菲康(上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字S10970105)联合肠内营养支持, 肠内营养支持方法同对照组, 培菲康加入肠内营养乳剂, 0.42-0.84 g/次, 2次/d, 持续用药7 d。

1.3 观察指标 (1)两组胃肠功能恢复情况, 包括肠鸣音恢复时间, 首次排便时间, 首次排气时间, 首次进食时间; (2)两组治疗前、治疗后营养评估指标, 包括血清前白蛋白(pre-albumin, PAB), 转铁蛋白(transferrin, TFN), 白蛋白(albumin, ALB), 采集患者静脉血3 mL, 以3000 r/min

转速、8 cm半径离心处理10 min, 取血清, 采用溴甲酚绿法检测上述指标水平, 试剂盒均购自上海复星长征医学科学有限公司; (3)两组治疗前、治疗后肠道菌群, 包括肠球菌、双歧杆菌、消化链球菌, 取患者新鲜大便1 g于离心管中, 采用5 mL蒸馏水稀释后摇匀, 将细菌浓度稀释至 10^{-8} 倍进行接种培养, 培养约48 h后观察培养基上菌群数量与分布情况; (4)两组治疗前、治疗后肠屏障功能, 包括血浆二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO), 内毒素脂多糖(endotoxin lipopolysaccharide, LPS)、D-乳酸, 采集血液标本, 抗凝处理后以3500 r/min转速离心处理5 min, 取血浆, 以酶学分光光度法检测上述指标水平, 试剂盒购自南京建成生物工程研究所; (5)两组生活质量提高率, 治疗后1 mo, 根据KPS评分变化情况评估^[11]: KPS评分增加10分以上为提高, 减少10分以上为下降, 增加或减少10分及以下为稳定, 提高率=提高例数/总例数 $\times 100\%$; (6)两组不良反应发生率, 包括恶心、腹胀、腹痛、腹泻。

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计量资料以(mean $\pm$ SD)表示、 t 检验, 计数资料以 n (%)表示、 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胃肠功能 研究组肠鸣音恢复时间、首次排便时间、首次排气时间、首次进食时间均较对照组短($P < 0.05$, 表2)。

2.2 两组营养评估指标 治疗前两组血清PAB、TFN、ALB水平比较, 无显著差异($P > 0.05$), 治疗后研究组血清PAB、TFN、ALB水平较对照组高($P < 0.05$, 表3)。

2.3 两组肠道菌群 治疗前两组肠球菌、双歧杆菌、消化链球菌水平比较, 无显著差异($P > 0.05$), 治疗后研究组肠球菌、双歧杆菌、消化链球菌水平较对照组高($P < 0.05$, 表4)。

2.4 两组肠屏障功能 治疗前两组血浆DAO、D-乳酸、LPS比较, 无显著差异($P > 0.05$), 治疗后研究组血浆DAO、D-乳酸、LPS较对照组低($P < 0.05$, 表5)。

2.5 两组生活质量提高率 研究组生活质量提高率(70.37%)较对照组(50.94%)高($P < 0.05$, 表6)。

2.6 两组不良反应 研究组治疗期间发生2例恶心, 2例腹胀, 1例腹泻; 对照组治疗期间发生2例恶心, 2例腹胀, 1例腹痛, 1例腹泻。研究组不良反应发生率9.26% (5/54)与对照组11.32% (6/53)比较, 无显著差异($\chi^2 = 0.123$, $P = 0.726$)。

3 讨论

GC是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 恶性程度较高, 研

表 1 两组一般资料对比

项目	研究组(<i>n</i> = 54)	对照组(<i>n</i> = 53)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> 值
性别(女/男)	19/35	17/36	0.116	0.734
年龄(岁)	45–68 (56.47 ± 5.73)	43–70 (55.69 ± 6.34)	0.668	0.506
体质量(kg)	46–77 (62.29 ± 7.35)	48–76 (63.51 ± 6.24)	0.925	0.57
临床分期(例)				
I 期	16 (29.63)	18 (33.96)	0.232	0.630
II 期	38 (70.37)	35 (66.04)		
病灶部位(例)				
胃窦	18 (33.33)	15 (28.30)	0.505	0.777
胃底	16 (29.63)	15 (28.30)		
胃体	20 (37.04)	23 (43.40)		
ASA分级(例)				
I 级	20 (37.04)	23 (43.40)	0.450	0.502
II 级	34 (62.96)	30 (56.60)		

ASA: 美国麻醉医师协会分级.

表 2 两组胃肠功能(mean ± SD, h)

组别	<i>n</i>	肠鸣音恢复时间	首次排便时间	首次排气时间	首次进食时间
研究组	54	24.93 ± 6.75	40.82 ± 10.81	31.40 ± 8.47	49.73 ± 11.33
对照组	53	30.69 ± 9.44	49.22 ± 12.52	40.51 ± 10.68	56.85 ± 12.05
<i>t</i>		3.656	3.717	4.894	3.149
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.002

表 3 两组营养评估指标(mean ± SD)

组别	<i>n</i>	TFN (mg/L)		PAB (mg/L)		ALB (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	54	108.55 ± 20.37	157.22 ± 21.05	221.26 ± 24.36	321.55 ± 40.83	30.87 ± 8.25	37.26 ± 10.05
对照组	53	110.07 ± 18.46	133.34 ± 20.97	225.18 ± 20.69	289.93 ± 38.74	29.96 ± 9.64	33.18 ± 6.87
<i>t</i>		0.404	5.878	0.896	4.108	0.525	2.447
<i>P</i> 值		0.687	<0.001	0.372	<0.001	0.601	0.016

表 4 两组肠道菌群(mean ± SD, LogN/g)

组别	<i>n</i>	肠球菌		双歧杆菌		消化链球菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	54	7.96 ± 0.81	9.15 ± 0.74	7.85 ± 0.74	9.84 ± 0.63	7.15 ± 0.56	8.61 ± 0.43
对照组	53	8.02 ± 0.75	8.52 ± 0.66	7.92 ± 0.63	8.11 ± 0.82	7.23 ± 0.48	8.12 ± 0.41
<i>t</i>		0.397	4.645	0.526	12.252	0.793	6.031
<i>P</i> 值		0.692	<0.001	0.600	<0.001	0.430	<0.001

究指出, 早期发现并行手术切除, 是延长患者生存期的关键^[12,13]. 手术切除治疗早期GC的疗效已得到临床大量

研究证实, 但手术创伤性大, 导致患者术后胃肠功能发生明显障碍, 易产生营养不良、免疫功能降低等症状,

表 5 两组肠屏障功能(mean ± SD)

组别	n	DAO (mg/L)		LPS (EU/mL)		D-乳酸(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	54	4.44 ± 0.89	1.26 ± 0.38	0.51 ± 0.10	0.78 ± 0.11	12.74 ± 3.25	6.11 ± 1.06
对照组	53	4.53 ± 0.82	2.03 ± 0.34	0.48 ± 0.11	1.33 ± 0.19	11.86 ± 2.57	9.51 ± 2.08
t		0.544	11.039	1.477	18.367	1.552	10.682
P值		0.588	<0.001	0.143	<0.001	0.124	<0.001

表 6 两组生活质量提高率, n (%)

组别	n	提高	稳定	下降
研究组	54	38 (70.37)	15 (27.78)	1 (1.85)
对照组	53	27 (50.94)	18 (33.96)	8 (15.09)
χ ²		4.234	0.480	4.491
P值		0.040	0.489	0.034

且术后还伴有随肠黏膜通透性增高和肠道菌群紊乱等,均不利于患者预后改善^[14,15]。

目前,肠内营养支持广泛应用于胃肠道疾病患者术后,肠内营养乳剂含有蛋白质、脂肪、碳水化合物、膳食纤维以及各种维生素与矿物质,通过术中置入的鼻肠管缓慢注入,能直接经肠吸收以及利用,操作方便、安全,可满足患者术后各种营养物质及能量需求,有助于维持肠黏膜结构以及屏障功能完整性,改善患者免疫功能^[16,17]。何天柱等^[18]研究指出,肠内营养支持更符合机体生理状态,并发症少,安全可靠,是目前大多数学者公认胃肠道手术患者首选营养支持方法。但也有学者认为,单纯应用肠内营养支持并不能达到预期治疗效果^[19]。刘晓红^[20]开展的一项针对117例妇科肿瘤根治术后胃肠功能紊乱患者的研究发现,术后给予培菲康治疗,患者首次进食、首次排气排便等时间均明显缩短,更有利于促进患者术后胃肠功能恢复,提升临床治疗效果。迪米拉·阿里根等^[21]研究也指出,对于接受XELOX方案治疗的结直肠癌患者术后加用双歧杆菌三联活菌(培菲康)辅助治疗,有助于增强抗肿瘤免疫应答,减少毒性不良反应的发生。基于此,本研究首次将培菲康与肠内营养支持联合应用于GC术后患者,结果发现,研究组肠鸣音恢复、首次排便、首次排气、首次进食等时间均短于对照组,且研究组治疗后血清PAB、TFN、ALB等营养评估指标均明显高于对照组,与上述研究结果相近,充分证明培菲康联合肠内营养支持能有效促进GC患者术后恢复,提高机体营养状况。培菲康是一种复方制剂,主要由长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌活菌组成,辅料为脱脂奶粉、麦芽糊精、

蔗果低聚糖,进入胃肠道后可直接补充正常生理性细菌,调节肠道菌群平衡,且能发挥抑制肠道中对人体具有潜在危害菌类及病原菌增殖的作用,目前广泛应用于肠道菌群失调引起的腹泻和腹胀^[22,23]。相关研究指出,在正常机体肠道优势菌群和机体免疫系统处于动态的平衡状态,但GC患者术后存在胃肠功能障碍,致使有害细菌将大量增殖,破坏肠道免疫屏障,进而引发机体肠道免疫反应,严重影响患者的预后^[24,25]。因此,培菲康联合肠内营养支持在充分补充患者所需营养成分基础上,可进一步补充胃肠道内有益菌含量,改善并维持肠道菌群平衡,促进胃肠道功能修复,有助于改善患者预后^[26]。本研究还发现,研究组治疗后肠球菌、双歧杆菌、消化链球菌水平高于对照组,与上述分析相符,是本研究治疗方案的主要治疗机制之一。

蔗果低聚糖是蔗果三糖、蔗果四糖和蔗果五糖等的混合物,具有促进肠道有益菌增殖的作用,减少和抑制肠内腐败物质的产生,抑制有害细菌的生长,调节肠道内平衡,同时能调节血脂、免疫功能,促进肠屏障功能修复^[27,28]。本研究发现,研究组治疗后血浆DAO、D-乳酸、LPS等肠屏障功能指标均低于对照组,肠屏障功能明显改善。此外,培菲康与肠内营养支持联合应用能显著提高GC患者术后生活质量改善情况,且未增加治疗不良反应发生率,是一种安全、有效的治疗方案,在促进患者回归正常生活方面具重要价值。

综上所述,GC患者行胃部分切除术治疗后给予培菲康联合肠内营养支持,能显著改善术后肠屏障功能,纠正肠道菌群平衡,从而促进胃肠功能恢复,增强机体营养状况,改善患者生活质量,且具有一定安全性,值得

临床推广应用. 但本研究仍存在一定不足之处, 如随访时间较短, 未明确研究方案的远期疗效, 有待日后进一步深入探究.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)多见于中老年群体, 近年来GC发生率呈逐渐升高趋势. GC根治术是治疗早期GC的首选方案, 有报道指出部分患者术后易出现消化道异常, 影响胃肠功能及营养状况同时. 肠内营养支持为现代外科综合治疗的重要组成部分, 培菲康为肠道益生菌, 能够改善肠道屏障功能, 维持人体健康.

实验动机

本研究首次将培菲康联合肠内营养应用于GC术后患者, 探究其对患者胃肠功能及营养评估指标的影响, 从而对GC术后患者的营养支持提供更多参考方案.

实验目标

本篇论文探究培菲康联合肠内营养支持能否改善GC术后患者的胃肠功能及营养评估指标.

实验方法

将选取的GC患者随机分为对照组和研究组. 对照组给予肠内营养支持, 研究组给予培菲康联合肠内营养支持. 比较两组胃肠功能恢复情况、生活质量提高率、不良反应发生率、治疗前后营养评估等指标的变化.

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 研究组肠鸣音恢复、首次排便、首次排气、首次进食等时间均短于对照组; 研究组治疗后血清前白蛋白, 转铁蛋白, 白蛋白水平高于对照组; 研究组治疗后肠球菌、双歧杆菌、消化链球菌水平高于对照组; 研究组治疗后血浆二胺氧化酶, 内毒素脂多糖, D-乳酸低于对照组; 研究组生活质量提高率(70.37%)高于对照组; 研究组不良反应发生率(9.26%)与对照组(11.32%)无显著差异. 建议对GC术后营养状态差的患者应用含培菲康的肠内营养方案.

实验结论

本研究首次将培菲康联合肠内营养支持应用于GC术后患者, 发现该方案可以改善患者的胃肠功能及营养评估指标, 具有一定的安全性.

展望前景

本研究为回顾性研究, 存在随访时间较短, 未明确研究

方案的远期疗效的不足, 日后将进行前瞻性多中心大样本的随机对照研究进行进一步的验证, 并对随访患者进行远期的随访.

4 参考文献

- Liu Y, Bi T, Dai W, Wang G, Qian L, Shen G, Gao Q. Lupeol enhances inhibitory effect of 5-fluorouracil on human gastric carcinoma cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2016; 389: 477-484 [PMID: 26892272 DOI: 10.1007/s00210-016-1221-y]
- 翟宇淼, 李修岭, 李晓芳, 张梦婷, 邵宇, 李毅, 晁帅恒. 内镜黏膜下剥离术与外科手术治疗早期胃癌对比研究. *中华实用诊断与治疗杂志* 2019; 33: 378-380 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2019.04.020]
- 叶民峰, 陶锋, 陶克龙, 周秋利, 徐关根, 张宇, 王伟. 加速康复外科在老年人胃癌手术中的应用效果及对炎症、营养指标的影响研究. *中国基层医药* 2019; 26: 2243-2247 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019.18.016]
- 何丹, 王传喆, 张展, 黄枫, 陈娇娇, 李柏. 穴位低频电刺激对胃癌根治术患者胃肠蠕动功能的影响. *针刺研究* 2020; 45: 51-56 [DOI: 10.1002/fsh.10394]
- 王玉梅, 刘博, 周少英, 颜廷启, 孙江江, 孔维, 张莉. 十全大补汤辅助肠内营养支持治疗胃癌术后患者的临床研究. *现代中西医结合杂志* 2019; 28: 2309-2312, 2327 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.21.007]
- 王慧平, 庄嘉雨, 张瑞霞. 纽曼系统护理模式结合早期肠内营养疗法对胃癌术后患者胃肠功能的影响. *中国肿瘤临床与康复* 2019; 26: 865-868 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2019.07.27]
- 谭婷婷, 马丽, 朱超, 廖伟, 郝英杰. 双歧杆菌辅助治疗胃癌对于肠道菌群及血清促肾上腺皮质激素表达的影响. *中国微生态学杂志* 2016; 28: 1052-1055 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201609014]
- Pang XE. Application of enteric Bifid Triple Viable Capsules combined with early enteral nutrition on massive hemispheric infarction. *Chin J Microecol* 2016; 28: 700-703 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201606018]
- Mupparapu M, Singer SR. Editorial: The American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system and its utilization for dental patient evaluation. *Quintessence Int* 2018; 49: 255-256 [PMID: 29532816 DOI: 10.3290/j.qi.a40053]
- De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, Donini A, Fumagalli U, Mazzei MA, Pacelli F, Tomezzoli A, Berselli M, Catalano F, Di Leo A, Framarini M, Giacomuzzi S, Graziosi L, Marchet A, Marini M, Milandri C, Mura G, Orsenigo E, Quagliuolo V, Rausei S, Ricci R, Rosa F, Roviello G, Sansonetti A, Sgroi G, Tiberio GA, Verlato G, Vindigni C, Rosati R, Roviello F. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer* 2017; 20: 20-30 [PMID: 27255288 DOI: 10.1007/s10120-016-0615-3]
- 马恰怡, 王磊, 夏庆华, 朱立峰. 上海市长宁区老年肿瘤患者中医体质与生存质量相关性研究. *国际中医中药杂志* 2018; 40: 9-13 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2018.01.003]
- Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT, Tang L, Xin YF, Jin J, Zhang YJ, Yuan XL, Liu TS, Li GX, Wu Q, Xu HM, Ji JF, Li YF, Wang X, Yu S, Liu H, Guan WL, Xu RH. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)* 2019; 39: 10 [PMID: 30885279 DOI: 10.1186/s40880-019-0349-9]
- 杨昌东, 石彦, 谢绍辉, 龙渡, 陈军, 赵永亮, 钱锋, 郝迎学, 唐波, 余佩武. 达芬奇机器人手术系统胃癌根治性全胃切除术后并发症及危险因素分析. *中华消化外科杂志* 2019; 18: 864-872 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.09.011]

- 14 曹明争, 黄倩, 张杰, 孙钦立, 尹桂华. 超声波药物透入对胃癌患者术后胃肠道功能恢复的影响. 中国现代医药杂志 2018; 20: 58-60 [DOI: 10.1080/00396338.2018.1518370]
- 15 杨斯迪, 冯红娟, 凤雷. 预知护理干预对胃癌患者术后效果及肠道功能的影响. 中国肿瘤临床与康复 2018; 25: 861-864 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2018.07.27]
- 16 林泽晨. 胃癌围手术期肠内营养支持治疗的研究进展. 浙江医学 2019; 41: 1452-1455 [DOI: 10.1080/0142159X.2019.1593953]
- 17 廖眷月, 张红波, 闫非, 靳晶. 益生菌预防老年消化道术后肠内营养相关性腹泻临床护理研究. 国际老年医学杂志 2018; 39: 130-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2018.03.009]
- 18 何天柱, 胡抢, 张璐, 孙元水. 胃癌根治性全胃切除术后两种消化道重建方式对患者生活质量及免疫营养状况的影响. 中华临床营养杂志 2019; 27: 167-172 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2019.03.008]
- 19 王瑾, 陈烨文, 徐珊, 朱飞叶. 四君子汤联合肠内营养支持对胃癌术后生长激素、肿瘤标志物及免疫功能的影响. 中药材 2017; 40: 967-969 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.04.049]
- 20 刘晓红. 培菲康与乳酶生治疗妇科肿瘤术后胃肠功能紊乱对促进患者胃肠恢复的效果比较. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 59-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.01.017]
- 21 迪米拉·阿里根, 帕尔哈提·阿布都热衣木, 张丽博. 双歧杆菌三联活菌辅助XELOX方案对结直肠癌术后抗肿瘤免疫应答和肿瘤标志物的影响. 中国临床研究 2019; 32: 516-519 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.04.020]
- 22 Ge X, Ding C, Gong J, Tian H, Wei Y, Chen Q, Gu L, Li N. [Short-term efficacy on fecal microbiota transplantation combined with soluble dietary fiber and probiotics in the treatment of slow transit constipation]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2016; 19: 1355-1359 [PMID: 28000190]
- 23 郑家雷, 莫缓缓, 杨杨, 苏方, 方向, 孙国平. 双歧杆菌联合化疗对胃癌患者肠道菌群及临床症状的影响. 实用医学杂志 2019; 35: 2133-2137 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.13.023]
- 24 袁媛, 侯芳, 谢秀华, 董正惠. 加速康复理念干预对老年胃癌根治患者术后胃肠功能恢复及预后的影响. 癌症进展 2019; 17: 1481-1484
- 25 贺晓兰, 马辰莺, 徐晓婷. 肠道菌群在恶性肿瘤治疗中的研究进展. 中华放射医学与防护杂志 2019; 39: 476-480 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.06.014]
- 26 康凯, 孙善明, 陈效华, 曲红梅, 田强, 宗蕾, 朱玲. 培菲康联合柴芍承气汤对早期肠内营养支持重症急性胰腺炎疗效的影响. 临床内科杂志 2015; 32: 39-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2015.01.011]
- 27 张成楠, 李秀婷. 功能性低聚糖作用于肠道菌群抑制肥胖的研究进展. 中国食品学报 2019; 19: 277-283 [DOI: 10.16429/j.1009-7848.2019.12.034]
- 28 郭玢. 基于HPLC-ELSD法下测定婴幼儿保健品中低聚果糖的含量. 中国高新区 2018; (1): 42

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展

侯钦, 林纯洁, 吴灵飞

侯钦, 林纯洁, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

侯钦, 主要从事消化系统肿瘤的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由侯钦与林纯洁共同完成; 吴灵飞审核.

基金项目: 教育部广东省高水平大学重点学科建设“感染性疾病研究与防治”项目, No. 粤财教[2015]286号.

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 1808435253@qq.com

收稿日期: 2020-03-03

修回日期: 2020-04-17

接受日期: 2020-04-27

在线出版日期: 2020-06-08

Role of circular RNAs in digestive system malignancies

Qin Hou, Jie-Chun Lin, Ling-Fei Wu

Qin Hou, Jie-Chun Lin, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Top-tier University Development Scheme for Research and Control of Infectious Diseases of Ministry of Education and Guangdong Government, No. yue caijiao [2015]286.

Corresponding author: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, No. 69, Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq.com

Received: 2020-03-03

Revised: 2020-04-17

Accepted: 2020-04-27

Published online: 2020-06-08

Abstract

Gastrointestinal malignancies have very high morbidity

and mortality worldwide, seriously endangering human life and health. However, there are still many challenges in their early diagnosis and effective treatment. Circular RNAs (circRNAs) are a new class of endogenous long non-coding RNAs characterized by covalently closed loops. Because they do not have a 5' cap structure and a 3' poly(A) tail, circRNAs have higher stability, abundance, and evolutionary conservation than linear RNAs. CircRNAs are expressed in a tissue- or developmental stage-specific manner. These features produce various potential biological functions of circRNAs, such as acting as sponges of microRNAs (miRNAs; circRNAs bind to miRNAs to eliminate the inhibitory effect of miRNAs on their target genes and play a role of competing endogenous RNAs) or forming RNA protein complexes through RNA binding proteins, participating in the regulation of protein functions. In recent years, more and more studies have shown that circRNAs play a vital role in the occurrence and development of digestive system tumors. At the same time, their enormous potential as a biomarker and therapeutic target is also evolving. In this review, we summarize the latest research progress of circRNAs in digestive system malignancies.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circular RNAs; Competing endogenous RNA; Digestive system malignancies; Biomarker

Citation: Hou Q, Lin JC, Wu LF. Role of circular RNAs in digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(11): 417-427
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/417.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.417>

摘要

消化系统恶性肿瘤在全球范围内具有极高的发病率及致死率, 严重危害了人类的生命健康, 然而在

早期诊断以及有效治疗上仍面临诸多挑战. 环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)是一类以共价键形成闭合环状结构的长链非编码RNA. 由于环状RNAs不具有5'帽结构和3' poly A尾巴, 因此与线性RNA相比, 环状RNAs具有更高的稳定性、丰富性和进化保守性. 其表达还具有组织特异性和时序特异性. 这些特征赋予circRNAs多种潜在的生物学功能, 例如作为微小RNA (microRNA, miRNA)海绵, 通过结合miRNAs进而解除miRNAs对其靶基因的抑制, 发挥竞争性内源RNA功能; 或通过RNA结合蛋白形成RNA蛋白复合物, 参与蛋白功能的调控. 近年来, 越来越多的研究表明, circRNAs在消化系恶性肿瘤的发生和发展中发挥重要作用, 未来有望成为肿瘤诊断的分子标志物或药物治疗的潜在靶点. 本文就circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展作一简述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 环状RNAs; 竞争性内源RNA; 消化系恶性肿瘤; 生物标志物

核心提要: 本文就环状RNAs (circular RNAs, circRNAs)在消化系恶性肿瘤中的研究进展作一综述. circRNAs通过一系列复杂的机制参与多种消化系恶性肿瘤发生、进展、远处转移及化疗耐药的调控, 有可能成为肿瘤防治的新型靶标.

文献来源: 侯钦, 林洁纯, 吴灵飞. circRNAs在消化系恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 417-427

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/417.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.417>

0 引言

近年, 环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)在消化系恶性肿瘤中的作用受到广泛关注. 有证据显示, circRNAs参与了细胞多种生命活动, 并与肿瘤的发生与进展密切相关, 本文结合国内外最新报道, 对circRNAs在消化系恶性肿瘤中的表达及作用作一综述.

1 circRNAs的产生

1976年, Sanger等^[1]利用电子显微镜、超速离心、热变性等方法, 首先在植物感染的病毒颗粒中观察到了共价闭合环状RNA分子, 并将其命名为环状RNA. 它是一类新型的非编码长链RNA, 由前体mRNA剪切而成, 既无5'端帽子又无3'端poly A尾巴的闭合环状结构, 广泛存在于多种真核生物体内, 主要位于细胞质或储存于外泌体中, 不受RNA外切酶影响, 表达稳定且不易降解. 大多数circRNAs是由外显子环化而成, 也有部分circRNAs是

由内含子环化而成的套索结构. Chen等^[2]提出circRNAs是由真核生物中数千种基因的前体mRNA反向剪接产生的. 根据其前体mRNA的不同, circRNAs可大致分为四类: 全外显子型的ecRNA (exonic circRNA)^[3]、套索内含子从前体mRNA切除形成的ciRNA(intronic circRNA)^[4]、内含子保留的转录本反向剪切后形成的EIciRNA(exon-intron circRNA)^[5]以及由病毒RNA基因组、tRNA、rRNA、snRNA等环化产生或人工合成的circRNAs. 其中, ecRNA数量最多. 2013年Jeck等^[6]提出了两种被学术界广泛接受的circRNA环化模型. 第一种是套索驱动环化模型, 它是由一个外显子3'端的剪接供体和另一个外显子的5'端剪接受体共价结合, 形成含外显子的套索结构, 再切除内含子而形成circRNA^[7]. 如果保留了外显子之间的内含子, 则更可能形成EIciRNA. 第二种是内含子配对驱动环化模型, 它认为其合成是通过环化外显子相邻的两侧内含子的反向互补序列进行碱基配对而形成环状结构, 再剪掉内含子, 最终形成circRNA. 而ciRNA由内含子独立环化而来, 其结构的形成依赖于靠近5'剪接位点的富含7个核苷酸GU的元件和靠近分支点的富含11个核苷酸C的元件^[4]. 在反向剪接过程中, 富含GU的元件和富含C的元件首先结合在一起形成环形结构, 然后通过剪接体将该区域的外显子和内含子切除.

由于circRNAs是由RNA聚合酶II转录, 由剪接体产生, 并且与经典剪接竞争, 因此通过调节顺式剪接因子或改变RNA聚合酶II转录动力学可以改变剪接效率^[8]. 下调剪接调节因子(如SR蛋白SF2)或核心剪接体元件(如snRNP-U1-70K、snRNP-U1-C、Prp8、Slu7、CDC40), 可将产物从线性变成circRNAs^[9,10]. CircRNAs没有自由末端, 因此并不是通用经典的RNA降解途径. 理论上, circRNAs降解可能由核酸内切酶启动, 随后联合外切和内切. MiRNA介导的circRNAs降解是目前研究较为充分的circRNAs降解途径. 如miR-671与Cdr1as上有一段序列互补, 可触发miRNA介导的Ago2剪切, 将环状Cdr1as变为线性RNA, 导致其稳定性降低而降解^[11]. 最近的一项研究指出, m6A修饰亦可促进核酸内切酶的募集并参与circRNAs的降解^[12]. 除此之外, 胞吐作用亦可促进circRNAs从细胞中清除^[13]. 鉴于越来越多的证据表明circRNAs是功能分子, 它的降解、胞外运输机制势必成为未来研究的重点.

2 circRNAs的结构和功能

circRNAs的结构为环状, 它比线性结构的RNA更耐受核酸外切酶降解, 且在胞内的半衰期超过48 h, 因此能在复杂的细胞内外环境中稳定存在. 研究发现, 许多

circRNAs可稳定存在于唾液和血清外泌体中, 这为临床检测提供了方便^[14]. circRNAs数量繁多, 分布广泛, 其总数可达线性mRNA的10倍, 其中大部分circRNAs在细胞进化过程中表现出很强的保守性. 同时circRNAs还具有组织、时序特异性和疾病特异性等特点^[6,15], 使其有可能成为新的临床诊断和预后判断的分子靶标, 为疾病的研究提供理论依据.

目前, circRNAs的作用机制包括充当miRNA海绵^[16]、与RNA结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs)相互作用^[17]、翻译蛋白质^[18]、调节转录或剪接^[2,19]以及表观遗传学改变^[20]等. 目前研究最多的是circRNAs作为miRNAs功能的调节因子. 研究表明某些circRNAs含有许多miRNAs结合位点, 可通过选择性吸附而调节miRNAs水平和/或活性^[21]. 另外, 由于circRNAs能长时间存在且与RBPs结合, 可充当这些因子的诱饵或转运子. 在某些情况下, circRNAs和宿主基因蛋白还可直接或间接地进行交互作用^[22]. 此外, 还有circRNAs可被翻译的研究报道^[23-25]. 有趣的是, 可翻译的circRNAs趋向于使用与宿主基因同样的起始密码子, 并有一个进化保守的终止密码子, 这是环形开放阅读框架所独有的. Pamudurti等^[24]还发现某些可翻译的circRNAs具有内部核糖体进入位点, 能够在体内和体外以不依赖帽的方式翻译. 据报道, 一些circRNAs可通过与RNA聚合酶II复合体结合并翻译相关蛋白来调节基因转录^[2], 也参与选择性剪接的调控^[19]. 近年研究还发现, circRNAs不仅在多种组织生理过程中发挥作用, 如影响胰岛素分泌^[26]及组织发育^[27]等; 而且在疾病病理过程中亦发挥重要作用, 如在神经系统疾病^[28], 心血管疾病^[29], 退化性疾病^[30]和肿瘤^[31]等均出现多种circRNAs的表达异常.

3 circRNAs在消化系恶性肿瘤中的作用

随着对circRNAs结构和功能研究的深入, circRNAs在消化系恶性肿瘤中的作用越来越受到重视, 下表总结了近年在消化系恶性肿瘤中一些新发现的circRNAs及其可能的调节机制(表1).

3.1 肝癌 肝癌在世界范围内的发病率和死亡率都较高^[32]. 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的肝脏恶性肿瘤类型, 占原发性肝癌的90%. 中国HCC患病率高, 具有恶性程度高、易发生血道转移、早期诊断率低等特点. 越来越多的证据表明, circRNAs在HCC发生、发展中发挥着重要的作用.

3.1.1 高表达的circRNAs: Hu等^[33]研究证实, circASAP1与肝癌切除术后肺转移密切相关, 它可通过竞争性内源RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)机制竞争性结合miR-326和miR-532-5p, 一方面上调MAPK1的表

达促进肿瘤的增殖和侵袭, 另一方面又通过调节CSF-1的表达促进肿瘤相关巨噬细胞浸润, 改变肿瘤生长、侵袭的微环境. Wei等^[34]发现在HCC的早期阶段circ-CDYL明显上调, 并证实circ-CDYL可分别充当miR-892a和miR-328-3p的分子海绵, 通过ceRNA竞争性机制活化miR-892a/HDGF/PI3K/AKT途径及miR-328-3p/HIF1AN/NOTCH2通路抑制肿瘤的干性及增殖. 此外, 他们通过受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析发现, 相比于单因素评估, 将circ-CDYL、HDGF和HIF1AN联合应用时, 曲线下面积(area under the curve, AUC)提高到0.73, 其敏感性和特异性分别为75.36%、66.67%, 对肝癌的早期诊断效率优于AFP (AUC = 0.59). Xiao等^[35]研究发现, 雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)在HCC组织中表达下调, 其表达与circ-SMG1.72呈负相关, 进一步研究发现, ER α 可与宿主基因SMG的启动子直接结合, 通过转录调控来抑制circ-SMG1.72的表达. 高表达的circ-SMG1.72通过竞争性结合miR-141-3p来上调GSN, 从而促进HCC细胞侵袭. 因此, 靶向ER α 可以通过改变ER α /circRNA-SMG1.72/miR-141-3p/GSN信号转导来抑制HCC侵袭转移.

另有报道, 一些circRNAs可通过与特定蛋白质相互作用而影响肿瘤生长. circRHOT1主要定位于细胞核, 在HCC组织中高表达, 可通过激活Tip60上调NR2F6表达而促进HCC细胞增殖、侵袭和迁移, 并与HCC预后不良相关, 因而circRHOT1可能成为评估HCC患者预后的潜在指标. 值得注意的是, 在HCC患者中抑制circRHOT1较为困难, 作者认为药理学上将抑制NR2F6作为治疗靶点可能更有前景^[36]. 虽然大多数circRNAs被归类为非编码RNA, 但有些仍具有编码能力. Liang等^[37]筛选出源自 β -catenin基因位点的circ-0004194 (称为circ β -catenin)进行研究, 发现它在大多数肝癌细胞系中高表达, 它可翻译出新型 β -catenin异构体, 该异构体通过拮抗GSK3 β 而诱导 β -catenin磷酸化和降解, 导致Wnt/ β -catenin信号通路激活, 从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及迁移.

3.1.2 低表达的circRNAs: Yu等^[38]对5对肝癌组织以及相应的癌旁组织进行RNA测序, 发现HCC组织中cSMARCA5的表达明显下调, 其低表达预示着侵袭性临床病理特征和预后不良. cSMARCA5的表达受DHX9的调控, 它可通过海绵样吸附miR-17-3p和miR-181b-5p来调节TIMP3的表达, 从而抑制HCC的生长和转移. Zhang等^[39]研究发现circTRIM33-12在肝癌组织和细胞系中的表达明显下调, 其低表达与患者不良预后呈负相关. circTRIM33-12可通过ceRNA机制竞争性结合miR-191来调控TET1诱导的DNA去甲基化, 从而抑制HCC细胞的增殖、侵袭和免疫逃逸. 因此, circTRIM33-12/

表 1 circRNAs在消化系恶性肿瘤中的表达水平及可能的调节机制

肿瘤类型	circRNAs名称	表达水平	可能的调节机制	参考文献
肝癌	circASAP1	上调	miR-326和miR-532-5p/MAPK1和CSF-1	[33]
	circ-CDYL	上调	miR-892a/HDGF/PI3K/AKT及miR-328-3p/HIF1AN/NOTCH2	[34]
	circ-SMG1.72	上调	miR-141-3p/GSN	[35]
	circRHOT1	上调	IP60/NR2F6	[36]
	circβ-catenin	上调	β-catenin异构体/Wnt/β-catenin	[37]
	cSMARCA5	下调	miR-17-3p和miR-181b-5p/TIMP3	[38]
	circTRIM33-12	下调	miR-191/TET1	[39]
	circSETD3	下调	miR-421/MAPK14	[40]
	circZKSCAN1	下调	FMRP/CCAR1/Wnt/β-catenin	[41]
胃癌	circ-RanGAP1	上调	miR-877-3p/VEGFA	[44]
	circNRIP1	上调	miRNA-149/AKT1/mTOR	[45]
	circ-Donson	上调	NURF/ SOX4	[46]
	circ-AKT3	上调	miR-198/PIK3R1/PI3K/AKT	[47]
	circYAP1	下调	miR-367-5p/p27 ^{Kip1}	[48]
	circPSMC3	下调	miRNA-296-5p/PTEN	[49]
	circ-HuR	下调	CNBP/HUR	[50]
结直肠癌	合成circRNA	下调	miR-21	[51]
	circCAMSAP1	上调	miR-328-5p/E2F1	[53]
	circPPP1R12A	上调	circPPP1R12A-73aa/Hippo-YAP	[54]
	circPTK2	上调	波形蛋白/诱导EMT	[55]
	circLONP2	上调	miR-17	[56]
	has_circ_001680	上调	miR-340/BMI1	[57]
	hsa_circ_0005963	上调	miR-122/PKM2	[58]
	circCCDC66	上调	DHX9/circCCDC66	[59]
	circITGA7	下调	miR-370-3p/neurofibromin 1/Ras/ITGA7	[60]
	circDDX17	下调	miR-21-5p	[61]
	hsa_circ_0009361	下调	miR-582/APC2/Wnt/β-catenin	[62]
	circFNDC3B	下调	circFNDC3B-218aa/Snail1/FBP1	[63]
食管癌	ciRS-7	上调	miR-7/HOXB13/NF-κB/p65	[65]
			miR-876-5p/MAGE-A家族	[66]
	circGSK3β	上调	GSK3β/β-catenin	[67]
	hsa_circ_0006948	上调	miR-490-3p/HMGA2诱导EMT	[68]
	hsa_circ_0006168	上调	miR-100/mTOR	[69]
	circRNA_100367	上调	miR-217/Wnt3/β-catenin	[70]
	circ-ITCH	下调	miR-7、miR-214、miR-17/ITCH /Wnt/β-catenin	[71]
	circ-Foxo3	下调	miR-23a/PTEN	[72]
胰腺癌	hsa_circ_0001946	下调	miR-7-5p	[73]
	circ-ASH2L	上调	miR-34a/Notch1	[75]
	circ-PDE8A	上调	miR-338/MACC1/MET/AKT或ERK	[76]
	circ-IARS	上调	miR-122/RhoA/F-actin和ZO-1	[77]
	circ-ADAM9	上调	miR-217/PRSS3/ERK/VEGF	[78]
	hsa_circ_001653	上调	miR-377/HOXC6	[79]
	circFOXK2	上调	miR-942/ ANK1、GDNF和PAX6及YBX1、hnRNP/NUF2、PDXK	[80]
胆囊癌	circERBB2	上调	PA2G4/TIFIA和Pol I	[82]
	circFOXP1	上调	PTBP1/PKLR及miR-370/PKLR	[83]

circRNA: 环状RNA.

miR-191/TET1联合检测作为HCC潜在的预后生物标志物可能具有实用价值. Xu等^[40]通过微阵列分析及qRT-PCR检测发现circSETD3是HCC的抑制因子, 它通过靶向作用miR-421/MAPK14信号通路抑制HCC细胞的增

殖、侵袭及迁移,并可作为HCC根治性肝切除术后判断预后的“Biomarker”。也有一些研究报道了circRNAs通过与RBPs相互作用来发挥作用。Zhu等^[41]通过HCC组织微阵列分析发现circZKSCAN1在HCC中表达下调,其表达受QKI5的调控。作者还揭示了circZKSCAN1在HCC肿瘤干细胞中的作用机制。他们利用生物信息学分析预测出可能与其结合的10个RBPs,进一步实验证实circZKSCAN1可竞争性结合其中的FMRP,通过阻断FMRP与靶基因CCAR1的结合,使Wnt/ β -catenin信号通路失活,进而抑制HCC肿瘤干细胞的恶性特征。有趣的是, Li等^[42]研究发现,肝癌中circRNAs的下调与RNA剪接因子NUDT21的下调有关,NUDT21的缺失阻止了含有UGUA序列的circRNAs环化,使circRNAs无法竞争性结合miRNAs,从而下调了抑癌基因的表达,导致肿瘤细胞增殖失控。

3.2 胃癌 胃癌(gastric cancer, GC)在全球的发病率居高不下,尽管在诊断方法和治疗方面已取得了许多进步,但在大多数国家进展期GC的5年总生存率仍不到30%^[43]。而早期GC治疗后5年生存率可超过90%,甚至达到治愈效果。目前我国早期GC的诊治率低于10%,远低于日本(70%)和韩国(50%)。因此,在自然人群中推行早期GC筛查措施和高危人群进行内镜精查策略,是改变我国目前GC诊治严峻现状的有效途径。

3.2.1 高表达的circRNAs: Lu等^[44]发现在GC组织中circ-RanGAP1表达显著上调,过表达的circ-RanGAP1可促进体外GC细胞的侵袭、迁移和体内肿瘤的生长,且与TNM分期、淋巴结转移及生存率密切相关。作者进一步探究发现circ-RanGAP1可通过充当miR-877-3p的海绵来上调VEGFA的表达,从而促进GC细胞的侵袭和迁移。此外,他们还发现术前GC患者血浆外泌体中circ-RanGAP1表达上调,这些外泌体中的circ-RanGAP1可增强GC细胞的迁移和侵袭能力。Zhang等^[45]研究发现,在GC组织中circNRIP1的表达明显上调,其表达受到RNA结合蛋白QKI的调控。他们通过实验证实敲低circNRIP1可抑制GC细胞的增殖、迁移、侵袭和AKT1的表达水平。circNRIP1可竞争性吸附miR-149-5p,活化下游的AKT1/mTOR通路而促进GC的进展。circNRIP1还可通过GC细胞之间的外泌体进行信号传播,并在体内促进上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)及肿瘤转移。Ding等^[46]发现circ-Donson在GC组织及细胞系中表达上调,其高表达与TNM分期和淋巴结转移正相关。进一步研究发现, circ-Donson位于细胞核,可通过与NURF复合体的SNF2L亚基直接作用,将NURF复合体募集到SOX4启动子并启动其转录,最终促进GC细胞生长。新近一些报道指出, circRNAs还参与了GC化疗耐

药的调控, Huang等^[47]发现在顺铂耐药的GC组织和细胞中, circAKT3的表达均高于顺铂敏感组。在基于顺铂的标准方案治疗的GC患者中, circAKT3的上调与肿瘤大小、组织学分级、临床TNM分期和顺铂耐药呈正相关,并且是无病生存期(disease-free survival, DFS)的独立危险因素。在体及离体实验均证实circAKT3通过ceRNA机制海绵样吸附miR-198来促进PIK3R1表达,激活GC细胞中的PI3K/AKT信号通路,从而促进DNA损伤修复并抑制GC细胞的凋亡,表明circAKT3可能成为顺铂耐药GC患者的潜在治疗靶标。

3.2.2 低表达的circRNAs: Liu等^[48]通过qRT-PCR检测17例GC组织和相应的癌旁正常组织中circYAP1表达水平,结果表明circYAP1在GC组织中表达水平显著低于癌旁正常组织。进一步研究发现circYAP1可与miR-367-5p结合,拮抗miR-367-5p对p27^{Kip1}的下调,从而抑制GC细胞的增殖和侵袭。此外,他们还发现circYAP1高表达的GC患者生存期更长且对化疗更敏感,表明circYAP1亦可作为GC的“Biomarker”来判断患者的预后。Rong等^[49]通过基因芯片技术对10例GC患者的血浆样品进行了circRNA微阵列分析,发现circPSMC3在GC患者血浆中显著下调且与不良预后相关。同时他们通过生物信息学分析及荧光素酶报告实验证实circPSMC3通过ceRNA机制吸附miR-296-5p来上调PTEN的表达,从而抑制GC的增殖和侵袭,裸鼠实验亦证实circ-PSMC3可抑制GC的生长和转移。Yang等^[50]发现circ-HuR在GC组织和细胞系中表达下调。过表达circ-HuR在体外和体内均抑制GC细胞的生长。作者观察到circ-HuR可与CNBP相互作用,抑制其与HUR启动子结合,下调HUR的表达并抑制GC细胞生长和侵袭。有趣的是,不仅天然存在的circRNAs影响肿瘤的生长,某些人工合成的circRNAs也被证明可参与肿瘤生长的调控。miR-21是一种抗凋亡因子,在多种肿瘤中高表达,可促进肿瘤细胞增殖并抑制凋亡。Liu等^[51]在体外巧妙设计出一种包含多个凸起miR-21结合位点的合成circRNA,通过荧光素酶报告基因实验等方法,证实这种合成的circRNA同样可以海绵样方式吸附miR-21并抑制其活性,阻止癌蛋白DAXX表达从而达到抑制GC细胞增殖的目的,这种采用人工合成或载体表达的外源性“miRNA海绵”的治疗策略为circRNAs的临床应用开辟了一条新途径。

3.3 结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,近年来,尽管内镜诊疗技术有所进步,但我国结直肠癌发病率仍呈上升趋势,特别是伴有转移的中晚期患者,预后仍差^[52]。

3.3.1 高表达的circRNAs: Zhou等^[53]研究发现,在CRC组织中circCAMSAP1的表达显著上调,并且与患者的生

存率呈负相关. circCAMSAP1可作为竞争性内源RNA, 与miR-328-5p结合, 上调E2F1的表达, 从而促进CRC细胞的增殖、侵袭和迁移. 在CRC患者术前血清中亦检测到circCAMSAP1表达水平升高, 提示CRC细胞很有可能通过外泌体将其转运至血清中, 参与肿瘤的进展. 据报道, circPPP1R12A是第一个在结肠癌(colon cancer, CC)中发现的编码小蛋白质的真核生物circRNA^[54]. circPPP1R12A在CC组织中的表达明显上调, 在促进CC细胞的增殖、迁移和侵袭方面发挥了关键作用. circPPP1R12A带有一个开放阅读框, 可编码一种功能蛋白circPPP1R12A-73aa, 该蛋白通过激活Hippo-YAP信号通路在体内外均能促进肿瘤的生长和转移. Yang等^[55]通过使用circRNA微阵列分析证实circPTK2在CRC组织中高表达, 并与CRC细胞的增殖、侵袭和迁移呈正相关. 进一步研究发现, circPTK2通过与波形蛋白磷酸化位点Ser38、Ser55和Ser82物理结合, 促进波形蛋白表达, 从而介导EMT, 促进CRC进展和转移. 因此, circPTK2可作为CRC转移的潜在治疗靶点及判断肿瘤转移的潜在生物标志物. Han等^[56]观察到circLONP2 (hsa_circ_0008558) 在转移性的原发CRC组织中以及沿转移部位的浸润边缘呈异常高表达, 并且与患者不良预后相关. 研究表明, circLONP2可增强体外CRC细胞的侵袭性, 而靶向circLONP2的反义寡核苷酸则可降低其体内移植瘤的侵袭. circLONP2定位于细胞核, 其表达受原癌基因FUS的正性调控, 以DDX1依赖性的方式募集DGCR8和Drosha复合物, 与pri-miR-17直接相互作用并促进其加工生产, 成熟的miR-17-5p组装到外泌体中被邻近肿瘤细胞摄取而增强其侵袭性. 作者认为, circLONP2通过调节miR-17的细胞内成熟和细胞间转移, 在CRC发展过程中充当了关键的转移起始分子, 在肿瘤侵袭及转移过程中发挥了重要作用. CircLONP2可作为CRC治疗的有效预后指标或新型抗转移治疗靶标.

CircRNAs不仅影响CRC的生长及进展, 在调控化疗耐药方面也发挥重要作用. Jian等^[57]研究发现, has_circ_001680可通过ceRNA机制竞争性结合miR-340, 上调BMI1的表达, 从而促进肿瘤干细胞增殖, 并诱导伊立替康耐药. 另一项研究报道, hsa_circ_0005963 (亦称ciRS-122)在奥沙利铂耐药细胞的外泌体中明显上调^[58]. 外泌体将ciRS-122传递至周边敏感细胞, 通过竞争性结合miR-122而促进PKM2表达, 加速糖酵解并诱发奥沙利铂耐药. 这种通过外泌体进行细胞间分子信号传递的机制为研究肿瘤耐药提供了新思路. Lin等^[59]研究发现, 在奥沙利铂耐药的CRC细胞中circCCDC66表达上调, 其机制与奥沙利铂通过PI3KK介导的DHX9磷酸化有关. 上调的circCCDC66可促进肿瘤细胞增殖并抑制调

亡, 从而增强化疗耐药.

3.3.2 低表达的circRNAs: Li等^[60]发现circITGA7及其线性宿主基因ITGA7在CRC组织和细胞系中均显著下调. 作者证实敲除circITGA7或ITGA7可促进CRC细胞在体外的增殖和迁移, 并促进肿瘤在体内的生长. 他们发现circITGA7可与miR-370-3p通过竞争性结合, 使neurofibromin 1的表达上调, 通过抑制Ras信号通路和促进ITGA7的转录来发挥抑癌作用. Li等^[61]通过高通量测序技术和qRT-PCR检测发现circDDX17在CRC组织中表达明显下调, 其低表达与淋巴血管浸润、淋巴结转移、远处转移、TNM分期密切相关. 生物信息学分析表明它可能通过与miR-21-5p结合来发挥抑癌作用. Geng等^[62]发现hsa_circ_0009361在CRC组织和细胞中显著下调, 其低表达可促进CRC细胞增殖、迁移及侵袭, 并诱导EMT. 同时研究还发现hsa_circ_0009361可通过与miR-582竞争性结合促进APC2表达, 阻滞Wnt/ β -catenin信号通路并最终抑制CRC的恶性表型. 有趣的是, Pan等^[63]研究发现, circFNDC3B在结肠癌肿瘤组织中表达下调, 它可编码一种新型蛋白质circFNDC3B-218aa, 该蛋白可通过下调Snail1而促进FBP1的表达, 进而抑制EMT, 阻止肿瘤细胞增殖、侵袭和生长.

3.4 食管癌 食管癌是全世界癌症死亡的第六大主要原因, 包括食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌两大类, 其中ESCC是我国最常见的食管癌类型, 占全球食管癌病例的70%^[64]. 食管癌发病率具有明显的地理分布差异, 在东亚、东非、南非以及南欧等地区的发病率较高. 大部分食管癌早期临床症状不明显, 就诊时多已进展为中晚期. 目前临床上治疗以手术、放化疗为主, 但效果不尽人意, 进展期食管癌5年生存率不足30%. 研究报道circRNAs在ESCC中扮演着十分重要的角色.

3.4.1 高表达的circRNAs: ciRS-7作为一种经典的circRNA, 在多种肿瘤中均发挥重要作用. Li等^[65]发现在ESCC组织和细胞系中ciRS-7均明显上调, 其高表达与ESCC患者的TNM分期呈正相关. Kaplan-Meier分析表明高表达ciRS-7的ESCC患者的总生存期(overall survival, OS)和DFS更短. 作者通过实验证明ciRS-7的过表达可减弱miR-7的肿瘤抑制作用, 促进ESCC恶性进程, 进一步研究揭示了ciRS-7/miR-7/HOXB13/NF- κ B轴在ESCC中的关键作用. 有趣的是, 在另一项研究中, Sang等^[66]发现ciRS-7具有19个miR-876-5p结合位点, ciRS-7通过海绵样吸附miR-876-5p, 来上调MAGE-A家族表达, 以促进ESCC细胞的增殖、迁移和侵袭. Hu等^[67]对50例ESCC组织及其邻近的正常组织进行qRT-PCR测定, 发现circGSK3 β 在ESCC的各阶段均表达上调. circGSK3 β 通

过与GSK3 β 直接作用, 保护 β -catenin免受GSK3 β 磷酸化, 从而激活 β -catenin, 并促进ESCC细胞的转移和侵袭。有趣的是, 作者研究证实: 与CEA相比, circGSK3 β 的特异性虽低, 但敏感性更高, 而二者的联合检测在ESCC早期可大大提高诊断的灵敏性。Pan等^[68]通过circRNA微阵列分析, 发现在ESCC组织和细胞中hsa_circ_0006948表达上调, 其过表达在体内外均可诱导肿瘤生长, 同时还与淋巴转移和不良预后呈正相关。进一步研究表明, hsa_circ_0006948可通过海绵样吸附miR-490-3p, 增强靶基因HMGA2的表达并诱导EMT。Shi等^[69]发现hsa_circ_0006168在ESCC组织及细胞系中均显著增加, 其高表达与ESCC患者的淋巴结转移和TNM分期正相关。机制研究表明, hsa_circ_0006168可作为诱饵吸附miR-100导致mTOR表达上调, 从而促进ESCC增殖、迁移和侵袭。

研究表明circRNAs的异常表达还与肿瘤的放射敏感性相关。Su等^[70]通过circRNA芯片技术在不同的食管癌细胞系中选择了74种差异表达的circRNAs并进行分析, 发现具有放射抗性的KYSE-150/KYSE-150R细胞中circRNA_100367表达上调幅度最大。进一步研究发现circRNA_100367可通过ceRNA机制与miR-217竞争结合以上调Wnt3的表达, 并激活Wnt/ β -catenin通路, 从而降低了食管癌KYSE-150R细胞的放射敏感性。

3.4.2 低表达的circRNAs: Li等^[71]通过qRT-PCR对684例ESCC组织及其对应的癌旁组织进行检测, 发现circ-ITCH在癌组织中表达显著低于癌旁组织。进一步研究表明, circ-ITCH可竞争性吸附miR-7、miR-214、miR-17致使ITCH基因表达上调, 促进Dv12蛋白的泛素化与降解, 调控Wnt/ β -catenin信号通路而抑制ESCC的发生、发展。Xing等^[72]发现circ-Foxo3在ESCC组织和细胞系中均呈低表达, 过表达circ-Foxo3可抑制癌细胞的增殖, 使细胞阻滞在G1期并诱导凋亡。机制研究表明, circ-Foxo3可通过调节miR-23a/PTEN轴来发挥抑癌作用。Fan等^[73]通过对3例ESCC组织和对应的正常组织进行circRNA微阵列分析, 发现1045个上调和1032个下调的circRNAs, 其中6个circRNAs经临床标本qRT-PCR验证, 结果证实与组织芯片结果相一致; 另外3个circRNAs可在血浆中检测到。作者通过对50例ESCC患者术前血浆与50例健康人血浆进行分析及比对, 发现hsa_circ_0001946在ESCC患者血浆中表达下调。他们通过ROC曲线评估得出其AUC = 0.894, 敏感度为92%, 特异度为80%, 表明血液检测hsa_circ_0001946可作为诊断ESCC的分子“Biomarker”。Kaplan-Meier分析结果表明, 低表达hsa_circ_0001946的ESCC患者OS更短、预后更差。作者还通过生物信息学分析技术预测了hsa_circ_0001946可能

通过靶向结合miRNA-7-5p参与食管癌细胞增殖和侵袭的调控, 但具体机制仍需进一步研究。

3.5 胰腺癌 胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)是一种相对罕见的消化系恶性肿瘤, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势^[74]。PC恶性程度极高, 其5年生存率不到5%。

Chen等^[75]通过实验证实circ-ASH2L在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞及肿瘤组织中呈高表达, 其表达与淋巴管浸润和TNM分期有关。多因素分析表明circ-ASH2L高表达是影响PDAC患者OS的独立危险因素。作者还通过qRT-PCR和双荧光素酶报告基因实验证实circ-ASH2L可通过ceRNA机制竞争性结合miR-34a以上调Notch1表达, 从而促进肿瘤的侵袭、增殖和血管生成。Li等^[76]通过微阵列分析及qRT-PCR检测发现circ-PDE8A在PC组织中表达上调, 其高表达与淋巴结浸润、TNM分期及低生存率密切相关。作者进一步研究发现circ-PDE8A可通过ceRNA机制竞争性结合miR-338, 上调MACC1的表达, 并激活MET/AKT或ERK信号通路而促进PC细胞的增殖、侵袭和EMT。此外, 他们还发现高度恶性的肿瘤细胞可分泌含有circ-PDE8A的外泌体进入低度恶性的细胞以及血液循环, 从而促进肿瘤的侵袭与进展。Li等^[77]通过qRT-PCR检测证实circ-IARS在PC组织及血浆外泌体中均呈高表达, 其表达水平与血管浸润、肝转移和TNM分期呈正相关。作者进一步研究发现circ-IARS通过外泌体转运进入人微血管内皮细胞, 通过海绵样吸附miR-122以增强RhoA活性, 从而上调F-actin表达以促进内皮细胞收缩, 并下调ZO-1表达以破坏内皮细胞间的紧密连接, 最终增加了毛细血管的通透性, 促进肿瘤的侵袭与转移。Xing等^[78]发现在PC组织和细胞系中circ-ADAM9表达升高, 而miR-217表达降低, 二者均与TNM分期和淋巴结转移密切相关。作者通过裸鼠实验发现沉默circ-ADAM9或过表达miR-217均可明显抑制肿瘤生长, 并且二者共同作用具有累加效应。进一步研究表明, circ-ADAM9能够通过ceRNA机制吸附miR-217, 减少其对PRSS3的抑制作用, 从而激活ERK/VEGF信号通路, 促进PC进展。Zhang等^[79]发现hsa_circ_001653在PDAC组织中高表达, 它可竞争性结合miR-377, 上调HOXC6的表达, 从而促进PDAC细胞增殖。有趣的是, 新近的一项研究表明, circRNAs可通过多种途径起作用。Wong等^[80]发现circFOXK2在PDAC中高表达。CircFOXK2一方面作为分子诱饵吸附miR-942, 解除其对下游靶标的抑制, 促进ANK1、GDNF和PAX6表达; 另一方面又与RNA结合蛋白YBX1和hnRNPK相互作用, 增强癌基因NUF2和PDXK的表达, 二者共同作用的结果促进了PC细胞的生长、侵袭和转移。

3.6 胆囊癌 胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)是最常见的胆道上皮恶性肿瘤, 其恶性程度高, 且较晚出现临床症状^[81]。手术切除可以使早期患者获得根治, 但对晚期GBC患者仍缺乏有效的治疗方法。目前关于GBC与circRNAs的研究不多, 但意义不容忽视。

Huang等^[82]研究证实发现, circERBB2在GBC组织中的表达上调, 其高表达与GBC患者预后差密切相关。他们还发现, 不同于miRNA海绵, 过表达的circERBB2在核仁中富集, 通过调控PA2G4的核仁定位, 增强TIFIA与PolII之间相互作用来调控核糖体DNA的转录和GBC细胞增殖。Wang等^[83]通过对GBC组织和相应的癌旁组织进行RNA序列分析, 发现circFOXP1(hsa_circ_0008234)在GBC组织中表达明显上调, 其高表达与淋巴结转移、TNM分期及预后不良呈正相关。研究表明circFOXP1通过促进RNA结合蛋白PTBP1从细胞核到细胞质的易位, 上调PKLR的表达并增强其稳定性, 从而促进Warburg效应, 导致GBC细胞恶性增生。此外, 他们还证实circFOXP1可通过海绵样吸附miR-370上调PKLR的表达, 促进肿瘤的发生与发展。

4 结论

circRNAs具有种类丰富、结构稳定、高度保守性、组织特异性及时序特异性等特征, 近年来, 作为非编码RNA家族中的一个新研究热点, 其在消化系恶性肿瘤中的作用已得到越来越多研究的证实。但目前circRNAs仅有通过ceRNA机制充当miRNA海绵发挥作用这一功能相对明确, 其它的直接作用及间接调控机制我们仍知之甚少, 对其具体的生物学功能及作用我们的认识仍十分有限, 相信在未来, 随着高通量测序技术和生物信息学技术的进步, circRNAs作为消化系恶性肿瘤诊断及预后的“Biomarker”和新治疗靶点将发挥越来越重要的作用。

5 参考文献

- Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3852-3856 [PMID: 1069269 DOI: 10.1073/pnas.73.11.3852]
- Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 205-211 [PMID: 26908011 DOI: 10.1038/nrm.2015.32]
- Zhang XO, Wang HB, Zhang Y, Lu X, Chen LL, Yang L. Complementary sequence-mediated exon circularization. *Cell* 2014; 159: 134-147 [PMID: 25242744 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.001]
- Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH, Zhu S, Yang L, Chen LL. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2013; 51: 792-806 [PMID: 24035497 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017]
- Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, Zhong G, Yu B, Hu W, Dai L, Zhu P, Chang Z, Wu Q, Zhao Y, Jia Y, Xu P, Liu H, Shan G. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 256-264 [PMID: 25664725 DOI: 10.1038/nsmb.2959]
- Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu J, Marzluff WF, Sharpless NE. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA* 2013; 19: 141-157 [PMID: 23249747 DOI: 10.1261/rna.035667.112]
- Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 453-461 [PMID: 24811520 DOI: 10.1038/nbt.2890]
- Starke S, Jost I, Rossbach O, Schneider T, Schreiner S, Hung LH, Bindereif A. Exon circularization requires canonical splice signals. *Cell Rep* 2015; 10: 103-111 [PMID: 25543144 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.002]
- Kramer MC, Liang D, Tatomer DC, Gold B, March ZM, Cherry S, Wilusz JE. Combinatorial control of Drosophila circular RNA expression by intronic repeats, hnRNPs, and SR proteins. *Genes Dev* 2015; 29: 2168-2182 [PMID: 26450910 DOI: 10.1101/gad.270421.115]
- Liang D, Tatomer DC, Luo Z, Wu H, Yang L, Chen LL, Cherry S, Wilusz JE. The Output of Protein-Coding Genes Shifts to Circular RNAs When the Pre-mRNA Processing Machinery Is Limiting. *Mol Cell* 2017; 68: 940-954.e3 [PMID: 29174924 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.10.034]
- Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, Villadsen SB, Statham AL, Clark SJ, Kjems J. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J* 2011; 30: 4414-4422 [PMID: 21964070 DOI: 10.1038/emboj.2011.359]
- Park OH, Ha H, Lee Y, Boo SH, Kwon DH, Song HK, Kim YK. Endoribonucleolytic Cleavage of m⁶A-Containing RNAs by RNase P/MRP Complex. *Mol Cell* 2019; 74: 494-507.e8 [PMID: 30930054 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.02.034]
- Preußner C, Hung LH, Schneider T, Schreiner S, Hardt M, Moebus A, Santoso S, Bindereif A. Selective release of circRNAs in platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles* 2018; 7: 1424473 [PMID: 29359036 DOI: 10.1080/20013078.2018.1424473]
- Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]
- Suzuki H, Zuo Y, Wang J, Zhang MQ, Malhotra A, Mayeda A. Characterization of RNase R-digested cellular RNA source that consists of lariat and circular RNAs from pre-mRNA splicing. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: e63 [PMID: 16682442 DOI: 10.1093/nar/gkl151]
- Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Maier L, Mackowiak SD, Gregersen LH, Munschauer M, Loewer A, Ziebold U, Landthaler M, Kocks C, le Noble F, Rajewsky N. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013; 495: 333-338 [PMID: 23446348 DOI: 10.1038/nature11928]
- Huang A, Zheng H, Wu Z, Chen M, Huang Y. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification. *Theranostics* 2020; 10: 3503-3517 [PMID: 32206104 DOI: 10.7150/thno.42174]
- Lei M, Zheng G, Ning Q, Zheng J, Dong D. Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 30 [PMID: 32059672 DOI: 10.1186/s12943-020-1135-7]
- Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M, Evtantal N, Memczak S, Rajewsky N, Kadener S. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell* 2014; 56: 55-66 [PMID: 25242144 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019]
- Chen N, Zhao G, Yan X, Lv Z, Yin H, Zhang S, Song W, Li X, Li L,

- Du Z, Jia L, Zhou L, Li W, Hoffman AR, Hu JF, Cui J. A novel FLI1 exonic circular RNA promotes metastasis in breast cancer by coordinately regulating TET1 and DNMT1. *Genome Biol* 2018; 19: 218 [PMID: 30537986 DOI: 10.1186/s13059-018-1594-y]
- 21 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
- 22 Abdelmohsen K, Panda AC, Munk R, Grammatikakis I, Dudekula DB, De S, Kim J, Noh JH, Kim KM, Martindale JL, Gorospe M. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by CircPABPN1. *RNA Biol* 2017; 14: 361-369 [PMID: 28080204 DOI: 10.1080/15476286.2017.1279788]
- 23 Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, Morlando M, Briganti F, Sthandier O, Fatica A, Santini T, Andronache A, Wade M, Laneve P, Rajewsky N, Bozzoni I. Circ-ZNF609 Is a Circular RNA that Can Be Translated and Functions in Myogenesis. *Mol Cell* 2017; 66: 22-37.e9 [PMID: 28344082 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.017]
- 24 Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, Ashwal-Fluss R, Stottmeister C, Ruhe L, Hanan M, Wyler E, Perez-Hernandez D, Ramberger E, Shenzen S, Samson M, Dittmar G, Landthaler M, Chekulaeva M, Rajewsky N, Kadener S. Translation of CircRNAs. *Mol Cell* 2017; 66: 9-21.e7 [PMID: 28344080 DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021]
- 25 Yang Y, Fan X, Mao M, Song X, Wu P, Zhang Y, Jin Y, Yang Y, Chen LL, Wang Y, Wong CC, Xiao X, Wang Z. Extensive translation of circular RNAs driven by N⁶-methyladenosine. *Cell Res* 2017; 27: 626-641 [PMID: 28281539 DOI: 10.1038/cr.2017.31]
- 26 Xu H, Guo S, Li W, Yu P. The circular RNA Cdr1as, via miR-7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells. *Sci Rep* 2015; 5: 12453 [PMID: 26211738 DOI: 10.1038/srep12453]
- 27 Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glažar P, Jens M, Pino N, Giusti S, Hanan M, Behm M, Bartok O, Ashwal-Fluss R, Herzog M, Schreyer L, Papavasileiou P, Ivanov A, Öhman M, Refojo D, Kadener S, Rajewsky N. Circular RNAs in the Mammalian Brain Are Highly Abundant, Conserved, and Dynamically Expressed. *Mol Cell* 2015; 58: 870-885 [PMID: 25921068 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.027]
- 28 Lukiw WJ. Circular RNA (circRNA) in Alzheimer's disease (AD). *Front Genet* 2013; 4: 307 [PMID: 24427167 DOI: 10.3389/fgene.2013.00307]
- 29 Burd CE, Jeck WR, Liu Y, Sanoff HK, Wang Z, Sharpless NE. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk. *PLoS Genet* 2010; 6: e1001233 [PMID: 21151960 DOI: 10.1371/journal.pgen.1001233]
- 30 Liu Q, Zhang X, Hu X, Dai L, Fu X, Zhang J, Ao Y. Circular RNA Related to the Chondrocyte ECM Regulates MMP13 Expression by Functioning as a MiR-136 'Sponge' in Human Cartilage Degradation. *Sci Rep* 2016; 6: 22572 [PMID: 26931159 DOI: 10.1038/srep22572]
- 31 Vo JN, Cieslik M, Zhang Y, Shukla S, Xiao L, Zhang Y, Wu YM, Dhanasekaran SM, Engelke CG, Cao X, Robinson DR, Nesvizhskii AI, Chinnaiyan AM. The Landscape of Circular RNA in Cancer. *Cell* 2019; 176: 869-881.e13 [PMID: 30735636 DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.021]
- 32 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 33 Hu ZQ, Zhou SL, Li J, Zhou ZJ, Wang PC, Xin HY, Mao L, Luo CB, Yu SY, Huang XW, Cao Y, Jia F, Zhou J. Circular RNA Sequencing Identifies CircASAP1 as a Key Regulator in Hepatocellular Carcinoma Metastasis. *Hepatology* 2019 [PMID: 31838741 DOI: 10.1002/hep.31068]
- 34 Wei Y, Chen X, Liang C, Ling Y, Yang X, Ye X, Zhang H, Yang P, Cui X, Ren Y, Xin X, Li H, Wang R, Wang W, Jiang F, Liu S, Ding J, Zhang B, Li L, Wang H. A Noncoding Regulatory RNAs Network Driven by Circ-CDYL Acts Specifically in the Early Stages Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2020; 71: 130-147 [PMID: 31148183 DOI: 10.1002/hep.30795]
- 35 Xiao Y, Liu G, Sun Y, Gao Y, Ouyang X, Chang C, Gong L, Yeh S. Targeting the estrogen receptor alpha (ERα)-mediated circ-SMG1.72/miR-141-3p/Gelsolin signaling to better suppress the HCC cell invasion. *Oncogene* 2020; 39: 2493-2508 [PMID: 31996784 DOI: 10.1038/s41388-019-1150-6]
- 36 Wang L, Long H, Zheng Q, Bo X, Xiao X, Li B. Circular RNA circRHO1 promotes hepatocellular carcinoma progression by initiation of NR2F6 expression. *Mol Cancer* 2019; 18: 119 [PMID: 31324186 DOI: 10.1186/s12943-019-1046-7]
- 37 Liang WC, Wong CW, Liang PP, Shi M, Cao Y, Rao ST, Tsui SK, Waye MM, Zhang Q, Fu WM, Zhang JF. Translation of the circular RNA circβ-catenin promotes liver cancer cell growth through activation of the Wnt pathway. *Genome Biol* 2019; 20: 84 [PMID: 31027518 DOI: 10.1186/s13059-019-1685-4]
- 38 Yu J, Xu QG, Wang ZG, Yang Y, Zhang L, Ma JZ, Sun SH, Yang F, Zhou WP. Circular RNA cSMARCA5 inhibits growth and metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 68: 1214-1227 [PMID: 29378234 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.012]
- 39 Zhang PF, Wei CY, Huang XY, Peng R, Yang X, Lu JC, Zhang C, Gao C, Cai JB, Gao PT, Gao DM, Shi GM, Ke AW, Fan J. Circular RNA circTRIM33-12 acts as the sponge of MicroRNA-191 to suppress hepatocellular carcinoma progression. *Mol Cancer* 2019; 18: 105 [PMID: 31153371 DOI: 10.1186/s12943-019-1031-1]
- 40 Xu L, Feng X, Hao X, Wang P, Zhang Y, Zheng X, Li L, Ren S, Zhang M, Xu M. CircSETD3 (Hsa_circ_0000567) acts as a sponge for microRNA-421 inhibiting hepatocellular carcinoma growth. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 98 [PMID: 30795787 DOI: 10.1186/s13046-019-1041-2]
- 41 Zhu YJ, Zheng B, Luo GJ, Ma XK, Lu XY, Lin XM, Yang S, Zhao Q, Wu T, Li ZX, Liu XL, Wu R, Liu JF, Ge Y, Yang L, Wang HY, Chen L. Circular RNAs negatively regulate cancer stem cells by physically binding FMRP against CCAR1 complex in hepatocellular carcinoma. *Theranostics* 2019; 9: 3526-3540 [PMID: 31281495 DOI: 10.7150/thno.32796]
- 42 Li X, Ding J, Wang X, Cheng Z, Zhu Q. NUDT21 regulates circRNA cyclization and ceRNA crosstalk in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2020; 39: 891-904 [PMID: 31570791 DOI: 10.1038/s41388-019-1030-0]
- 43 Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977-1010 [PMID: 25467588 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9]
- 44 Lu J, Wang YH, Yoon C, Huang XY, Xu Y, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Cao LL, Zheng CH, Li P, Huang CM. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis. *Cancer Lett* 2020; 471: 38-48 [PMID: 31811909 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.038]
- 45 Zhang X, Wang S, Wang H, Cao J, Huang X, Chen Z, Xu

- P, Sun G, Xu J, Lv J, Xu Z. Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway. *Mol Cancer* 2019; 18: 20 [PMID: 30717751 DOI: 10.1186/s12943-018-0935-5]
- 46 Ding L, Zhao Y, Dang S, Wang Y, Li X, Yu X, Li Z, Wei J, Liu M, Li G. Circular RNA circ-DONSON facilitates gastric cancer growth and invasion via NURF complex dependent activation of transcription factor SOX4. *Mol Cancer* 2019; 18: 45 [PMID: 30922402 DOI: 10.1186/s12943-019-1006-2]
 - 47 Huang X, Li Z, Zhang Q, Wang W, Li B, Wang L, Xu Z, Zeng A, Zhang X, Zhang X, He Z, Li Q, Sun G, Wang S, Li Q, Wang L, Zhang L, Xu H, Xu Z. Circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression. *Mol Cancer* 2019; 18: 71 [PMID: 30927924 DOI: 10.1186/s12943-019-0969-3]
 - 48 Liu H, Liu Y, Bian Z, Zhang J, Zhang R, Chen X, Huang Y, Wang Y, Zhu J. Circular RNA YAP1 inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-367-5p/p27^{Kip1} axis. *Mol Cancer* 2018; 17: 151 [PMID: 30336780 DOI: 10.1186/s12943-018-0902-1]
 - 49 Rong D, Lu C, Zhang B, Fu K, Zhao S, Tang W, Cao H. CircPSMC3 suppresses the proliferation and metastasis of gastric cancer by acting as a competitive endogenous RNA through sponging miR-296-5p. *Mol Cancer* 2019; 18: 25 [PMID: 30777076 DOI: 10.1186/s12943-019-0958-6]
 - 50 Yang F, Hu A, Li D, Wang J, Guo Y, Liu Y, Li H, Chen Y, Wang X, Huang K, Zheng L, Tong Q. Circ-HuR suppresses HuR expression and gastric cancer progression by inhibiting CNBP transactivation. *Mol Cancer* 2019; 18: 158 [PMID: 31718709 DOI: 10.1186/s12943-019-1094-z]
 - 51 Liu X, Abraham JM, Cheng Y, Wang Z, Wang Z, Zhang G, Ashktorab H, Smoot DT, Cole RN, Boronina TN, DeVine LR, Talbot CC Jr, Liu Z, Meltzer SJ. Synthetic Circular RNA Functions as a miR-21 Sponge to Suppress Gastric Carcinoma Cell Proliferation. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 13: 312-321 [PMID: 30326427 DOI: 10.1016/j.omtn.2018.09.010]
 - 52 Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 79-92 [PMID: 28050011 DOI: 10.1038/nrc.2016.126]
 - 53 Zhou C, Liu HS, Wang FW, Hu T, Liang ZX, Lan N, He XW, Zheng XB, Wu XJ, Xie D, Wu XR, Lan P. circCAMSAP1 Promotes Tumor Growth in Colorectal Cancer via the miR-328-5p/E2F1 Axis. *Mol Ther* 2020; 28: 914-928 [PMID: 31951832 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.12.008]
 - 54 Zheng X, Chen L, Zhou Y, Wang Q, Zheng Z, Xu B, Wu C, Zhou Q, Hu W, Wu C, Jiang J. A novel protein encoded by a circular RNA circPPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling. *Mol Cancer* 2019; 18: 47 [PMID: 30925892 DOI: 10.1186/s12943-019-1010-6]
 - 55 Yang H, Li X, Meng Q, Sun H, Wu S, Hu W, Liu G, Li X, Yang Y, Chen R. CircPTK2 (hsa_circ_0005273) as a novel therapeutic target for metastatic colorectal cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 13 [PMID: 31973707 DOI: 10.1186/s12943-020-1139-3]
 - 56 Han K, Wang FW, Cao CH, Ling H, Chen JW, Chen RX, Feng ZH, Luo J, Jin XH, Duan JL, Li SM, Ma NF, Yun JP, Guan XY, Pan ZZ, Lan P, Xu RH, Xie D. CircLONP2 enhances colorectal carcinoma invasion and metastasis through modulating the maturation and exosomal dissemination of microRNA-17. *Mol Cancer* 2020; 19: 60 [PMID: 32188489 DOI: 10.1186/s12943-020-01184-8]
 - 57 Jian X, He H, Zhu J, Zhang Q, Zheng Z, Liang X, Chen L, Yang M, Peng K, Zhang Z, Liu T, Ye Y, Jiao H, Wang S, Zhou W, Ding Y, Li T. Hsa_circ_001680 affects the proliferation and migration of CRC and mediates its chemoresistance by regulating BMI1 through miR-340. *Mol Cancer* 2020; 19: 20 [PMID: 32005118 DOI: 10.1186/s12943-020-1134-8]
 - 58 Wang X, Zhang H, Yang H, Bai M, Ning T, Deng T, Liu R, Fan Q, Zhu K, Li J, Zhan Y, Ying G, Ba Y. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2020; 14: 539-555 [PMID: 31901148 DOI: 10.1002/1878-0261.12629]
 - 59 Lin YC, Yu YS, Lin HH, Hsiao KY. Oxaliplatin-Induced DHX9 Phosphorylation Promotes Oncogenic Circular RNA CCDC66 Expression and Development of Chemoresistance. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32187976 DOI: 10.3390/cancers12030697]
 - 60 Li X, Wang J, Zhang C, Lin C, Zhang J, Zhang W, Zhang W, Lu Y, Zheng L, Li X. Circular RNA circITGA7 inhibits colorectal cancer growth and metastasis by modulating the Ras pathway and upregulating transcription of its host gene ITGA7. *J Pathol* 2018; 246: 166-179 [PMID: 29943828 DOI: 10.1002/path.5125]
 - 61 Li XN, Wang ZJ, Ye CX, Zhao BC, Li ZL, Yang Y. RNA sequencing reveals the expression profiles of circRNA and indicates that circDDX17 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 325 [PMID: 30591054 DOI: 10.1186/s13046-018-1006-x]
 - 62 Geng Y, Zheng X, Hu W, Wang Q, Xu Y, He W, Wu C, Zhu D, Wu C, Jiang J. Hsa_circ_0009361 acts as the sponge of miR-582 to suppress colorectal cancer progression by regulating APC2 expression. *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 1197-1213 [PMID: 31109967 DOI: 10.1042/CS20190286]
 - 63 Pan Z, Cai J, Lin J, Zhou H, Peng J, Liang J, Xia L, Yin Q, Zou B, Zheng J, Qiao L, Zhang L. A novel protein encoded by circFNDC3B inhibits tumor progression and EMT through regulating Snail in colon cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 71 [PMID: 32241279 DOI: 10.1186/s12943-020-01179-5]
 - 64 Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, Cunningham D. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17048 [PMID: 28748917 DOI: 10.1038/nrdp.2017.48]
 - 65 Li RC, Ke S, Meng FK, Lu J, Zou XJ, He ZG, Wang WF, Fang MH. CiRS-7 promotes growth and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via regulation of miR-7/HOXB13. *Cell Death Dis* 2018; 9: 838 [PMID: 30082829 DOI: 10.1038/s41419-018-0852-y]
 - 66 Sang M, Meng L, Sang Y, Liu S, Ding P, Ju Y, Liu F, Gu L, Lian Y, Li J, Wu Y, Zhang X, Shan B. Circular RNA ciRS-7 accelerates ESCC progression through acting as a miR-876-5p sponge to enhance MAGE-A family expression. *Cancer Lett* 2018; 426: 37-46 [PMID: 29635069 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.03.049]
 - 67 Hu X, Wu D, He X, Zhao H, He Z, Lin J, Wang K, Wang W, Pan Z, Lin H, Wang M. circGSK3 β promotes metastasis in esophageal squamous cell carcinoma by augmenting β -catenin signaling. *Mol Cancer* 2019; 18: 160 [PMID: 31722716 DOI: 10.1186/s12943-019-1095-y]
 - 68 Pan Z, Lin J, Wu D, He X, Wang W, Hu X, Zhang L, Wang M. Hsa_circ_0006948 enhances cancer progression and epithelial-mesenchymal transition through the miR-490-3p/HMGA2 axis in esophageal squamous cell carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 11937-11954 [PMID: 31881015 DOI: 10.18632/aging.102519]
 - 69 Shi Y, Guo Z, Fang N, Jiang W, Fan Y, He Y, Ma Z, Chen Y. hsa_circ_0006168 sponges miR-100 and regulates mTOR to promote the proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2019; 117: 109151 [PMID: 31229921 DOI: 10.1016/j.bioph.2019.109151]

- 70 Liu J, Xue N, Guo Y, Niu K, Gao L, Zhang S, Gu H, Wang X, Zhao D, Fan R. CircRNA_100367 regulated the radiation sensitivity of esophageal squamous cell carcinomas through miR-217/Wnt3 pathway. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 12412-12427 [PMID: 31851619 DOI: 10.18632/aging.102580]
- 71 Li F, Zhang L, Li W, Deng J, Zheng J, An M, Lu J, Zhou Y. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 6001-6013 [PMID: 25749389 DOI: 10.18632/oncotarget.3469]
- 72 Xing Y, Zha WJ, Li XM, Li H, Gao F, Ye T, Du WQ, Liu YC. Circular RNA circ-Foxo3 inhibits esophageal squamous cell cancer progression via the miR-23a/PTEN axis. *J Cell Biochem* 2020; 121: 2595-2605 [PMID: 31680314 DOI: 10.1002/jcb.29481]
- 73 Fan L, Cao Q, Liu J, Zhang J, Li B. Circular RNA profiling and its potential for esophageal squamous cell cancer diagnosis and prognosis. *Mol Cancer* 2019; 18: 16 [PMID: 30674324 DOI: 10.1186/s12943-018-0936-4]
- 74 Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73-85 [PMID: 26830752 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0]
- 75 Chen Y, Li Z, Zhang M, Wang B, Ye J, Zhang Y, Tang D, Ma D, Jin W, Li X, Wang S. Circ-ASH2L promotes tumor progression by sponging miR-34a to regulate Notch1 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 466 [PMID: 31718694 DOI: 10.1186/s13046-019-1436-0]
- 76 Li Z, Yanfang W, Li J, Jiang P, Peng T, Chen K, Zhao X, Zhang Y, Zhen P, Zhu J, Li X. Tumor-released exosomal circular RNA PDE8A promotes invasive growth via the miR-338/MACC1/MET pathway in pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2018; 432: 237-250 [PMID: 29709702 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.035]
- 77 Li J, Li Z, Jiang P, Peng M, Zhang X, Chen K, Liu H, Bi H, Liu X, Li X. Circular RNA IARS (circ-IARS) secreted by pancreatic cancer cells and located within exosomes regulates endothelial monolayer permeability to promote tumor metastasis. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 177 [PMID: 30064461 DOI: 10.1186/s13046-018-0822-3]
- 78 Xing C, Ye H, Wang W, Sun M, Zhang J, Zhao Z, Jiang G. Circular RNA ADAM9 facilitates the malignant behaviours of pancreatic cancer by sponging miR-217 and upregulating PRSS3 expression. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 3920-3928 [PMID: 31810373 DOI: 10.1080/21691401.2019.1671856]
- 79 Shi H, Li H, Zhen T, Dong Y, Pei X, Zhang X. hsa_circ_001653 Implicates in the Development of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Regulating MicroRNA-377-Mediated HOXC6 Axis. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 20: 252-264 [PMID: 32193152 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.028]
- 80 Wong CH, Lou UK, Li Y, Chan SL, Tong JHM, To KF, Chen Y. CircFOXK2 Promotes Growth and Metastasis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Complexing with RNA Binding Proteins and Sponging MiR-942. *Cancer Res* 2020 [PMID: 32217695 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3268]
- 81 Baiu I, Visser B. Gallbladder Cancer. *JAMA* 2018; 320: 1294 [PMID: 30264121 DOI: 10.1001/jama.2018.11815]
- 82 Huang X, He M, Huang S, Lin R, Zhan M, Yang D, Shen H, Xu S, Cheng W, Yu J, Qiu Z, Wang J. Circular RNA circERBB2 promotes gallbladder cancer progression by regulating PA2G4-dependent rDNA transcription. *Mol Cancer* 2019; 18: 166 [PMID: 31752867 DOI: 10.1186/s12943-019-1098-8]
- 83 Wang S, Zhang Y, Cai Q, Ma M, Jin LY, Weng M, Zhou D, Tang Z, Wang JD, Quan Z. Circular RNA FOXP1 promotes tumor progression and Warburg effect in gallbladder cancer by regulating PKLR expression. *Mol Cancer* 2019; 18: 145 [PMID: 31623628 DOI: 10.1186/s12943-019-1078-z]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。

甲基转移酶样蛋白家族的分子作用机制及在胃癌中的研究进展

王 婧, 王文安, 张 安, 刘宏斌

王婧, 王文安, 张安, 甘肃中医药大学 甘肃省兰州市 730000

刘宏斌, 解放军联勤保障部队第九四〇医院普外科 甘肃省兰州市 730000

王婧, 研究生, 研究方向为胃肠外科.

基金项目: 国家科技部、财政部惠民计划资助项目, No. 2012GS620101; 甘肃省自然科学基金资助项目, No. 1506RJZA309; 甘肃省科技重大专项资助项目, No. 2011GS04390; 甘肃中医药大学研究生创新基金资助项目, No. 2019CX29.

作者贡献分布: 本文综述由王婧、王文安及张安完成; 刘宏斌负责审核.

通讯作者: 刘宏斌, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 解放军联勤保障部队第九四〇医院普外科. liuhongbin999@163.com

收稿日期: 2020-03-02

修回日期: 2020-05-09

接受日期: 2020-05-28

在线出版日期: 2020-06-08

Molecular mechanism of methyltransferase-like protein family: Relationship with gastric cancer

Jing Wang, Wen-An Wang, An Zhang, Hong-Bin Liu

Jing Wang, Wen-An Wang, An Zhang, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Hong-Bin Liu, People's Liberation Army Joint Logistics Support Unit 940 Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: the Ministry of Science and Technology and the Ministry of Finance, No. 2012GS620101; the Natural Science Foundation of Gansu Province, No. 1506RJZA309; Gansu Province Science and Technology Major Special Funding Project, No. 2011GS04390; the Graduate Innovation Fund of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, No. 2019CX29.

Corresponding author: Hong-Bin Liu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, People's Liberation Army Joint Logistics Support Unit 940 Hospital, No. 333, South Binhe Road, Qilihe District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. liuhongbin999@163.com

Received: 2020-03-02

Revised: 2020-05-09

Accepted: 2020-05-28

Published online: 2020-06-08

Abstract

Methyltransferase-like proteins (METTL) are part of a large protein family, which is characterized by the presence of an S-adenosylmethionine (SAM; a common substrate for methylation reactions) binding domain. Although members of this protein family have been shown or predicted as methyltransferases of RNA, DNA, or proteins, most methyltransferases are still poorly characterized. Identifying the complexes where these potential enzymes work can help to understand their function and substrate specificity. The METTL protein family is closely related to the occurrence and development of gastric cancer (GC), and its relationship with GC is of great importance in the diagnosis, treatment, and prognosis of GC. Here we give a systematic and comprehensive review of the mechanism of METTL protein family and its relationship with GC, with an aim to provide important resources for further research on these potential new methyltransferases and the diagnosis and treatment of GC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Methyltransferase-like proteins; Gastric cancer; METTL3; METTL9; METTL16

Citation: Wang J, Wang WA, Zhang A, Liu HB. Molecular mechanism of methyltransferase-like protein family: Relationship with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(11): 428-434
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/428.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.428>

摘要

甲基转移酶样蛋白(methyltransferase-like proteins, METTL)是一个大蛋白家族的一部分,其特征是存在s-腺苷甲硫氨酸(s-adenosylmethionine, SAM)的结合域, SAM是甲基化反应的共同底物。尽管这个蛋白家族的成员被显示或预测为RNA、DNA或蛋白质的甲基转移酶,但大多数甲基转移酶的特征仍然很差,识别这些潜在酶起作用的复合物有助于了解它们的功能和底物特异性。METTL蛋白家族与胃癌(gastric cancer, GC)的发生发展有密切作用,明确其与GC的关系与GC的诊断治疗及预后有着十分重要的作用。本研究是对METTL蛋白家族的作用机制及与GC的关系一次系统和全面的综述,以期为进一步研究这些潜在的新型甲基转移酶和GC的诊治提供重要的资源。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 甲基转移酶样蛋白; 胃癌; METTL3; METTL9; METTL16

核心提要: 甲基转移酶样蛋白(methyltransferase-like proteins, METTL)家族通过调节s-腺苷甲硫氨酸的浓度进行甲基化修饰,家族成员可在哺乳动物中甲基化RNA、DNA或蛋白质,其中主要进行RNA的甲基化修饰。本文主要介绍METTL蛋白家族的分子作用机制以及家族成员在胃癌中的研究进展。

文献来源: 王婧, 王文安, 张安, 刘宏斌. 甲基转移酶样蛋白家族的分子作用机制及在胃癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2020; 28(11): 428-434
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/428.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.428>

0 引言

甲基化修饰广泛应用于调节RNA、DNA和蛋白质的活性,在正常机体和疾病的多种生物学行为中起重要作用,是近年来的研究前沿和热点。s-腺苷甲硫氨酸(s-adenosylmethionine, SAM)是几乎所有细胞甲基化反应的甲基供体,因此需要细胞精确地维持SAM的水平,但是目前对控制哺乳动物细胞内SAM丰度的机制却不甚了解。细菌使用核糖开关直接将细胞内SAM水平与由蛋氨酸和ATP生成SAM的SAM合成酶的生产联系起来。一些研究结果表明,人SAM合成酶的表达也受转录后调节^[1-4]。核苷甲基转移酶(methyltransferase-

like proteins, METTL)是蛋白质的一个多样化家族,其特征是存在甲基转移酶样结构域和由中央的七链 β -折叠结构形成的结构保守的SAM结合结构域。到目前为止, DNA(胞嘧啶-5)甲基转移酶蛋白质家族已经得到了很好的研究,并被鉴定为DNA (Dnmt1、3a和3b),也被鉴定为RNA (Dnmt2)甲基转移酶^[5,6]。METTL蛋白家族是通过调节SAM的浓度进而进行甲基化修饰。通过使用无标记定量质谱系统研究了HeLa细胞中METTL蛋白家族成员的相互作用伴侣,发现许多METTL蛋白在稳定的复合物之外发挥作用,而包括METTL3、METTL14和METTL7B在内的其他蛋白家族成员则具有高置信度的相互作用伴侣^[5,7-9]。下文主要介绍METTL蛋白家族的分子作用机制以及其中的几个家族成员在胃癌(gastric cancer, GC)中的研究进展。

1 METTL蛋白家族的概论

METTL蛋白家族的成员可在哺乳动物中甲基化RNA、DNA或蛋白质,家族成员主要进行RNA的甲基化修饰。

1.1 RNA甲基转移酶 METTL3和METTL14催化mRNA和主要miRNA中N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)的形成。有趣的是,要使METTL3具有活性,必须与METTL14一起组成一个完整的体系^[10]。对于METTL7B,研究鉴定了跨膜蛋白TMEM126A是高度信任的相互作用因子。TMEM126A本身是Myc原癌基因蛋白的靶标,也是功能未知的线粒体膜蛋白,该基因的缺陷可导致7型视神经萎缩。这种与线粒体膜蛋白的相互作用可能暗示了METTL7B在线粒体RNA甲基化中的潜在功能。METTL8可以在体外和人类细胞中催化RNA中3-甲基胞苷的形成。已经确定脯氨酰4-羟化酶亚单位 α 1是METTL8的交互因子,可以推测METTL8将RNA修饰与转录调节结合在一起。研究显示METTL1可以在与Trna[鸟嘌呤-N(7)]-甲基转移酶非催化亚基WDR4形成复合体的情况下催化mRNA和tRNA中的7-甲基鸟苷形成^[11-13]。与此相反,另一种新近鉴定出的m6A RNA甲基转移酶METTL16似乎不需要其他蛋白质来发挥其甲基转移酶活性。通过对GFP-METTL16的纯化进行活性测试,在体外RNA甲基转移酶测定中,其纯化包含预期的总细胞RNA甲基转移酶活性,这表明METTL16确实没有为保持活性所需的必需伴侣^[14]。

1.2 DNA甲基转移酶 敲除METTL4的RNAi不仅诱导G1期细胞周期停滞,而且导致中期染色体排列缺陷,进而提出METTL4可能使DNA甲基化^[15]。METTL9是一种类甲基化转移酶,属于DREVI转甲基酶家族,可以与野生的P53结合,进而使DNA上的许多基因位点发生高甲基化,导致肿瘤抑制因子等重要基因失活。因此,可以通过

研究DNA甲基转移酶抑制剂抑制特定位置上的核酸甲基化, 进而可以纠正错误的甲基化修饰改变基因的表达, 对疾病的诊治提供新的思路^[16,17]。

1.3 蛋白质甲基转移酶 METTL9和钙连接蛋白前体(calnexin precursor, CANX)之间的相互作用, 通过进行了GFP-METTL9免疫沉淀, 并按预期通过免疫印迹检测到CANX作为METTL9的相互作用因子。CANX在调节内质网腔内钙浓度中起着重要作用, 并且可以作为蛋白质伴侣协助蛋白质折叠和质量控制。基于这种相互作用, 我们可以推测METTL9可能是一种蛋白质而不是RNA甲基转移酶, 并且可能将新生的蛋白质折叠与翻译后修饰结合在一起^[7]。研究表明METTL10和METTL11A是蛋白质甲基转移酶^[8,17]。

2 METTL3-METTL4复合体的分子作用机制及其在GC中的研究进展

m6A被发现于20世纪70年代, 是腺嘌呤(A)第6位氮原子发生甲基化而形成的一种修饰, 是真核生物RNA最常见的甲基化修饰^[18-20]。m6A是哺乳生物中mRNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)中最常见的内部修饰。M6A修饰受三种类型的酶调控: “写入程序”(甲基转移酶, 包括WTAP, RBM15和METTL3/14/16等), “阅读程序”(RNA结合蛋白和异质核糖核蛋白的YTH域, 包括YTHDF1/2/3等)和“橡皮擦”(脱甲基酶, 包括ALKBH5和FTO), 作用机制如图1所示。m6A甲基转移酶, 结合蛋白和脱甲基酶可以诱导癌基因转录表达, 癌细胞增殖, 分化阻滞, 侵袭, 转移, 肿瘤发生和对癌症治疗的抵抗力^[21,22]。

METTL3可与METTL14、WTAP形成一个稳定的异源二聚体, 对哺乳动物的mRNA进行m6A甲基化修饰, 这个复合体属于甲基转移酶类m6A调控蛋白^[23-27]。METTL3和METTL14均有甲基转移酶活性, 但METTL14的催化活性要远高于METTL3。尽管单独的METTL3或METTL14在体外表现出相对较弱的催化活性, METTL3-METTL4复合体则具有更高的催化能力。METTL3-METTL4复合体的结构中只有METTL3与SAM结合, 而METTL14起着底物识别的结构性作用, 因此, 异二聚体METTL3-METTL14复合体被认为是m6A甲基转移酶的催化结构域^[28]。METTL3在催化中起到核心的作用, METTL14则起到支撑METTL3的结构的作用。由METTL3-METTL4复合体介导的mRNA m6A修饰会导致mRNA衰减, 降低mRNA稳定性, 促进mRNA从细胞核输出到细胞质以及将5'-UTR-甲基化的mRNA翻译成蛋白质。敲低METTL3或METTL14会重新调节许多转录本的表达, 例如多能性因子Nanog, 并损害胚胎干细胞分化^[29-33]。RNA甲基转

移酶还通过调节miRNA表达来调节基因表达, METTL3甲基化pri-miRNA, 标记它们以进行识别和加工, 并以与细胞类型无关的方式增强整体miRNA的成熟度^[34]。

GC是消化道最多见的恶性肿瘤, 早期发现较为困难, 一般在偶然检查中发现, 往往已处于晚期, 给患者及家属带来巨大的精神和经济压力。GC的发病原因复杂, 它的发生、发展是一个由多种癌基因包括原癌和抑癌基因、促凋亡和抑凋亡基因共同参与的多阶段、多途径的过程。从分子水平探讨GC发病机制是近几年来研究的热点之一, 基因水平的研究可以为GC的诊断、治疗和预后的判断开辟新的途径^[35-38]。METTL3介导的m6A修饰存在于GC细胞中, 锌指MYM型含1(zinc finger MYM-type containing 1, ZMYM1)是METTL3的真正m6A靶标。METTL3对ZMYM1 mRNA的m6A修饰依靠“阅读器”蛋白HuR依赖性途径增强了其稳定性。此外, ZMYM1通过募集CtBP/LSD1/CoREST复合物结合并介导E-钙粘蛋白启动子的阻遏, 从而促进上皮-间质转化程序和转移。揭示了METTL3/ZMYM1/E-钙粘蛋白信号作为抗GC转移策略中的潜在治疗靶点^[39]。通过shRNA转染敲低了人GC细胞系AGS和MKN45中的METTL3, RT-qPCR分析和蛋白质印迹分别验证了RNA干扰对mRNA和蛋白质水平的有效性, 发现METTL3可抑制AGS和MKN45细胞中的细胞增殖, 迁移和侵袭。此外, METTL3减少GC细胞中的Bcl2和增加Bax和活性Caspase-3, 这表明细胞凋亡途径被激活。机制研究表明METTL3导致人GC细胞中AKT信号通路失活, 包括AKT磷酸化水平降低以及下游效应子p70S6K和Cyclin D1的表达。揭示了METTL3的下调会抑制人GC细胞的增殖和迁移, 并导致AKT信号通路失活, 这表明METTL3可能是治疗人GC的潜在靶标^[40-46]。研究发现, METTL14mRNA在GC组织中与癌旁组织相比, 表达水平显著降低。通过RNAi干扰内源性METTL14表达后, 可显著促进GC细胞的增殖、侵袭和迁移。结果说明METTL14可能在GC发生发展过程中起到抑癌基因作用, METTL14的抑癌作用也许能为GC临床分型诊断、治疗方案选择以及衡量愈合提供一个新的生物学标志^[47,48]。

3 METTL9的分子作用机制及其在GC中的研究进展

METTL9是P53的一个下游基因, METTL9的染色体定位是在16p12-13, 由六个外显子和五个内含子组成, METTL9mRNA的开放阅读框在282-1130 bp处, 编码序列长度为849 bp。METTL9基因序列能与野生型P53蛋白结合, 与突变型P53蛋白几乎不结合。METTL9蛋白为亲水性蛋白, 存在一个跨膜区, 大约在42-79氨基酸片段, 没有信号肽^[17,49]。METTL9是一种类甲基化转移酶, 属于

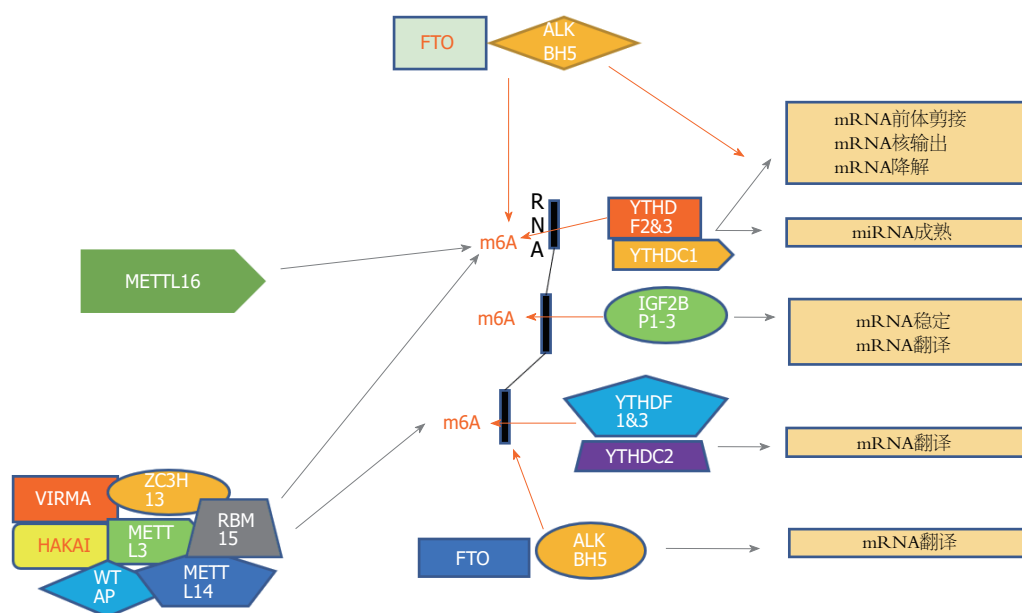


图 1 N6-甲基腺苷甲基转移酶、去甲基化酶和结合蛋白的作用机制. 橙色箭头表示抑制作用, 灰色箭头表示促进作用.

DREVI转甲基酶基因家族, 与DREVI基因具有高相似性, 而且与野生的P53的内含子区域结合, 致使发生高甲基化, 导致肿瘤抑制因子等重要基因失活. 在该蛋白酶的作用下, 可能使DNA的SAM的甲基转移到CpG二核苷酸的胞嘧啶5位碳原子上, 生成5-甲基胞嘧啶, 最终导致DNA甲基化, 引起癌症的发生^[6,16].

METTL9基因作为P53的一个下游基因在GC组织中高表达, 在正常组织中低表达并在GC组织中随组织分化程度减低表达成上升趋势^[49]. 所以, 我们可以把METTL9当作肿瘤标记物对肿瘤风险进行评估, 进而得到预防策略, 对早期诊断及手术方式提供指导.

4 METTL16的分子作用机制及其在GC中的研究进展

METTL16是鉴定出的第二种甲基腺苷(methyladenosine, mA)甲基转移酶, 其已知的底物包括U6小核糖核酸(small nuclear RNA, snRNA)和编码转移相关肺腺癌转录物1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)的人MAT2A mRNA^[49-51]. METTL16在结构上与METTL3类似, 但具有一些独特的元素, 例如Rossmann折叠中的独特 α B螺旋. 与METTL3-METTL14复合体相比, 全长METTL16形成同型二聚体, 一种天然的凝胶位移分析表明METTL16与MALAT1 RNA三螺旋结合. 此外, 尽管METTL16的结晶部分具有与全长多肽相同的活性, 但METTL3-METTL14复合体的催化结构域需要METTL3的N末端CCCH基序才能发挥全部活性, 可能需要额外的结构域才能将RNA底物正确定位在METTL3-METTL14复合体的催化腔内, 而METTL16的延伸环足以定向其RNA底物以进行mA修饰. 因此,

尽管METTL3和METTL16的催化活性可能具有相似的结构基础, 但由于延伸环的位置和其他RNA结合结构域的存在, 导致底物特异性差异很大^[52-54]. METTL16诱导mRNA的3-UTR以及U6小核RNA的A43中的mA修饰, 该碱基在剪接过程中与前mRNA的5个剪接位点碱基配对, 这表明METTL16在mRNA稳定性和剪接中起重要作用. 有趣的是, 一项研究提出了METTL16在mRNA前剪接过程中发挥了额外的作用, 使METTL16可以作为无论是mA的“书写器”还是“阅读器”. 作为mA的“书写器”, METTL16在SAM存在下迅速甲基化MAT2A mRNA, 导致内含子保留, 然后发生核降解^[55,56]. 当SAM水平低时, MAT2A mRNA上METTL16的长期占据会增强保留内含子的剪接. 从大肠杆菌到人均发现METTL16同源物, 它们均具有N端甲基转移酶结构域. 作为SAM依赖性甲基转移酶, 预测METTL16具有高度保守的Rossmann折叠^[57]. MALAT1核糖核酸三螺旋本身或邻近区域是METTL16的底物. MAT2A保留的内含子的剪接被快速诱导蛋氨酸耗竭后, 此效应需要一个保守的发夹(hp1), 我们进一步显示了它是METTL16 mA底物. 重要的是, 敲除METTL16可以消除蛋氨酸缺乏条件下对MAT2A剪接的诱导, 同时将METTL16强制结合到MAT2A 3UTR足以在Met充足的条件下促进剪接. 我们提出了一个模型, 其中MAT2A hp1上的METTL16占用促进了保留的内含子的剪接. 在高SAM含量下, METTL16迅速结合, 甲基化和解离, 有利于内含子保留. 在SAM限制条件下, METTL16不能有效地甲基化, 这会增加其在hp1上的停留时间并刺激保留的内含子的剪接. 我们得出的结论是METTL16是保守的U6 snRNA甲

基转移酶, 它已经在脊椎动物中进化出了另一种功能, 通过转录后调节SAM合成酶基因的表达来控制SAM稳态^[58-61].

虽然, 目前对于METTL16在GC中的研究还没有相关文献的报道, 但是METTL16相关的两个癌基因MAT2A和MALAT1已经被证实与GC的发生发展相关. 对癌组织及癌旁组织进行实时荧光定量PCR与Western blot技术检测, 结果显示GC组织中MAT2A mRNA相对表达量明显高于癌旁正常胃组织, 表明MAT2A在GC中表达上调^[59]. MALAT1基因在GC组织中呈高表达, 下调MALAT1基因表达可有效抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭力, 为以MALAT1为靶点的GC基因靶向治疗奠定了基础^[55].

5 结论

目前, METTL蛋白家族引起了人们的极大兴趣, 因为该蛋白家族被认为涵盖了许多潜在的新型甲基转移酶. 但是, 对于许多METTL蛋白, 尚不清楚它们是否确实是活性酶, 以及它们的底物是什么: RNA, DNA或蛋白质. 最近发现, 在我们研究的酶中, 除METTL3-14复合体外, 还有METTL7B, METTL8和METTL16等都是RNA甲基转移酶. 在过去的几年中, 由METTL家族成员催化的新发现、新类型和新的RNA修饰位点的首次功能表征, 激发了对该蛋白家族的兴趣. METTL蛋白家族对GC的作用已经有一些研究进展, 但调控机制尚不明确, 对METTL蛋白家族的深入研究将对GC乃至所有肿瘤的诊疗有极其重要的意义.

6 参考文献

- Murray B, Antonyuk SV, Marina A, Van Liempd SM, Lu SC, Mato JM, Hasnain SS, Rojas AL. Structure and function study of the complex that synthesizes S-adenosylmethionine. *IUCr* 2014; 1: 240-249 [PMID: 25075345 DOI: 10.1107/S2052252514012585]
- Chik F, Machnes Z, Szyf M. Synergistic anti-breast cancer effect of a combined treatment with the methyl donor S-adenosyl methionine and the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Carcinogenesis* 2014; 35: 138-144 [PMID: 23985780 DOI: 10.1093/carcin/bgt284]
- Hashimoto Y, Zumwalt TJ, Goel A. DNA methylation patterns as noninvasive biomarkers and targets of epigenetic therapies in colorectal cancer. *Epigenomics* 2016; 8: 685-703 [PMID: 27102979 DOI: 10.2217/epi-2015-0013]
- Luo WP, Du YF, Huang J, Huang WQ, Xu M, Yan B, Mo XF, Zhang CX. [Effect of peripheral bloodgenomic DNA methylation on the relationship between methyl donor status and risk of breast cancer]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2017; 38: 537-541 [PMID: 28468078 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.025]
- Zhou KI, Pan T. Structures of the m(6)A Methyltransferase Complex: Two Subunits with Distinct but Coordinated Roles. *Mol Cell* 2016; 63: 183-185 [PMID: 27447983 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.07.005]
- Okano M, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases. *Nat Genet* 1998; 19: 219-220 [PMID: 9662389 DOI: 10.1038/890]
- Martin GH, Park CY. Meddling with METTLs in Normal and Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2018; 22: 139-141 [PMID: 29395048 DOI: 10.1016/j.stem.2018.01.013]
- Dorsett M, Westlund B, Schedl T. METT-10, a putative methyltransferase, inhibits germ cell proliferative fate in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2009; 183: 233-247 [PMID: 19596901 DOI: 10.1534/genetics.109.105270]
- Dorsett M, Schedl T. A role for dynein in the inhibition of germ cell proliferative fate. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 6128-6139 [PMID: 19752194 DOI: 10.1128/MCB.00815-09]
- Wang X, Feng J, Xue Y, Guan Z, Zhang D, Liu Z, Gong Z, Wang Q, Huang J, Tang C, Zou T, Yin P. Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex. *Nature* 2016 Jun 23; 534: 575-578 [PMID: 27281194 DOI: 10.1038/nature18298]
- Heyn H, Esteller M. An Adenine Code for DNA: A Second Life for N6-Methyladenine. *Cell* 2015; 161: 710-713 [PMID: 25936836 DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.021]
- van Nuland R, Smits AH, Pallaki P, Jansen PW, Vermeulen M, Timmers HT. Quantitative dissection and stoichiometry determination of the human SET1/MLL histone methyltransferase complexes. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2067-2077 [PMID: 23508102 DOI: 10.1128/MCB.01742-12]
- Ignatova VV, Jansen PWTC, Baltissen MP, Vermeulen M, Schneider R. The interactome of a family of potential methyltransferases in HeLa cells. *Sci Rep* 2019; 9: 6584 [PMID: 31036863 DOI: 10.1038/s41598-019-43010-2]
- Aoyama T, Yamashita S, Tomita K. Mechanistic insights into m6A modification of U6 snRNA by human METTL16. *Nucleic Acids Res* 2020; 48: 5157-5168 [PMID: 32266935 DOI: 10.1093/nar/gkaa227]
- Kweon SM, Chen Y, Moon E, Kvederavičiūtė K, Klimasauskas S, Feldman DE. An Adversarial DNA N6-Methyladenine-Sensor Network Preserves Polycomb Silencing. *Mol Cell* 2019; 74: 1138-1147.e6 [PMID: 30982744 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.03.018]
- Khalili M, Wong RJ. Underserved Does Not Mean Undeserved: Unfurling the HCV Care in the Safety Net. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3250-3252 [PMID: 30311153 DOI: 10.1007/s10620-018-5316-9]
- 徐欢, 董斌, 林月霞, 田素娟, 杜欣娥. 纳米胶体金的制备及粒径的测定. *广东药学院学报* 2010; 26: 127-130
- Guan K, Liu X, Li J, Ding Y, Li J, Cui G, Cui X, Sun R. Expression Status And Prognostic Value Of M6A-associated Genes in Gastric Cancer. *J Cancer* 2020; 11: 3027-3040 [PMID: 32226518 DOI: 10.7150/jca.40866]
- Deng X, Su R, Weng H, Huang H, Li Z, Chen J. RNA N⁶-methyladenosine modification in cancers: current status and perspectives. *Cell Res* 2018; 28: 507-517 [PMID: 29686311 DOI: 10.1038/s41422-018-0034-6]
- Chen K, Wei Z, Zhang Q, Wu X, Rong R, Lu Z, Su J, de Magalhães JP, Rigden DJ, Meng J. WHISTLE: a high-accuracy map of the human N6-methyladenosine (m6A) epitranscriptome predicted using a machine learning approach. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: e41 [PMID: 30993345 DOI: 10.1093/nar/gkz074]
- Lan Q, Liu PY, Haase J, Bell JL, Hüttelmaier S, Liu T. The Critical Role of RNA m6A Methylation in Cancer. *Cancer Res* 2019; 79: 1285-1292 [PMID: 30894375 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2965]
- Zhang C, Fu J, Zhou Y. A Review in Research Progress Concerning m6A Methylation and Immunoregulation. *Front Immunol* 2019; 10: 922 [PMID: 31080453 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00922]

- 23 Liu N, Zhou KI, Parisien M, Dai Q, Diatchenko L, Pan T. N6-methyladenosine alters RNA structure to regulate binding of a low-complexity protein. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: 6051-6063 [PMID: 28334903 DOI: 10.1093/nar/gkx141]
- 24 Lu N, Li X, Yu J, Li Y, Wang C, Zhang L, Wang T, Zhong X. Curcumin Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Hepatic Lipid Metabolism Disorder by Modification of m⁶A RNA Methylation in Piglets. *Lipids* 2018; 53: 53-63 [PMID: 29488640 DOI: 10.1002/lipd.12023]
- 25 Zhou KI, Parisien M, Dai Q, Liu N, Diatchenko L, Sachleben JR, Pan T. N(6)-Methyladenosine Modification in a Long Noncoding RNA Hairpin Predispases Its Conformation to Protein Binding. *J Mol Biol* 2016; 428: 822-833 [PMID: 26343757 DOI: 10.1016/j.jmb.2015.08.021]
- 26 Yang Y, Hsu PJ, Chen YS, Yang YG. Dynamic transcriptomic m⁶A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism. *Cell Res* 2018; 28: 616-624 [PMID: 29789545 DOI: 10.1038/s41422-018-0040-8]
- 27 Alarcón CR, Goodarzi H, Lee H, Liu X, Tavazoie S, Tavazoie SF. HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell* 2015; 162: 1299-1308 [PMID: 26321680 DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.011]
- 28 Cui Q, Shi H, Ye P, Li L, Qu Q, Sun G, Sun G, Lu Z, Huang Y, Yang CG, Riggs AD, He C, Shi Y. m⁶A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep* 2017; 18: 2622-26 [PMID: 28297667 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.059]
- 29 Wei W, Ji X, Guo X, Ji S. Regulatory Role of N⁶-methyladenosine (m⁶A) Methylation in RNA Processing and Human Diseases. *J Cell Biochem* 2017; 118: 2534-2543 [PMID: 28256005 DOI: 10.1002/jcb.25967]
- 30 Dai D, Wang H, Zhu L, Jin H, Wang X. N6-methyladenosine links RNA metabolism to cancer progression. *Cell Death Dis* 2018; 9: 124 [PMID: 29374143 DOI: 10.1038/s41419-017-0129-x]
- 31 Liu J, Yue Y, Han D, Wang X, Fu Y, Zhang L, Jia G, Yu M, Lu Z, Deng X, Dai Q, Chen W, He C. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation. *Nat Chem Biol* 2014; 10: 93-95 [PMID: 24316715 DOI: 10.1038/nchembio.1432]
- 32 Mendel M, Chen KM, Homolka D, Gos P, Pandey RR, McCarthy AA, Pillai RS. Methylation of Structured RNA by the m⁶A Writer METTL16 Is Essential for Mouse Embryonic Development. *Mol Cell* 2018; 71: 986-1000.e11 [PMID: 30197299 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.004]
- 33 Sui X, Hu Y, Ren C, Cao Q, Zhou S, Cao Y, Li M, Shu W, Huo R. METTL3-mediated m6A is required for murine oocyte maturation and maternal-to-zygotic transition. *Cell Cycle* 2020; 19: 391-404 [PMID: 31916488 DOI: 10.1080/15384101.2019.1711324]
- 34 Bedi RK, Huang D, Eberle SA, Wiedmer L, Ślédz P, Caffisch A. Small-Molecule Inhibitors of METTL3, the Major Human Epitranscriptomic Writer. *Chem Med Chem* 2020; 15: 744-748 [PMID: 32159918 DOI: 10.1002/cmdc.202000011]
- 35 Wang P, Duxtader KA, Nam Y. Structural Basis for Cooperative Function of Mettl3 and Mettl14 Methyltransferases. *Mol Cell* 2016; 63: 306-317 [PMID: 27373337 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.05.041]
- 36 Huang J, Dong X, Gong Z, Qin LY, Yang S, Zhu YL, Wang X, Zhang D, Zou T, Yin P, Tang C. Solution structure of the RNA recognition domain of METTL3-METTL14 N⁶-methyladenosine methyltransferase. *Protein Cell* 2019; 10: 272-284 [PMID: 29542011 DOI: 10.1007/s13238-018-0518-7]
- 37 Lin S, Choe J, Du P, Triboulet R, Gregory RI. The m(6)A Methyltransferase METTL3 Promotes Translation in Human Cancer Cells. *Mol Cell* 2016; 62: 335-345 [PMID: 27117702 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.021]
- 38 Du M, Zhang Y, Mao Y, Mou J, Zhao J, Xue Q, Wang D, Huang J, Gao S, Gao Y. MiR-33a suppresses proliferation of NSCLC cells via targeting METTL3 mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482: 582-589 [PMID: 27856248 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.077]
- 39 Yue B, Song C, Yang L, Cui R, Cheng X, Zhang Z, Zhao G. METTL3-mediated N6-methyladenosine modification is critical for epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 142 [PMID: 31607270 DOI: 10.1186/s12943-019-1065-4]
- 40 Taketo K, Konno M, Asai A, Koseki J, Toratani M, Satoh T, Doki Y, Mori M, Ishii H, Ogawa K. The epitranscriptome m6A writer METTL3 promotes chemo- and radioresistance in pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 2018; 52: 621-629 [PMID: 29345285 DOI: 10.3892/ijo.2017.4219]
- 41 Visvanathan A, Patil V, Arora A, Hegde AS, Arivazhagan A, Santosh V, Somasundaram K. Essential role of METTL3-mediated m⁶A modification in glioma stem-like cells maintenance and radioresistance. *Oncogene* 2018; 37: 522-533 [PMID: 28991227 DOI: 10.1038/onc.2017.351]
- 42 Cai X, Wang X, Cao C, Gao Y, Zhang S, Yang Z, Liu Y, Zhang X, Zhang W, Ye L. HBXIP-elevated methyltransferase METTL3 promotes the progression of breast cancer via inhibiting tumor suppressor let-7g. *Cancer Lett* 2018; 415: 11-19 [PMID: 29174803 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.11.018]
- 43 Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, Shi J, Millán-Zambrano G, Robson SC, Aspris D, Migliori V, Bannister AJ, Han N, De Braekeleer E, Ponstingl H, Hendrick A, Vakoc CR, Vassiliou GS, Kouzarides T. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m⁶A-dependent translation control. *Nature* 2017; 552: 126-131 [PMID: 29186125 DOI: 10.1038/nature24678]
- 44 Li X, Tang J, Huang W, Wang F, Li P, Qin C, Qin Z, Zou Q, Wei J, Hua L, Yang H, Wang Z. The M6A methyltransferase METTL3: acting as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 96103-96116 [PMID: 29221190 DOI: 10.18632/oncotarget.21726]
- 45 Hu Y, Li Y, Huang Y, Jin Z, Wang C, Wang H, Xu J. METTL3 regulates the malignancy of cervical cancer via post-transcriptional regulation of RAB2B. *Eur J Pharmacol* 2020; 879: 173134 [PMID: 32339511 DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173134]
- 46 Vu LP, Pickering BF, Cheng Y, Zaccara S, Nguyen D, Minuesa G, Chou T, Chow A, Saletore Y, MacKay M, Schulman J, Famulare C, Patel M, Klimek VM, Garrett-Bakelman FE, Melnick A, Carroll M, Mason CE, Jaffrey SR, Kharas MG. The N⁶-methyladenosine (m⁶A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells. *Nat Med* 2017; 23: 1369-1376 [PMID: 28920958 DOI: 10.1038/nm.4416]
- 47 Ma JZ, Yang F, Zhou CC, Liu F, Yuan JH, Wang F, Wang TT, Xu QG, Zhou WP, Sun SH. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N6-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology* 2017; 65: 529-543 [PMID: 27774652 DOI: 10.1002/hep.28885]
- 48 Weng H, Huang H, Wu H, Qin X, Zhao BS, Dong L, Shi H, Skibbe J, Shen C, Hu C, Sheng Y, Wang Y, Wunderlich M, Zhang B, Dore LC, Su R, Deng X, Ferchen K, Li C, Sun M, Lu Z, Jiang X, Marcucci G, Mulloy JC, Yang J, Qian Z, Wei M, He C, Chen J. METTL14 Inhibits Hematopoietic Stem/Progenitor Differentiation and Promotes Leukemogenesis via mRNA m⁶A Modification. *Cell Stem Cell* 2018; 22: 191-205.e9 [PMID: 29290617 DOI: 10.1016/j.stem.2017.11.016]
- 49 Hamey JJ, Wienert B, Quinlan KGR, Wilkins MR. METTL21B Is a Novel Human Lysine Methyltransferase of Translation Elongation Factor 1A: Discovery by CRISPR/Cas9 Knockout. *Mol Cell Proteomics* 2017; 16: 2229-2242 [PMID: 29290617 DOI: 10.1075/mcp.160111.hamey]

- 10.1016/j.stem.2017.11.016]
- 50 Shima H, Matsumoto M, Ishigami Y, Ebina M, Muto A, Sato Y, Kumagai S, Ochiai K, Suzuki T, Igarashi K. S-Adenosylmethionine Synthesis Is Regulated by Selective N⁶-Adenosine Methylation and mRNA Degradation Involving METTL16 and YTHDC1. *Cell Rep* 2017; 21: 3354-3363 [PMID: 29262316 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.092]
- 51 Ruszkowska A, Ruszkowski M, Dauter Z, Brown JA. Structural insights into the RNA methyltransferase domain of METTL16. *Sci Rep* 2018; 8: 5311 [PMID: 29593291 DOI: 10.1038/s41598-018-23608-8]
- 52 Dorsett M, Westlund B, Schedl T. Mett-10, a putative methyltransferase, inhibits germ cell proliferative fate in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2009;183(1), 233-47 [PMID: 19596901 DOI: 10.1534/genetics.109.105270]
- 53 Wen J, Lv R, Ma H, Shen H, He C, Wang J, Jiao F, Liu H, Yang P, Tan L, Lan F, Shi YG, He C, Shi Y, Diao J. Zc3h13 Regulates Nuclear RNA m⁶A Methylation and Mouse Embryonic Stem Cell Self-Renewal. *Mol Cell* 2018; 69: 1028-1038.e6 [PMID: 29547716 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.02.015]
- 54 Brown JA, Kinzig CG, DeGregorio SJ, Steitz JA. Methyltransferase-like protein 16 binds the 3'-terminal triple helix of MALAT1 long noncoding RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 14013-14018 [PMID: 27872311 DOI: 10.1073/pnas.1614759113]
- 55 Brown JA, Valenstein ML, Yario TA, Tycowski KT, Steitz JA. Formation of triple-helical structures by the 3'-end sequences of MALAT1 and MEN β noncoding RNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 19202-19207 [PMID: 23129630 DOI: 10.1073/pnas.1217338109]
- 56 Pendleton KE, Chen B, Liu K, Hunter OV, Xie Y, Tu BP, Conrad NK. The U6 snRNA m⁶A Methyltransferase METTL16 Regulates SAM Synthetase Intron Retention. *Cell* 2017; 169: 824-835.e14 [PMID: 28525753 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.003]
- 57 Shimazu T, Barjau J, Sohtome Y, Sodeoka M, Shinkai Y. Selenium-based S-adenosylmethionine analog reveals the mammalian seven-beta-strand methyltransferase METTL10 to be an EF1A1 lysine methyltransferase. *PLoS One* 2014; 9: e105394 [PMID: 25144183 DOI: 10.1371/journal.pone.0105394]
- 58 Brannan KW, Jin W, Huelga SC, Banks CA, Gilmore JM, Florens L, Washburn MP, Van Nostrand EL, Pratt GA, Schwinn MK, Daniels DL, Yeo GW. SONAR Discovers RNA-Binding Proteins from Analysis of Large-Scale Protein-Protein Interactomes. *Mol Cell* 2016; 64: 282-293 [PMID: 27720645 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.003]
- 59 Martínez-Chantar ML, Latasa MU, Varela-Rey M, Lu SC, García-Trevijano ER, Mato JM, Avila MA. L-methionine availability regulates expression of the methionine adenosyltransferase 2A gene in human hepatocarcinoma cells: role of S-adenosylmethionine. *J Biol Chem* 2003; 278: 19885-19890 [PMID: 12660248 DOI: 10.1074/jbc.M211554200]
- 60 Warda AS, Kretschmer J, Hackert P, Lenz C, Urlaub H, Höbartner C, Sloan KE, Bohnsack MT. Human METTL16 is a N⁶-methyladenosine (m⁶A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs. *EMBO Rep* 2017; 18: 2004-2014 [PMID: 29051200 DOI: 10.15252/embr.201744940]
- 61 Doxtader KA, Wang P, Scarborough AM, Seo D, Conrad NK, Nam Y. Structural Basis for Regulation of METTL16, an S-Adenosylmethionine Homeostasis Factor. *Mol Cell* 2018; 71: 1001-1011.e4 [PMID: 30197297 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.025]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

促进大肠癌血管新生相关因素研究进展

李明月, 范恒, 胡德胜

李明月, 范恒, 胡德胜, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

李明月, 博士研究生, 主要从事中药治疗溃疡性结肠炎免疫学机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 31770983。

作者贡献分布: 本文综述由李明月与范恒完成; 胡德胜审校。

通讯作者: 胡德胜, 教授, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科。desheng.hu@hust.edu.cn

收稿日期: 2020-01-17

修回日期: 2020-02-19

接受日期: 2020-05-14

在线出版日期: 2020-06-08

Angiogenesis-promoting factors in colorectal cancer

Ming-Yue Li, Heng Fan, De-Sheng Hu

Ming-Yue Li, Heng Fan, De-Sheng Hu, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31770983.

Corresponding author: De-Sheng Hu, Professor, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277, Jiefang Road, Hanjiang District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. desheng.hu@hust.edu.cn

Received: 2020-01-17

Revised: 2020-02-19

Accepted: 2020-05-14

Published online: 2020-06-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the common malignant tumors, accounting for about 10% and 9.4% of malignancies

in males and females, respectively. The number of patients who die from CRC reaches 700000 each year. In addition, there are about 1.4 million new patients every year. Angiogenesis is involved in a variety of physiological and pathological processes and is an important pathological marker for many diseases such as tumor, ischemia, atherosclerosis, inflammation, wound healing, and tissue regeneration. Angiogenesis plays a crucial role in the occurrence, development, and metastasis of CRC. In this review, we summarize our current knowledge of tumor-associated angiogenesis, the factors that promote angiogenesis in CRC, and future directions in this field, with an aim to provide a theoretical basis for better understanding the role of angiogenesis in the pathogenesis of CRC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Angiogenesis; Promoting factors

Citation: Li MY, Fan H, Hu DS. Angiogenesis-promoting factors in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(11): 435-442
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/435.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i11.435>

摘要

大肠癌(colorectal cancer, CRC)是胃肠道常见的恶性肿瘤, 占全球男性和女性恶性肿瘤约10%和9.4%, 每年因大肠癌死亡的患者可达70万人, 每年新增患者数约为140万人, 呈逐年增加趋势。血管新生参与多种生理病理过程, 是很多疾病(肿瘤、局部缺血、动脉粥样硬化、炎症性疾病等)以及创口愈合、组织再生的重要病理学标志。血管新生在CRC的发生、发展与转移中发挥重要作用。对于促进大肠癌血管新生相关因素的研究有利于寻找或者研发更有效的抑制CRC血管新生的药物, 从而达到抗肿瘤的效果。本文

就肿瘤相关血管新生、促CRC血管新生因素、结论三个方面进行综述, 为我们更好地认识血管新生在CRC发病过程中的作用提供理论依据。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大肠癌; 血管新生; 血管新生促进因素

核心提要: 血管新生与大肠癌(colorectal cancer, CRC)的发生、发展与转移密切相关, 探究CRC中促进血管新生的相关因素, 有助于寻找和开发更有效的抑制CRC中血管新生的药物, 为CRC的诊治提供新的策略。

文献来源: 李明月, 范恒, 胡德胜. 促进大肠癌血管新生相关因素研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(11): 435-442

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/435.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.435>

0 引言

血管新生, 指在各种诱导和抑制因素的共同作用下, 从原有血管萌生出新血管的过程. 其过程涉及细胞、可溶性分子以及细胞外基质等^[1]. 具体机制为^[2]: 组织微环境变化激活内皮细胞, 引起细胞间及基底膜结构重塑, 周皮细胞分裂, 从而使边缘化的内皮细胞得以伸出伪足, 迁移出细胞外基质; 柄细胞紧随顶端细胞, 不断增殖使新生血管得以延长, 形成管腔, 并募集周皮细胞稳固血管结构。

血管新生与肿瘤生长之间的关系由Hanahan等^[3]于1971年首次提出, 当肿瘤组织生长达到1-3 mm后, 其生长需要充足的血管供应, 因此需要形成新的血管向细胞提供氧分与营养, 并运输代谢物, 以保证肿瘤组织的正常生长. 至此以后就形成了靶向血管新生来治疗肿瘤的假说. 在过去近40年中, 大量研究支持了此假说. 但是经过多年对各种肿瘤的抗血管生成药物的研究得出结论: 仅仅使用抗肿瘤血管生成药物无法达到预期治疗肿瘤的效果; 在大多数情况下必须将它们与细胞毒性药物或者靶向药物联用才能发挥积极效果. 肿瘤血管新生过程同样受正向和负向调节因子的共同作用, 处于一种动态平衡中, 一旦这种平衡被破坏, 机体将开启活跃的血管新生. 正向调节因子多为蛋白或者细胞因子^[4], 通过直接或间接作用引起血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达上调, 从而促进新血管的形成, 主要包括生长因子类和其他调节因子; 负向调节因子主要包括蛋白质片段、可溶性介质和抑癌基因等^[5]. 近年来, 相关研究发现骨形成蛋白家族(bone morphogenetic proteins, BMPs)、轴突导向分子、miRNAs和內皮细胞代谢也参与肿瘤血管新生的调节^[6]. 本文就促进大肠癌血管新生的相关因素作一综述。

1 生长因子类

血小板衍生生长因子D (platelet-derived growth factor-D, PDGF-D)在肿瘤的发生发展中发挥重要作用, 研究表明, 在结直肠癌中, PDGF-D表达上调并与临床病例特征呈正相关, 促进肿瘤生长、迁移和血管生成. 此外, PDGF-D可通过Notch1和Twist1信号通路促进肿瘤上皮细胞向间充质细胞转化^[7]. VEGF与VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)是血管生成的关键因素, 贝伐单抗是一种靶向VEGR的人源化抗体. VEGF中内分泌腺源性VEGF是一种克隆血管生成因子, 可选择性的作用于内分泌腺细胞的内皮, 可导致血管新生, 促进CRC细胞增殖和肝转移^[8]. 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGFs), 在CRC组织内IGF-I和IGF-II表达水平明显升高. IGF-I来源于肝脏, 可促进细胞增殖, 抑制肿瘤细胞凋亡^[9,10]. Hakam等^[11]研究发现, IGF-I可诱导VEGF生成, 促进CRC血管生成. 随后, Reinmuth等^[12]研究证实, 阻断IGF-I受体可抑制CRC生长和血管生成。

2 细胞因子

炎症介质白介素(interleukin, IL) 8属于CXC家族成员, 其有特定的氨基酸序列ELR (Glu-Leu-Arg). 对HCT116和Caco2大肠癌细胞系研究发现, 过表达IL-8可促进癌细胞增殖、转移以及血管新生, 并降低对奥沙利铂的敏感性^[13]. 对表达人IL-8基因的小鼠模型研究发现, IL-8可动员髓样细胞, 通过与其受体CXCR1、CXCR2作用加剧炎症反应, 促进IL-8转基因小鼠CRC的发生发展^[14]. 同时Wang等^[15]研究证实, 由骨髓来源的间充质干细胞分泌产生的IL-8可诱导人脐静脉血管内皮细胞的增殖和迁移形成血管, 并促进肿瘤细胞的生长. Kuniyasu等^[16]研究发现由大肠癌细胞分泌的IL-15可能通过抑制p21Waf1、Bax, 上调细胞周期素E、细胞核抗原和VEGF的表达, 促进AKT的磷酸化从而引起癌旁粘膜的增生、血管新生并最终导致肿瘤转移. 同时, 前列腺素(prostanoid, PG) E2结合其受体可刺激肿瘤细胞迁移、增殖和血管新生从而促进肿瘤生长^[17]. Dufour等^[18]研究发现, PGE2可通过mTORC1介导CRC细胞生长以及VEGF表达, 促进肿瘤血管新生。

缺氧是肿瘤血管生成的主要驱动因素, 缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)家族在这一过程中发挥重要作用. Yoshimura等^[19]通过检测临床直肠癌样本中HIF1和HIF2的表达量、病理分期、微血管密度、环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)并随访患者预后, 发现HIF2在肿瘤血管生成中发挥重要作用, 而且HIF1和HIF2的组合性表达与直肠癌的进展与预后密切相关. 同时, 肿瘤细胞在缺氧情况下Notch信号通路激活, Orail表达升高, 通过SOCE/NFATc3介导肿瘤转移和血管生成^[20].

3 蛋白质类

与其他肿瘤类似, CRC癌组织的生长及血管新生主要通过两种途径完成: COX诱导PG生成途径以及NO诱导途径^[21]. COX是PGE合成的限速酶. COX分为COX-1、COX-2两类, COX-1在多种细胞中组成型表达, 维持细胞功能; COX-2可由生长因子、炎症因子以及肿瘤启动子诱导产生. 在乳腺癌与CRC中COX-2可通过上调PGE引起血管新生, 并促进肿瘤的转移^[22]. 已有研究证实^[23], 在人CRC中基质金属蛋白(matrix metalloproteinase, MMP) 1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-13表达升高. MMPs属于锌内肽酶家族, 目前已发现约16种结构域类似的MMP^[5]. 大多数MMP为无活性的酶原, 在细胞外被激活后可降解细胞外基质, 破坏基底膜, 从而促进肿瘤细胞的侵入. 随着基底膜的破坏, 肿瘤内血管内皮细胞可侵入邻近组织的基质并形成新的毛细血管. 与其他MMP不同, MMP-12的表达与CRC患者存活率正相关, 可能与其对血管生成的抑制作用相关^[24]. 目前研发的口服低分子量MMP抑制剂虽对动物模型有效, 但是在III期临床试验中未能延长晚期癌症患者的存活期^[25].

血管生成素(angiopoietin, Ang)是血管内皮细胞重要的调节剂. Ang-1和Ang-2可通过与内皮细胞特异性受体Tie-2结合而介导内皮细胞稳定性的改变. 研究证实, 将HT29癌细胞注射进入裸鼠后, Ang-1和Ang-2表达上调; 但是Ang-2在新生血管的形成中发挥更为重要的作用^[26]. Ang-1可通过增加血管周围组织粘附力而提高内皮细胞的稳定性, 抑制血管生成. 相反, Ang-2可破坏内皮细胞的稳定性, 作为血管生成的起始因子, 引发内皮细胞的有丝分裂, 从而促进肿瘤血管新生^[27].

一氧化氮(nitric oxide, NO)可由三种不同的一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)产生, 其中机体组成性表达神经和内皮NOS, 合成瞬时水平NO; 而炎症可诱导诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达, 产生持续高浓度NO^[28]. 相关研究发现, CRC组织中iNOS蛋白和基因表达上调, 与VEGF表达以及微血管密度(microvessel density, MVD)正相关^[29].

过氧化物酶(peroxiredoxin 1, Prdx1)属于PrdxS家族成员, 参与调节细胞信号传导和细胞分化. 研究证实, Prdx1可促进MMP-2、MMP-9以及VEGFA的表达, 增加HT29癌细胞迁移侵袭能力, 促进人脐静脉内皮细胞血管新生^[30]. 壳多糖酶3样蛋白1 (chitinase 3-like 1, CHI3L1)属于壳多糖家族, 既往研究认为, 血清CHI3L1水平升高是晚期肿瘤患者预后不良的重要标志. 在CRC研究中, CHI3L1可促进癌细胞增殖、巨噬细胞募集和血管新生^[31]. 解旋酶DHX32属于DEAH家族, 可与 β -连环蛋白相互作用, 使VEGFA在转录水平表达上调, 促进

CRC微血管的形成, 其表达水平与人CRC中的微血管密度和患者的不良预后正相关^[32]. 组织蛋白酶S是一种半胱氨酸蛋白酶, 可促进肿瘤内皮细胞的增殖和肿瘤侵袭. 在HCT116异种移植小鼠模型中, 组织蛋白酶S拮抗剂Fsn0503可显著性抑制肿瘤侵袭和内皮细胞毛细血管的形成^[33]. 细胞质磷脂酶A2 α 是COX介导PG产生的限制性底物, 可促进花生四烯酸产生, CRC细胞质中细胞质磷脂酶A2 α 表达量与微血管密度和VEGF表达正相关^[34]. p38/MAPKAP激酶2激酶通过促进M2巨噬细胞极化和肿瘤血管生成促进肿瘤进展^[35].

肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白8通过上调PDK1表达和磷酸化, 促进VEGFR2介导的血管生成^[36]; 核糖体蛋白S24 (ribosomal protein S24, RPS24)通过RPS24c/MVIH/PGK1途径促进CRC血管生成^[37]. 前动力蛋白2 (prokineticin 2, PROK2)是维持机体组织稳态不可或缺的部分, Kurebayashi等^[38]通过检测6种CRC细胞系中PROK2表达水平, 并将PROK2基因转染至低表达细胞系中, siRNA转染至高表达细胞系中. 相对于低表达PROK2细胞系, PROK2基因转染组血管新生及肿瘤生长显著性增加; siRNA干扰后肿瘤生长和血管生成被抑制. 同源异型蛋白Six1在多种肿瘤中高表达, 与肿瘤的生长和转移相关. Xu等^[39]研究显示, Six1通过MAPK信号途径, 上调VEGF, 刺激巨噬细胞特异性集落刺激因子、趋化因子, 募集肿瘤相关巨噬细胞, 从而促进肿瘤的生长与转移. Gabs家族蛋白是一类高度保守的支架蛋白. 在CRC中, Gab2通过上调MEK/ERK/c-Myc途径介导VEGF表达, 促进肿瘤生长及血管生成^[40]. 人CD24是一种重要的糖基磷脂酰肌醇锚定膜蛋白, Wang等^[41]通过分析CRC中CD24的表达量与MVD的相关性, 并通过使用CD24沉默技术, 发现CD24以Hsp90依赖性方式诱导CRC血管新生, 并可激活STAT3信号通路介导VEGF转录表达. 妊娠特异性糖蛋白9属于妊娠特异性糖蛋白(pregnancy-specific glycoprotein, PSG)家族. Yang等^[42]通过检测CRC患者及健康对照组血清PSG9水平, 分析PSG9水平与MVD相关性, 并通过使用免疫共沉淀技术, 发现患者血清学PSG9升高与不良预后及MVD正相关, 同时PSG9与SMAD4形成复合物, 促进多种血管生成相关基因的表达. 人UTP14a在CRC细胞中上调PDGFA的转录和分泌^[43]. Dickkopf相关蛋白2在转移性结直肠癌中高表达的分泌蛋白, 可以通过经典的VEGF/VEGFR途径刺激血管生成, 此外也可通过加速癌细胞需氧糖酵解以及自分泌或自噬等方式刺激CRC血管生成^[44]. G蛋白中GNA13通过增加核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)依赖的趋化因子CXCL1, CXCL2和CXCL4表达水平促进肿瘤生长和血管生成^[45].

T细胞内抗原含有3个识别RNA的结构域(RPM1, RPM2, RPM3). CRC的血管生成能力及其对抗血管生成

药物的敏感性由VEGF同型表达决定. T细胞内抗原的可变剪接可以调节VEGF的同型特异性表达, 改变CRC的血管生成特性及其对抗血管生成药物的抵抗性^[46]. G蛋白偶联受体120可通过诱导促血管生成介质如VEGF, IL-8和COX-2衍生的PGE2的表达和分泌. 激活PI3K/Akt-NF- κ B信号通路, 活化增强CRC细胞的运动性并诱导上皮细胞向间质细胞转化; G蛋白偶联受体120与CRC组织中E-钙粘蛋白表达呈负相关^[47]. 同源性核糖体合成调节蛋白是核糖体合成的必需因子. CRC组织中同源性核糖体合成调节蛋白表达明显升高, 同源性核糖体合成调节蛋白高表达与CRC患者存活率负相关, 敲除同源性核糖体合成调节蛋白后G2/M细胞周期停滞、凋亡并抑制CRC细胞增殖, 血管生成减少^[48]. T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域4通过激活血管生成并通过PI3K/AKT/mTOR信号通路募集与肿瘤相关的巨噬细胞来促进结直肠癌的生长^[49].

4 基因

*p53*和*K-ras* *p53*是一种抑癌基因, 大肠癌中*p53*突变最常见于第5-8外显子; *K-ras*基因是最常见的癌基因, 作为大肠癌转化基因, 以12位密码子突变最常见. 钟等人发现大肠癌组织中*p53*和*K-ras*基因突变率及VEGF和MVD表达水平正相关, 说明*p53*和*K-ras*基因在调控CRC血管形成方面发挥重要作用^[50]. Michael等人将携带正常*p53*基因的腺病毒转染CRC细胞, 研究发现VEGF表达下调, 从而抑制肿瘤血管生成^[51]. Cai等^[52]发现, 果蝇眼睛同源缺失体(*drosophila eyes absent homologue 1*, EYA1)在CRC细胞中过表达, 可通过PI3K信号途径诱导HIF-1 α 和VEGF-A, 促进肿瘤生长和血管生成. 染色质重构复合物核心催化亚基(*brahma-related gene 1*, BRG1)是高度保守的SWI/SNF染色体重塑复合物的成员之一, 具有抑癌基因的特征. 研究发现, BRG1与VEGF-A在CRC中过表达成正相关, 促进结直肠癌血管生成, BRG1可作为抗结直肠癌药物的新靶点^[53]. 转录因子NRF2是细胞氧化应激反应的重要修饰物, 在人CRC细胞中使用RNAi敲除NRF2后可抑制异种移植小鼠体内肿瘤生长, VEGF表达下调, 血管生成减少^[54]. 转录因子EST易位突变体5(ETS translocation variant 5, ETV5)可以直接结合到PDGF-BB的启动子区域^[55]; SIX4通过与HIF-1 α 配合促进VEGF-A的表达^[56].

5 RNA

miRNA是短的(长度约22个核苷酸)内源性非编码RNA, 在转录后水平上负调节靶基因的表达^[57,58]. miRNAs以时间和组织特异性方式对细胞进行调节^[57]. 既往研究证实, 多种miRNAs可调节血管生成因子的表达或干扰血管生成信号通路^[59,60]. exomiR-1229和exomiR-25-3p水

平与CRC血管生成密切相关^[61,62]. CRC等多种癌细胞可合成岩藻糖基转移酶(fucosyltransferase, FUT)家族聚糖, Liang等^[63]研究表明: miR-125a-3p过表达可通过PI3K/Akt信号通路下调FUT5和FUT6, 最终抑制CRC细胞的增殖, 迁移, 侵袭和血管生成. miR-181a抑制SRC激酶信号传导抑制因子1, 使SRC从无活性状态转变为活性构象并促进VEGF的分泌, 导致血管生成^[64]. 近期研究发现miR-143表达在CRC患者的血液样本和肿瘤标本中都被下调, 并与临床分期和淋巴结转移密切相关. 胰岛素样生长因子-I受体是miR-143的新型直接靶标, 其表达水平与人CRC标本中的miR-143表达呈负相关. miR-143的过表达抑制细胞增殖, 迁移, 肿瘤生长和血管生成, 并以IGF-IR依赖性方式增加对奥沙利铂治疗的化学敏感性^[65]. miR-6868-5p/转录因子FOXMI1平衡失调促进CRC血管生成^[66]. 此外, 越来越多的研究研究表明长非编码RNA在肿瘤相关血管新生中发挥重要作用. lncRNA可参与信号转导, 与蛋白质相互作用并且竞争内源性RNA改变靶基因的表达, 诱导内皮细胞形成毛细血管^[67].

6 其他调节因子

硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)既往研究表明, H₂S可发挥舒张血管, 促进生物能量产生及血管生成. H₂S可由胱硫醚 β 合酶(cystathionine β synthase, CBS)介导产生, 在对CRC患者与健康对照配对研究中, 结肠癌中CBS表达上调, H₂S生成量增加; 沉默CBS可抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 减少内皮细胞迁移, 降低新生血管密度. 因此, H₂S可促进肿瘤生长和增殖, 并促进血管生成与血管舒张, 为肿瘤细胞提供血液与营养^[68]. 先天性角化病1(dyskeratosis congenita 1, DKC1)通过直接激活HIF-1 α 转录来调节CRC血管生成和转移^[69]. 单核细胞在肿瘤中, 单核细胞可与癌细胞相互作用后分化成肿瘤相关的巨噬细胞. Honda等^[70]研究使用人结肠癌细胞系DLD-1和人单核细胞系THP-1共培养后发现DLD-1细胞中IL-1 β , MMP-1, MMP-2和MMP-3的表达增加. 说明与单核细胞相互作用后人结肠癌细胞的分化可能与血管生成和转移有关. 脂肪酸代谢脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)是脂肪合成的关键酶, 与CRC的转移相关, 敲除FASN的CRC细胞可抑制VEGFR2及其下游信号的传导, 抑制内皮细胞增殖、迁移和血管形成^[71]. 间充质干细胞可早期整合到肿瘤基质中并且分泌细胞因子, 进而促进肿瘤细胞分泌的促血管新生因子, 增加血管生成和肿瘤生长^[72].

7 结论

多年来, 对于肿瘤新生血管的研究使我们对CRC血管新生有了更深层次的认识. 随着研究的深入, 除VEGR/VEGR外, 更多影响CRC血管新生的因素被发现, 为我

表 1 大肠癌相关血管新生促进因素汇总

分类	名称	作用靶点	Ref.
生长因子类	PDGF-D	Notch1, Twist1	[7]
	VEGF	VEGFR	[8]
	EG-VEGF		[8]
细胞因子	IGFs	VEGF	[9-12]
	白介素8	动员髓样细胞; CXCR1, CXCR2	[13-15]
	白介素15	抑制p21Waf1、Bax; 上调细胞周期素E, 细胞核抗原和VEGF	[16]
	PGE2	PGE2R; mTORC1;VEGF	[17,18]
	HIFs	Notch; Orai1; SOCE/NFATc3	[19,20]
蛋白质类	COX	PGE; PG; NO	[21,22]
	MMP	细胞外基质, 基底膜	[24,25]
	Ang	Tie-2	[26,27]
	一氧化氮	VEGF; MVD	[28,29]
	过氧化物酶	MMP-2; MMP-9; VEGFA	[30]
	壳多糖酶3样蛋白		[31]
	解旋酶DHX32	β -连环蛋白; VEGFA	[32]
	组织蛋白酶S		[33]
	细胞质磷脂酶A2 α	PG; 花生四烯酸	[34]
	p38/MAPKAP激酶2激酶	M2巨噬细胞极化	[35]
	肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白8	上调PDK1表达和磷酸化, 促进VEGFR2	[36]
	核糖体蛋白S24	RPS24c/MVIH/PGK1途径	[37]
	前动力蛋白2		[38]
	同源异型蛋白Six1	MAPK信号途径	[39]
	Gabs家族蛋白	MEK/ERK/c-Myc途径	[40]
	CD24	Hsp90; STAT3信号通路	[41]
	妊娠特异性糖蛋白9	与SMAD4形成复合物	[42]
	Dickkopf相关蛋白2	VEGF/VEGFR途径; 需氧糖酵解以及自分泌或自噬	[44]
	T细胞内抗原	VEGF	[46]
	G蛋白偶联受体120	VEGF, IL-8, PGE2; PI3K/Akt-NF- κ B	[47]
	同源性核糖体合成调节蛋白		[48]
	T细胞免疫球蛋白	PI3K/AKT/mTOR	[49]
基因	P53和K-ras		[50,51]
	果蝇眼睛同源缺失体	PI3K信号途径诱导HIF-1 α 和VEGF-A	[52]
	染色质重构复合物核心催化亚基		[53]
	转录因子NRF2	VEGF	[54]
	转录因子EST易位突变体5	PDGF-BB	[55]
RNA	exomiR-1229; exomiR-25-3p		[61,62]
	miR-125a-3p	PI3K/Akt信号通路下调FUT5和FUT6	[63]
	miR-181a	SRC激酶信号传导抑制因子1	[64]
	miR-143	IGF-IR	[65]
	miR-6868-5p/转录因子FOXO1		[66]
	平衡失调		[67]
	lncRNA		[67]
其他调节因子	H2S, DKC1, FASN 间充质干细胞		[68-72]

PDGF: 血小板衍生生长因子; VEGF: 血管内皮生长因子; EG-VEGF: 内分泌腺源性血管内皮生长因子; IGFs: 胰岛素样生长因子; HIFs: 缺氧诱导因子; COX: 环氧化酶; MMP: 基质金属蛋白; Ang: 血管生成素; lncRNA: 长链非编码RNA; DKC1: 先天性角化病1; FASN: 脂肪酸合成酶。

们抑制血管新生提供更多作用靶点。同时, 我们也认识到传统VEGR/VEGR抑制剂治疗失败的可能因素。CRC作为常见的肠道肿瘤, 其肿瘤细胞的生长、转移与血管

新生密切相关, 若能有效抑制肿瘤血管生成, 将对肿瘤的控制发挥巨大作用。以上综述总结了近年来CRC血管新生正向调节因素(表1), 为研发靶向抑制CRC血管新

生药物提供基础理论依据。

8 参考文献

- 1 Eilken HM, Adams RH. Dynamics of endothelial cell behavior in sprouting angiogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 617-625 [PMID: 20817428 DOI: 10.1016/j.ceb.2010.08.010]
- 2 Welte J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest* 2013; 123: 3190-3200 [PMID: 23908119 DOI: 10.1172/JCI70212]
- 3 Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-364 [PMID: 8756718 DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80108-7]
- 4 Rmali KA, Puntis MC, Jiang WG. Tumour-associated angiogenesis in human colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9: 3-14 [PMID: 17181841 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01089.x]
- 5 Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 253-270 [PMID: 11172729 DOI: 10.1016/s0006-2952(00)00529-3]
- 6 Ronca R, Benkheil M, Mitola S, Struyf S, Liekens S. Tumor angiogenesis revisited: Regulators and clinical implications. *Med Res Rev* 2017; 37: 1231-1274 [PMID: 28643862 DOI: 10.1002/med.21452]
- 7 Chen J, Yuan W, Wu L, Tang Q, Xia Q, Ji J, Liu Z, Ma Z, Zhou Z, Cheng Y, Shu X. PDGF-D promotes cell growth, aggressiveness, angiogenesis and EMT transformation of colorectal cancer by activation of Notch1/Twist1 pathway. *Oncotarget* 2017; 8: 9961-9973 [PMID: 28035069 DOI: 10.18632/oncotarget.14283]
- 8 Goi T, Fujioka M, Satoh Y, Tabata S, Koneri K, Nagano H, Hirono Y, Katayama K, Hirose K, Yamaguchi A. Angiogenesis and tumor proliferation/metastasis of human colorectal cancer cell line SW620 transfected with endocrine glands-derived-vascular endothelial growth factor, as a new angiogenic factor. *Cancer Res* 2004; 64: 1906-1910 [PMID: 15026321 DOI: 10.1158/0008-5472.can-3696-2]
- 9 Freier S, Weiss O, Eran M, Flyvbjerg A, Dahan R, Nephesh I, Safra T, Shiloni E, Raz I. Expression of the insulin-like growth factors and their receptors in adenocarcinoma of the colon. *Gut* 1999; 44: 704-708 [PMID: 10205209 DOI: 10.1136/gut.44.5.704]
- 10 Baserga R, Hongo A, Rubini M, Prisco M, Valentinis B. The IGF-I receptor in cell growth, transformation and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1332: F105-F126 [PMID: 9196021 DOI: 10.1016/s0304-419x(97)00007-3]
- 11 Hakam A, Yeatman TJ, Lu L, Mora L, Marcet G, Nicosia SV, Karl RC, Coppola D. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in human colorectal cancer. *Hum Pathol* 1999; 30: 1128-1133 [PMID: 10534157 DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90027-8]
- 12 Reinmuth N, Liu W, Fan F, Jung YD, Ahmad SA, Stoeltzing O, Bucana CD, Radinsky R, Ellis LM. Blockade of insulin-like growth factor I receptor function inhibits growth and angiogenesis of colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3259-3269 [PMID: 12374697]
- 13 Ning Y, Manegold PC, Hong YK, Zhang W, Pohl A, Lurje G, Winder T, Yang D, LaBonte MJ, Wilson PM, Ladner RD, Lenz HJ. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models. *Int J Cancer* 2011; 128: 2038-2049 [PMID: 20648559 DOI: 10.1002/ijc.25562]
- 14 Asfaha S, Dubeykovskiy AN, Tomita H, Yang X, Stokes S, Shibata W, Friedman RA, Ariyama H, Dubeykovskaya ZA, Muthupalani S, Ericksen R, Frucht H, Fox JG, Wang TC. Mice that express human interleukin-8 have increased mobilization of immature myeloid cells, which exacerbates inflammation and accelerates colon carcinogenesis. *Gastroenterology* 2013; 144: 155-166 [PMID: 23041326 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.057]
- 15 Wang J, Wang Y, Wang S, Cai J, Shi J, Sui X, Cao Y, Huang W, Chen X, Cai Z, Li H, Bardeesi AS, Zhang B, Liu M, Song W, Wang M, Xiang AP. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-secreted IL-8 promotes the angiogenesis and growth of colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 42825-42837 [PMID: 26517517 DOI: 10.18632/oncotarget.5739]
- 16 Kuniyasu H, Ohmori H, Sasaki T, Sasahira T, Yoshida K, Kitadai Y, Fidler IJ. Production of interleukin 15 by human colon cancer cells is associated with induction of mucosal hyperplasia, angiogenesis, and metastasis. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4802-4810 [PMID: 14581351]
- 17 Myung SJ, Kim IH. Role of prostaglandins in colon cancer. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 274-279 [PMID: 18516010]
- 18 Dufour M, Faes S, Dormond-Meuwly A, Demartines N, Dormond O. PGE2-induced colon cancer growth is mediated by mTORC1. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 451: 587-591 [PMID: 25128827 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.032]
- 19 Yoshimura H, Dhar DK, Kohno H, Kubota H, Fujii T, Ueda S, Kinugasa S, Tachibana M, Nagasue N. Prognostic impact of hypoxia-inducible factors 1alpha and 2alpha in colorectal cancer patients: correlation with tumor angiogenesis and cyclooxygenase-2 expression. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8554-8560 [PMID: 15623639 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-0946-03]
- 20 Liu X, Wan X, Kan H, Wang Y, Yu F, Feng L, Jin J, Zhang P, Ma X. Hypoxia-induced upregulation of Orai1 drives colon cancer invasiveness and angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 2018; 832: 1-10 [PMID: 29753044 DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.05.008]
- 21 Bing RJ, Miyatake M, Rich KA, Hanson N, Wang X, Slosser HD, Shi SR. Nitric oxide, prostanooids, cyclooxygenase, and angiogenesis in colon and breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3385-3392 [PMID: 11705852]
- 22 Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, Edwards DA, Flickinger AG, Moore RJ, Seibert K. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60: 1306-1311 [PMID: 10728691]
- 23 Zucker S, Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 101-117 [PMID: 15000152 DOI: 10.1023/a:1025867130437]
- 24 Yang W, Arai S, Gorris-Rivas MJ, Mori A, Onodera H, Imamura M. Human macrophage metalloelastase gene expression in colorectal carcinoma and its clinicopathologic significance. *Cancer* 2001; 91: 1277-1283 [PMID: 11283927]
- 25 Pavlaki M, Zucker S. Matrix metalloproteinase inhibitors (MMPis): the beginning of phase I or the termination of phase III clinical trials. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 177-203 [PMID: 12784996 DOI: 10.1023/a:1023047431869]
- 26 Ahmad SA, Liu W, Jung YD, Fan F, Wilson M, Reinmuth N, Shaheen RM, Bucana CD, Ellis LM. The effects of angiotensin-1 and -2 on tumor growth and angiogenesis in human colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 1255-1259 [PMID: 11245414]
- 27 Ellis LM, Ahmad S, Fan F, Liu W, Jung YD, Stoeltzing O, Reinmuth N, Parikh AA. Angiotensins and their role in colon cancer angiogenesis. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 31-35 [PMID: 12014866]
- 28 Cianchi F, Cuzzocrea S, Vinci MC, Messerini L, Comin CE, Navarra G, Perigli G, Centorrino T, Marzocco S, Lenzi E, Battisti N, Trallori G, Masini E. Heterogeneous expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase within colorectal tumors: correlation with tumor angiogenesis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 20-27 [PMID: 19497798 DOI: 10.1016/

- j.dld.2009.04.010]
- 29 Cianchi F, Cortesini C, Fantappiè O, Messerini L, Schiavone N, Vannacci A, Nistri S, Sardi I, Baroni G, Marzocca C, Perna F, Mazzanti R, Bechi P, Masini E. Inducible nitric oxide synthase expression in human colorectal cancer: correlation with tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 2003; 162: 793-801 [PMID: 12598314 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63876-x]
 - 30 Li HX, Sun XY, Yang SM, Wang Q, Wang ZY. Peroxiredoxin 1 promoted tumor metastasis and angiogenesis in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 655-660 [PMID: 29673884 DOI: 10.1016/j.prp.2018.03.026]
 - 31 Kawada M, Seno H, Kanda K, Nakanishi Y, Akitake R, Komekado H, Kawada K, Sakai Y, Mizoguchi E, Chiba T. Chitinase 3-like 1 promotes macrophage recruitment and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncogene* 2012; 31: 3111-3123 [PMID: 22056877 DOI: 10.1038/onc.2011.498]
 - 32 Lin H, Fang Z, Su Y, Li P, Wang J, Liao H, Hu Q, Ye C, Fang Y, Luo Q, Lin Z, Pan C, Wang F, Zhang ZY. DHX32 Promotes Angiogenesis in Colorectal Cancer Through Augmenting β -catenin Signaling to Induce Expression of VEGFA. *EBioMedicine* 2017; 18: 62-72 [PMID: 28330603 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.012]
 - 33 Burden RE, Gormley JA, Jaquin TJ, Small DM, Quinn DJ, Hegarty SM, Ward C, Walker B, Johnston JA, Olwill SA, Scott CJ. Antibody-mediated inhibition of cathepsin S blocks colorectal tumor invasion and angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6042-6051 [PMID: 19789302 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1262]
 - 34 Wendum D, Comperat E, Boëlle PY, Parc R, Masliah J, Trugnan G, Fléjou JF. Cytoplasmic phospholipase A2 alpha overexpression in stromal cells is correlated with angiogenesis in human colorectal cancer. *Mod Pathol* 2005; 18: 212-220 [PMID: 15475936 DOI: 10.1038/modpathol.3800284]
 - 35 Suarez-Lopez L, Sriram G, Kong YW, Morandell S, Merrick KA, Hernandez Y, Haigis KM, Yaffe MB. MK2 contributes to tumor progression by promoting M2 macrophage polarization and tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E4236-E4244 [PMID: 29666270 DOI: 10.1073/pnas.1722020115]
 - 36 Zhong M, Li N, Qiu X, Ye Y, Chen H, Hua J, Yin P, Zhuang G. TIPE regulates VEGFR2 expression and promotes angiogenesis in colorectal cancer. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 272-283 [PMID: 31929755 DOI: 10.7150/ijbs.37906]
 - 37 Wang Y, Wu Y, Xiao K, Zhao Y, Lv G, Xu S, Wu F. RPS24c isoform facilitates tumor angiogenesis via promoting the stability of MVIH in colorectal cancer. *Curr Mol Med* 2019 [PMID: 31797757 DOI: 10.2174/1566524019666191203123943]
 - 38 Kurebayashi H, Goi T, Shimada M, Tagai N, Naruse T, Nakazawa T, Kimura Y, Hirono Y, Yamaguchi A. Prokineticin 2 (PROK2) is an important factor for angiogenesis in colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 26242-26251 [PMID: 26317645 DOI: 10.18632/oncotarget.4385]
 - 39 Xu H, Zhang Y, Peña MM, Pirisi L, Creek KE. Six1 promotes colorectal cancer growth and metastasis by stimulating angiogenesis and recruiting tumor-associated macrophages. *Carcinogenesis* 2017; 38: 281-292 [PMID: 28199476 DOI: 10.1093/carcin/bgw121]
 - 40 Ding C, Luo J, Fan X, Li L, Li S, Wen K, Feng J, Wu G. Elevated Gab2 induces tumor growth and angiogenesis in colorectal cancer through upregulating VEGF levels. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36: 56 [PMID: 28420432 DOI: 10.1186/s13046-017-0524-2]
 - 41 Wang X, Zhang Y, Zhao Y, Liang Y, Xiang C, Zhou H, Zhang H, Zhang Q, Qing H, Jiang B, Xiong H, Peng L. CD24 promoted cancer cell angiogenesis via Hsp90-mediated STAT3/VEGF signaling pathway in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 55663-55676 [PMID: 27494878 DOI: 10.18632/oncotarget.10971]
 - 42 Yang L, Hu S, Tan J, Zhang X, Yuan W, Wang Q, Xu L, Liu J, Liu Z, Jia Y, Huang X. Pregnancy-specific glycoprotein 9 (PSG9), a driver for colorectal cancer, enhances angiogenesis via activation of SMAD4. *Oncotarget* 2016; 7: 61562-61574 [PMID: 27528036 DOI: 10.18632/oncotarget.11146]
 - 43 Ren P, Sun X, Zhang C, Wang L, Xing B, Du X. Human UTP14a promotes angiogenesis through upregulating PDGFA expression in colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 512: 871-876 [PMID: 30929921 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.142]
 - 44 Deng F, Zhou R, Lin C, Yang S, Wang H, Li W, Zheng K, Lin W, Li X, Yao X, Pan M, Zhao L. Tumor-secreted dickkopf2 accelerates aerobic glycolysis and promotes angiogenesis in colorectal cancer. *Theranostics* 2019; 9: 1001-1014 [PMID: 30867812 DOI: 10.7150/thno.30056]
 - 45 Zhang Z, Tan X, Luo J, Cui B, Lei S, Si Z, Shen L, Yao H. GNA13 promotes tumor growth and angiogenesis by upregulating CXC chemokines via the NF- κ B signaling pathway in colorectal cancer cells. *Cancer Med* 2018; 7: 5611-5620 [PMID: 30267476 DOI: 10.1002/cam4.1783]
 - 46 Hamdollah Zadeh MA, Amin EM, Hoareau-Aveilla C, Domingo E, Symonds KE, Ye X, Heesom KJ, Salmon A, D'Silva O, Betteridge KB, Williams AC, Kerr DJ, Salmon AH, Oltean S, Midgley RS, Lodomery MR, Harper SJ, Varey AH, Bates DO. Alternative splicing of TIA-1 in human colon cancer regulates VEGF isoform expression, angiogenesis, tumour growth and bevacizumab resistance. *Mol Oncol* 2015; 9: 167-178 [PMID: 25224594 DOI: 10.1016/j.molonc.2014.07.017]
 - 47 Wu Q, Wang H, Zhao X, Shi Y, Jin M, Wan B, Xu H, Cheng Y, Ge H, Zhang Y. Identification of G-protein-coupled receptor 120 as a tumor-promoting receptor that induces angiogenesis and migration in human colorectal carcinoma. *Oncogene* 2013; 32: 5541-5550 [PMID: 23851494 DOI: 10.1038/onc.2013.264]
 - 48 Wu XL, Yang ZW, He L, Dong PD, Hou MX, Meng XK, Zhao HP, Wang ZY, Wang F, Baoluri, Wurenqimuge, Agudamu, Jia YF, Shi L. RRS1 silencing suppresses colorectal cancer cell proliferation and tumorigenesis by inhibiting G2/M progression and angiogenesis. *Oncotarget* 2017; 8: 82968-82980 [PMID: 29137316 DOI: 10.18632/oncotarget.20897]
 - 49 Tan X, Zhang Z, Yao H, Shen L. Tim-4 promotes the growth of colorectal cancer by activating angiogenesis and recruiting tumor-associated macrophages via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Cancer Lett* 2018; 436: 119-128 [PMID: 30118845 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.012]
 - 50 Zhong SS, Zhang ZS, Li SM, Deng HJ, Ma Q. [Study of angiogenesis in human colorectal carcinoma and its modulation by p53 and K-ras gene]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003; 42: 77-80 [PMID: 12783699]
 - 51 Bouvet M, Ellis LM, Nishizaki M, Fujiwara T, Liu W, Bucana CD, Fang B, Lee JJ, Roth JA. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer down-regulates vascular endothelial growth factor expression and inhibits angiogenesis in human colon cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 2288-2292 [PMID: 9622060]
 - 52 Cai S, Cheng X, Liu Y, Lin Z, Zeng W, Yang C, Liu L, Chukwuebuka OA, Li W. EYA1 promotes tumor angiogenesis by activating the PI3K pathway in colorectal cancer. *Exp Cell Res* 2018; 367: 37-46 [PMID: 29496520 DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.02.028]
 - 53 Lan J, Li H, Luo X, Hu J, Wang G. BRG1 promotes VEGF-A expression and angiogenesis in human colorectal cancer cells. *Exp Cell Res* 2017; 360: 236-242 [PMID: 28899659 DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.09.013]
 - 54 Kim TH, Hur EG, Kang SJ, Kim JA, Thapa D, Lee YM, Ku SK, Jung Y, Kwak MK. NRF2 blockade suppresses colon tumor angiogenesis by inhibiting hypoxia-induced activation of

- HIF-1 α . *Cancer Res* 2011; 71: 2260-2275 [PMID: 21278237 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3007]
- 55 Cheng X, Jin Z, Ji X, Shen X, Feng H, Morgenlander W, Ou B, Wu H, Gao H, Ye F, Zhang Y, Peng Y, Liang J, Jiang Y, Zhang T, Qiu W, Lu X, Zhao R. ETS variant 5 promotes colorectal cancer angiogenesis by targeting platelet-derived growth factor BB. *Int J Cancer* 2019; 145: 179-191 [PMID: 30650178 DOI: 10.1002/ijc.32071]
- 56 Sun X, Hu F, Hou Z, Chen Q, Lan J, Luo X, Wang G, Hu J, Cao Z. SIX4 activates Akt and promotes tumor angiogenesis. *Exp Cell Res* 2019; 383: 111495 [PMID: 31301290 DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111495]
- 57 Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853-858 [PMID: 11679670 DOI: 10.1126/science.1064921]
- 58 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5]
- 59 Wang W, Zhang E, Lin C. MicroRNAs in tumor angiogenesis. *Life Sci* 2015; 136: 28-35 [PMID: 26144623 DOI: 10.1016/j.lfs.2015.06.025]
- 60 Soheilifar MH, Grusch M, Neghab HK, Amini R, Maadi H, Saidijam M, Wang Z. Angioregulatory microRNAs in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 12 [PMID: 31887997 DOI: 10.3390/cancers12010071]
- 61 Hu HY, Yu CH, Zhang HH, Zhang SZ, Yu WY, Yang Y, Chen Q. Exosomal miR-1229 derived from colorectal cancer cells promotes angiogenesis by targeting HIPK2. *Int J Biol Macromol* 2019; 132: 470-477 [PMID: 30936013 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.221]
- 62 Zeng Z, Li Y, Pan Y, Lan X, Song F, Sun J, Zhou K, Liu X, Ren X, Wang F, Hu J, Zhu X, Yang W, Liao W, Li G, Ding Y, Liang L. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun* 2018; 9: 5395 [PMID: 30568162 DOI: 10.1038/s41467-018-07810-w]
- 63 Liang L, Gao C, Li Y, Sun M, Xu J, Li H, Jia L, Zhao Y. miR-125a-3p/FUT5-FUT6 axis mediates colorectal cancer cell proliferation, migration, invasion and pathological angiogenesis via PI3K-Akt pathway. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2968 [PMID: 28771224 DOI: 10.1038/cddis.2017.352]
- 64 Sun W, Wang X, Li J, You C, Lu P, Feng H, Kong Y, Zhang H, Liu Y, Jiao R, Chen X, Ba Y. MicroRNA-181a promotes angiogenesis in colorectal cancer by targeting SRCIN1 to promote the SRC/VEGF signaling pathway. *Cell Death Dis* 2018; 9: 438 [PMID: 29739921 DOI: 10.1038/s41419-018-0490-4]
- 65 Qian X, Yu J, Yin Y, He J, Wang L, Li Q, Zhang LQ, Li CY, Shi ZM, Xu Q, Li W, Lai LH, Liu LZ, Jiang BH. MicroRNA-143 inhibits tumor growth and angiogenesis and sensitizes chemosensitivity to oxaliplatin in colorectal cancers. *Cell Cycle* 2013; 12: 1385-1394 [PMID: 23574723 DOI: 10.4161/cc.24477]
- 66 Wang Y, Wu M, Lei Z, Huang M, Li Z, Wang L, Cao Q, Han D, Chang Y, Chen Y, Liu X, Xue L, Mao X, Geng J, Chen Y, Dai T, Ren L, Wang Q, Yu H, Chen C, Chu X. Dysregulation of miR-6868-5p/FOXO1 circuit contributes to colorectal cancer angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 292 [PMID: 30486864 DOI: 10.1186/s13046-018-0970-5]
- 67 Zhao J, Li L, Han ZY, Wang ZX, Qin LX. Long noncoding RNAs, emerging and versatile regulators of tumor-induced angiogenesis. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 1367-1381 [PMID: 31392075]
- 68 Szabo C, Coletta C, Chao C, Módis K, Szczesny B, Papapetropoulos A, Hellmich MR. Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine- β -synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 12474-12479 [PMID: 23836652 DOI: 10.1073/pnas.1306241110]
- 69 Hou P, Shi P, Jiang T, Yin H, Chu S, Shi M, Bai J, Song J. DKC1 enhances angiogenesis by promoting HIF-1 α transcription and facilitates metastasis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2020; 122: 668-679 [PMID: 31857720 DOI: 10.1038/s41416-019-0695-z]
- 70 Honda T, Yamamoto I, Inagawa H. Angiogenesis-, metastasis- and signaling pathway-related factor dynamics in human colon cancer cells following interaction with monocytes. *Anticancer Res* 2013; 33: 2895-2900 [PMID: 23780976]
- 71 Zaytseva YY, Elliott VA, Rychahou P, Mustain WC, Kim JT, Valentino J, Gao T, O'Connor KL, Neltner JM, Lee EY, Weiss HL, Evers BM. Cancer cell-associated fatty acid synthase activates endothelial cells and promotes angiogenesis in colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1341-1351 [PMID: 24510238 DOI: 10.1093/carcin/bgu042]
- 72 Huang WH, Chang MC, Tsai KS, Hung MC, Chen HL, Hung SC. Mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of tumors in mice. *Oncogene* 2013; 32: 4343-4354 [PMID: 23085755 DOI: 10.1038/onc.2012.458]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红



睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析

叶雅玲, 钱希, 吕璨

叶雅玲, 钱希, 吕璨, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

叶雅玲, 主管护师, 主要从事老年精神疾病的临床护理工作

作者贡献分布: 本文由叶雅玲、钱希及吕璨完成, 数据整理和分析由叶雅玲、钱希及吕璨完成, 论文写作由叶雅玲完成。

通讯作者: 叶雅玲, 主管护师, 321016, 浙江省金华市宾虹西路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. yeyalingjinhua@126.com

收稿日期: 2020-03-16

修回日期: 2020-04-04

接受日期: 2020-05-14

在线出版日期: 2020-06-08

Influence of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation

Ya-Ling Ye, Xi Qian, Can Lv

Ya-Ling Ye, Xi Qian, Can Lv, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ya-Ling Ye, Supervisor Nurse, Jinhua Second Hospital, No. 158, Fangyan Street, West Binhong Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. yeyalingjinhua@126.com

Received: 2020-03-16

Revised: 2020-04-04

Accepted: 2020-05-14

Published online: 2020-06-08

Abstract

BACKGROUND

With the changes of dietary structure and lifestyles, the incidence of chronic constipation is gradually increasing. Sleep disorders increase gastrointestinal symptoms and are a risk factor for anxiety and depression. The purpose of this study was to explore the influence of sleep

disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation, so as to provide an objective basis for the treatment of elderly patients with chronic functional constipation.

AIM

To investigate the effects of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation.

METHODS

A total of 126 elderly patients with chronic functional constipation admitted to our hospital from March 2017 to September 2019 were selected as the study subjects. They were divided into a sleep disorder group and a normal sleep group according to whether they had a sleep disorder. All patients underwent assessments using the constipation scoring system (CSS), patient assessment of constipation-symptoms (PAS-SYM) questionnaire, sleep quality assessment, self-rating anxiety scale (SAS), self-rating depression scale (SDS), and a quality of life scale.

RESULTS

In the sleep disorder group, the CSS score was 19.63 ± 3.36 , the PAS-SYM score was 1.59 ± 0.52 , the SAS score was 58.92 ± 6.72 , and the SDS score was 57.74 ± 6.38 , all of which were significantly higher than those of the normal sleep group ($P < 0.05$). The scores of social function, emotional score, physical role, physical health, mental health, and total health in the sleep disorder group were 71.56 ± 3.38 , 75.89 ± 2.95 , 76.86 ± 2.92 , 80.25 ± 3.35 , 78.36 ± 3.65 , and 76.19 ± 2.56 , respectively, all of which were significantly lower than those of the normal sleep group ($P < 0.05$). CSS scores, PAS-SYM scores, and total scores were positively correlated with SAS and SDS scores ($P < 0.05$). The scores of the six dimensions in SF-36 were negatively correlated with SAS and SDS scores ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Sleep disorders, anxiety, and depression may be important factors affecting the clinical symptoms and quality of life of elderly patients with chronic functional constipation.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly; Chronic constipation; Sleep disorders; Anxiety and depression; Quality of life

Citation: Ye YL, Qian X, Lv C. Influence of sleep disorders on anxiety and depression and quality of life in elderly patients with chronic functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(11): 443-447

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/443.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.443>

摘要

背景

随着饮食结构的改变和生活方式的快速变化,慢性便秘发病率呈逐渐上升趋势。睡眠障碍可增加胃肠道症状,也是焦虑、抑郁形成的一个危险因素。本研究旨在探讨睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响进行分析,以期治疗老年慢性功能性便秘患者的新思路提供客观依据。

目的

旨在探讨睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析。

方法

选择2017-03/2019-09在我院就诊的126例老年慢性功能性便秘患者为研究对象,根据是否有睡眠障碍分为睡眠障碍组和睡眠正常组。对所有患者进行便秘评分系统(constipation scoring system, CSS)、便秘患者症状自评问卷(patient assessment of constipation symptom, PAS-SYM)、睡眠质量评估、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及生活质量量表评分。

结果

睡眠障碍组CSS评分为19.63分±3.36分, PAS-SYM评分为1.59分±0.52分, SAS评分为58.92分±6.72分, SDS评分为57.74分±6.38分,均高于睡眠正常组($P<0.05$)。睡眠障碍组患者社会功能评分为71.56分±3.38分、情绪评分为75.89分±2.95分、躯体角色评分为76.86分±2.92分、躯体健康评分为80.25分±3.35分、心理卫生评分为78.36分±3.65分、总健康评分为76.19分±2.56分,均低于睡眠正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CSS、PAS-SYM各维度评分以及总分均与SAS、SDS评分呈正相关($P<0.05$);生

活质量量表中6个维度的得分与SAS、SDS评分均呈负相关($P<0.05$)。

结论

睡眠障碍和焦虑、抑郁可能是影响老年慢性功能性便秘患者临床症状的重要因素,并影响患者生活质量。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 老年; 慢性便秘; 睡眠障碍; 焦虑; 抑郁; 生活质量

核心提要: 老年慢性功能性便秘严重影响患者生活质量,睡眠障碍严重危及人们身体健康和影响生活质量。因此,探讨睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑、抑郁和生活质量已成为临床医护人员研究的热点之一。

文献来源: 叶雅玲, 钱希, 吕臻. 睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(11): 443-447

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/443.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.443>

0 引言

慢性便秘是老年下消化道常见疾病之一,主要以排便次数减少和(或)排便困难为主要临床表现。近年来,随着饮食结构的改变和生活方式的快速变化,其发病率呈逐渐上升趋势。有研究表明^[1,2],睡眠障碍的慢性功能性便秘患者较睡眠正常患者有更多的胃肠道临床表现,多表现为躯体不适和焦虑、抑郁等负面心理。可见睡眠障碍可增加胃肠道症状发生率,而且长期睡眠质量的下降也是焦虑、抑郁形成的一个危险因素。为进一步探讨睡眠障碍是否加重老年慢性功能性便秘患者的临床表现,是否影响患者心理情绪和生活质量,本研究对其之间的关系进行分析,以期治疗老年慢性功能性便秘患者的新思路提供客观依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选择2017-03/2019-09在我院就诊的老年慢性功能性便秘患者为研究对象,根据是否有睡眠障碍分为睡眠障碍组和睡眠正常组。睡眠障碍组62例(49.21%),其中男24例,女38例;年龄62-78岁,平均68.3岁±8.6岁;便秘病程2-8年,平均5.3年±1.6年;2睡眠正常组64例(50.79%),其中男23例,女41例;年龄61-80岁,平均69.2岁±8.4岁;便秘病程2-9年,平均5.5年±1.7年。2组性别、年龄及便秘病程等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.2 纳入标准: (1)均符合中国慢性功能性便秘罗马IV

标准和睡眠障碍诊断标准; (2)年龄 ≥ 60 岁; (3)均经患者知情同意; (4)均经医院伦理委员会批准同意者。

1.1.3 排除标准: (1)肠道有器质性病变者, 如炎症性肠病; (2)腹部有手术史者; (3)近2 wk内服用抗焦虑、抑郁药, 辅助睡眠药物和影响排便的药物; (4)有报警征象者, 如便血、粪隐血试验阳性、贫血等; (5)有结直肠息肉、肿瘤史及家族史者; (6)有精神系统、神经系统或神经肌肉病变者; (7)依从性差者; (8)同时参与其他研究者。

1.2 方法 发放量表, 在调查问卷前认真细心向患者讲解研究目的, 注意事项等, 要求患者均独立完成问卷调查, 在24 h内完成, 完成后回收量表。 (1)便秘评分系统(constipation scoring system, CSS)评估患者便秘严重程度; 便秘患者症状自评问卷(patient assessment of constipation symptom, PAS-SYM)反映患者对便秘症状的主观感受, 分别从腹部症状、直肠症状、粪便性状3个维度进行自我评估^[3]; (2)睡眠质量评估: 采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表^[4], 该量表由睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍等7个因子组成, 每个因子由轻到重按0至3级分别计0-3分, 总分为21分。分值越高睡眠质量越差; (3)焦虑、抑郁量表: 采用Zung等^[5]研制的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评定, 共20个条目, 每个条目按程度由轻到重分1-4级评分。所有条目的各项分数累加为总分, 然后求平均值即为最终得分。最终得分 ≥ 50 分为伴发抑郁或焦虑, 分数越高抑郁或焦虑症状越严重。SDS与SAS重测信度系数 >0.8 ; (4)生活质量量表评分参照^[6]评定, 包括社会功能、情绪、躯体健康、心理卫生、躯体功能、总健康等六项, 每项100分, 得分越高生活质量越好。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验; 便秘症状或生活质量与焦虑、抑郁评分的关系采用Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者CSS、PAS-SYM、SAS及SDS评分比较 睡眠障碍组CSS评分为 19.63 ± 3.36 分, PAS-SYM评分为 1.59 ± 0.52 分, SAS评分为 58.92 ± 6.72 分, SDS评分为 57.74 ± 6.38 分, 均高于睡眠正常组($P < 0.05$) (表1)。

2.2 2组患者生活质量评分比较 睡眠障碍组社会功能评分为 71.56 ± 3.38 分、情绪评分为 75.89 ± 2.95 分、躯体角色评分为 76.86 ± 2.92 分、躯体健康评分为 80.25 ± 3.35 分、心理卫生评分为 78.36 ± 3.65 分、总健康评分为 76.19 ± 2.56 分, 均低于睡眠正常组, 差

异有统计学意义($P < 0.05$) (表2)。

2.3 老年便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁情绪和生活质量相关性分析 采用Pearson相关性分析CSS、PAS-SYM各维度评分以及总分均与SAS、SDS评分呈正相关($P < 0.05$); 生活质量量表中6个维度的得分与SAS、SDS评分均呈负相关($P < 0.05$) (表3)。

3 讨论

有研究表明^[7], 老年便秘患者近3 mo内存在睡眠障碍, 近1/3的患者认为便秘与情绪有一定关系。本研究表明, 睡眠障碍的老年便秘患者较睡眠正常者临床胃肠道表现更重, 焦虑、抑郁情绪也明显突出。可见, 睡眠障碍可增加老年便秘患者的便秘症状。既往研究表明^[8,9], 睡眠障碍是增加患者躯体疾病的潜在危险因素, 并且二者相互影响。国外学者研究表明^[10], 睡眠障碍可增加功能性便秘患者的内脏敏感性, 而夜间觉醒次数增多是老年慢性功能性便秘患者睡眠障碍中最主要的表现形式。本研究发现, 睡眠障碍的老年便秘患者便秘程度(CSS)和主观感受(PAS-SYM)症状严重影响患者夜间睡眠, 导致入睡困难, 睡眠质量下降, 早醒等, 可见睡眠障碍和便秘相互影响, 形成恶性循环。

本研究表明, 睡眠障碍组焦虑、抑郁平均高于睡眠正常组($P < 0.05$), 由此可见睡眠障碍可能诱发焦虑、抑郁等负面心理, 相反, 焦虑、抑郁也可加重睡眠障碍。既往有学者研究表明^[11-13], 焦虑、抑郁负面心理与睡眠质量下降关系密切。老年慢性功能性便秘患者睡眠障碍和焦虑、抑郁之间相互作用, 从而影响患者生活质量。本研究也发现, 睡眠障碍的便秘患者生活质量各维度评分均低于睡眠正常者($P < 0.05$), 说明睡眠障碍影响患者生活质量, 使患者睡后身体困乏, 日间精神受损, 生活幸福指数低等。可见老年便秘患者生活质量与便秘程度有密切相关。

老年慢性功能性便秘患者的CSS、PAS-SYM均与SAS、SDS评分呈正相关($P < 0.05$), 严重影响患者身心健康。这可能与焦虑、抑郁等负面心理干扰大脑皮质边缘系统发挥正常功能, 进而通过脑-肠轴及神经体液系统影响肠神经系统, 导致胃肠激素分泌异常^[14,15], 肠上皮屏障和黏膜免疫功能受损, 肠道蠕动功能和内脏敏感性减退。

本研究尚存在一定的局限性: (1)该研究为回顾性分析, 仅仅对患者通过量表进行调查统计分析, 尚未通过客观检查方法进行验证, 如肛门直肠测压和多导睡眠图监测等, 有一定的统计偏倚; (2)本研究为单中心研究, 结果可能存在地域性差异, 今后将增加多中心、多地域进行研究, 以为临床大数据提供客观依据; (3)本研究纳入对象为老年患者, 存在年轻人群差异, 缺少健康人群

表 1 2组患者便秘评分系统、便秘患者症状自评问卷、焦虑自评量表、抑郁自评量表评分比较(mean ± SD, 分)

组别	n	CSS	PAS-SYM	SAS	SDS
睡眠正常组	64	13.87 ± 3.24	1.38 ± 0.45	45.54 ± 5.31	46.17 ± 5.26
睡眠障碍组	62	19.63 ± 3.36	1.59 ± 0.52	58.92 ± 6.72	57.74 ± 6.38
t值		4.783	2.895	6.256	7.357
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

CSS: 便秘评分系统; PAS-SYM: 便秘患者症状自评问卷; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 2 2组患者生活质量评分比较(mean ± SD, 分)

组别	n	社会功能	情绪	躯体角色	躯体健康	心理卫生	总健康
睡眠正常组	64	80.74 ± 3.27	84.76 ± 2.75	86.47 ± 2.85	89.21 ± 2.36	86.25 ± 2.34	88.03 ± 2.21
睡眠障碍组	62	71.56 ± 3.38	75.89 ± 2.95	76.86 ± 2.92	80.25 ± 3.35	78.36 ± 3.65	76.19 ± 2.56
t值		3.467	4.028	4.928	3.872	3.674	5.026
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 老年便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁情绪和生活质量相关性分析

便秘及生活质量量表	SAS		SDS	
	r值	P值	r值	P值
CSS	0.324	<0.05	0.287	0.001
PAC-SYM				
腹部症状	0.283	0.001	0.228	0.001
直肠症状	0.186	0.042	0.287	0.001
粪便性状	0.196	0.002	0.231	0.012
生活质量量表				
社会功能	-0.218	0.001	-0.345	<0.01
情绪	-0.334	0.001	-0.287	<0.01
躯体健康	-0.281	0.002	-0.221	<0.01
心理卫生	-0.366	<0.01	-0.563	<0.01
躯体功能	-0.562	<0.01	-0.276	<0.01
总健康	-0.398	<0.01	-0.386	<0.01

CSS: 便秘评分系统; PAS-SYM: 便秘患者症状自评问卷; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

的对照,在今后的研究将进一步完善. 综上所述,睡眠障碍和焦虑、抑郁可能是影响老年慢性功能性便秘患者临床症状的重要因素,并影响患者生活质量.

文章亮点

实验背景

慢性便秘是老年下消化道常见疾病之一,发病率呈逐渐上升趋势. 睡眠障碍可增加胃肠道症状发生率,而且长期睡眠质量的下降也是焦虑、抑郁形成的一个危险因素.

实验动机

旨在探讨睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析,以为临床治疗提供参考价值.

实验目标

探讨睡眠障碍对老年慢性功能性便秘患者焦虑抑郁情绪和生活质量的影响分析.

实验方法

将老年慢性功能性便秘患者分为睡眠障碍组和睡眠

正常组. 对所有患者进行便秘评分系统(constipation scoring system, CSS)、便秘患者症状自评问卷(patient assessment of constipation symptom, PAS-SYM)、睡眠质量评估、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及生活质量量表评分.

实验结果

睡眠障碍组CSS评分、PAS-SYM评分、SAS评分、SDS评分均高于睡眠正常组($P<0.05$). 睡眠障碍组患者社会功能评分、情绪评分、躯体角色评分、躯体健康评分、心理卫生评分、总健康评分均低于睡眠正常组($P<0.05$). CSS, PAC-SYM各维度评分以及总分均与SAS、SDS评分呈正相关($P<0.05$); 生活质量量表中6个维度的得分与SAS、SDS评分均呈负相关($P<0.05$).

实验结论

睡眠障碍和焦虑、抑郁可能是影响老年慢性功能性便秘患者临床症状的重要因素.

展望前景

关注老年慢性功能性便秘患者的睡眠问题和焦虑、抑郁问题是临床值得研究的重要课题.

4 参考文献

- Jiang Y, Tang YR, Xie C, Yu T, Xiong WJ, Lin L. Influence of sleep disorders on somatic symptoms, mental health, and quality of life in patients with chronic constipation. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6093 [PMID: 28207519 DOI: 10.1097/MD.0000000000006093]
- Haybar H, Javid AZ, Haghighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of Melissa officinalis supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 26: 47-52 [PMID: 29908682 DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.04.015]
- Aras YG, Tunç A, Güngen BD, Güngen AC, Aydemir Y, Demiyürek BE. The effects of depression, anxiety and sleep disturbances on cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cogn Neurodyn* 2017; 11: 565-571 [PMID: 29147148 DOI: 10.1007/s11571-017-9449-x]
- Zhang M. Effect of HBM Rehabilitation Exercises on Depression, Anxiety and Health Belief in Elderly Patients with Osteoporotic Fracture. *Psychiatr Danub* 2017; 29: 466-472 [PMID: 29197204 DOI: 10.24869/psyd.2017.466]

- Haynes PL, Emert SE, Epstein D, Perkins S, Parthasarathy S, Wilcox J. The Effect of Sleep Disorders, Sedating Medications, and Depression on Cognitive Processing Therapy Outcomes: A Fuzzy Set Qualitative Comparative Analysis. *J Trauma Stress* 2017; 30: 635-645 [PMID: 29160555 DOI: 10.1002/jts.22233]
- Huang L, Jiang H, Zhu M, Wang B, Tong M, Li H, Lin MB, Li L. Prevalence and Risk Factors of Chronic Constipation Among Women Aged 50 Years and Older in Shanghai, China. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2660-2667 [PMID: 28562581 DOI: 10.12659/msm.904040]
- Jebbar A, Patel S, Naffouj S. The Correlation Between Anorectal Manometry and Balloon Expulsion Tests in Patients With Chronic Constipation: 439[J]. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: S233 [DOI: 10.14309/00000434-201710001-00439]
- Miner PB Jr, Koltun WD, Wiener GJ, De La Portilla M, Prieto B, Shailubhai K, Layton MB, Barrow L, Magnus L, Griffin PH. A Randomized Phase III Clinical Trial of Plecanatide, a Uroguanylin Analog, in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 613-621 [PMID: 28169285 DOI: 10.1038/ajg.2016.611]
- 卜佳, 阮慧杰, 吉辉, 许翠萍. 不同年龄段慢性便秘患者的慢病管理干预. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 649-654 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.649]
- Kao MH, Hsu PF, Tien SF, Chen CP. Effects of Support Interventions in Women Hospitalized With Preterm Labor. *Clin Nurs Res* 2019; 28: 726-743 [PMID: 29179562 DOI: 10.1177/1054773817744323]
- Song KW, Choi WS, Jee HJ, Yuh CS, Kim YK, Kim L, Lee HJ, Cho CH. Correlation of occupational stress with depression, anxiety, and sleep in Korean dentists: cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 398 [PMID: 29233107 DOI: 10.1186/s12888-017-1568-8]
- Tandetnik C, Hergueta T, Bonnet P, Dubois B, Bungener C. Influence of early maladaptive schemas, depression, and anxiety on the intensity of self-reported cognitive complaint in older adults with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 2017; 29: 1657-1667 [PMID: 28625189 DOI: 10.1017/S1041610217001119]
- Wu MF, Yang YW, Chen YY. The effect of anxiety and depression on the risk of irritable bowel syndrome in migraine patients. *J Clin Neurosci* 2017; 44: 342-345 [PMID: 28694040 DOI: 10.1016/j.jocn.2017.06.009]
- Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang KC, Kitazawa M, Nakashima M, Shindo C, Suda W, Hattori M, Kanai T, Mimura M. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *J Affect Disord* 2018; 235: 506-512 [PMID: 29684865 DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.038]
- Sankhe A, Dalal K, Save D, Sarve P. Evaluation of the effect of Spiritual care on patients with generalized anxiety and depression: a randomized controlled study. *Psychol Health Med* 2017; 22: 1186-1191 [PMID: 28276950 DOI: 10.1080/13548506.2017.1290260]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红



肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性研究

俞月笑, 杨群英

俞月笑, 杨群英, 浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

俞月笑, 主管护师, 主要从事临床护理工作.

作者贡献分布: 本文研究设计、数据收集和整理由俞月笑和杨群英完成; 文章写作由俞月笑完成.

通讯作者: 俞月笑, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院. yuyuxiao01@126.com

收稿日期: 2020-03-09

修回日期: 2020-05-15

接受日期: 2020-05-22

在线出版日期: 2020-06-08

Correlation of post-traumatic growth with mental resilience, social support, and self-efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and constipation

Yue-Xiao Yu, Qun-Ying Yang

Yue-Xiao Yu, Qun-Ying Yang, Yiwu Central Hospital, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yue-Xiao Yu, Nurse-in-Charge, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China. yuyuxiao01@126.com

Received: 2020-03-09

Revised: 2020-05-15

Accepted: 2020-05-22

Published online: 2020-06-08

Abstract

BACKGROUND

Patients with pulmonary tuberculosis and constipation often suffer from psychological trauma and psychological discrimination from social members. Mental resilience

is the ability of an individual to deal with difficulties in a positive way. Social support should have a protective effect on the psychology of patients. Self-efficacy reflects a belief that individuals can take appropriate action to meet challenges. In this study, post-traumatic growth, psychological resilience, self-efficacy, and social support of patients with pulmonary tuberculosis and constipation were investigated and analyzed to provide an objective basis for better clinical active intervention measures.

AIM

To study the relationship of posttraumatic growth with mental resilience, social support, and self-efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and constipation.

METHODS

Patients with pulmonary tuberculosis and constipation who were admitted to the Department of Infectious Diseases, Yiwu Central Hospital, Zhejiang Province from February 2018 to December 2019 were selected as the study subjects by convenient sampling method. Post-traumatic growth inventory (PTGI), mental resilience inventory (CD-RISC), perceived social support inventory (PSSS), and general self-efficacy inventory (GSES) were used for the analysis.

RESULTS

In this study, the PTGI score of the patients was 55.89 ± 11.24 , and the PTGI score was ≥ 57 in 65 patients, with a positive rate of 60.19%. The patients' CD-RISC score was 63.36 ± 14.43 ; the scores of the tenacity, strength, and optimism dimensions were 33.56 ± 8.24 , 22.37 ± 5.64 , and 10.67 ± 3.02 , respectively. PTGI score, new possibility, and individual strength were positively correlated with CD-RISC score ($P < 0.05$). The total PSSS score of the patients was 68.75 ± 9.46 , among which the score of in-family support was 25.16 ± 4.12 , and the score of out-of-

family support was 32.49 ± 4.98 . The GSES score was 2.69 ± 0.72 . PTGI score was positively correlated with PSSS and GSES scores ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The post-traumatic growth of patients with pulmonary tuberculosis and constipation is at a medium level and needs to be further improved. In clinical work, medical staff should improve patients' mental resilience and pay attention to the intervention of social support and general self-efficacy to improve patients' post-traumatic growth.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tuberculosis; Constipation; Post-traumatic growth; Mental resilience; Social support; Self-efficacy

Citation: Yu YX, Yang QY. Correlation of post-traumatic growth with mental resilience, social support, and self-efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(11): 448-452

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/448.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.448>

摘要

背景

肺结核便秘患者会受到心理创伤和社会成员的心理歧视。心理弹性是个体在面对困境时所采取的积极方式处理问题的能力。社会支持对患者的心理应激起保护作用。自我效能感反映了一种个体能采取适当的行动面对挑战的信念。本研究对肺结核便秘患者创伤后成长、心理弹性、自我效能和社会支持进行调查分析,以更好的临床采取积极干预措施提供客观依据。

目的

研究肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的关系。

方法

采用便利抽样法,选择2018-02/2019-12在浙江省义乌市中心医院感染科就诊的肺结核便秘患者为研究对象。采用创伤后成长调查量表(posttraumatic growth inventory, PTGI)、心理弹性量表(Connor Davidson Resilience Scale, CD-RISC)、领悟社会支持量表(perceived social support scale, PSSS)、一般自我效能量表(general self-efficacy scale, GSES)进行调查分析。

结果

本研究患者PTGI得分为 55.89 ± 11.24 分,PTGI得分 ≥ 57 分者65例,阳性率60.19%。患者CD-RISC得分 63.36 ± 14.43 分,其中坚韧性维度得分 33.56 ± 8.24 分,力量维度得分 22.37 ± 5.64 分,乐观性维

度得分 10.67 ± 3.02 分。患者PTGI得分、新可能性、个人力量与CD-RISC呈正相关($P < 0.05$)。患者PSSS总分为 68.75 ± 9.46 分,其中家庭内支持评分为 25.16 ± 4.12 分,家庭外支持评分为 32.49 ± 4.98 分;GSES得分为 2.69 ± 0.72 分。患者PTGI评分与PSSS、GSES均呈正相关($P < 0.05$)。

结论

肺结核便秘患者创伤后成长处于中等水平,有待进一步提高。在临床工作中医护人员要提高患者心理弹性、注重社会支持和一般自我效能方面的干预以提高患者的创伤后成长水平。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肺结核;便秘;创伤后成长;心理弹性;社会支持;自我效能

核心提要: 肺结核便秘患者会受到心理创伤和社会成员的心理歧视。本研究对肺结核便秘患者创伤后成长、心理弹性、自我效能和社会支持进行调查分析,以更好的临床采取积极干预措施提供客观依据。

文献来源: 俞月笑, 杨群英. 肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性研究. *世界华人消化杂志* 2020; 28(11): 448-452

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i11/448.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i11.448>

0 引言

肺结核是呼吸系统常见慢性病之一,其中便秘是最常见并发症之一^[1]。中医认为肺结核病位在肺,便秘病位在大肠,肺与大肠相表里,肺失宣降,大肠传导失司,导致便秘。如《医精经义》曰:是以理大便必须调肺气。便秘也可加重肺脏病情,二者相互影响。肺结核便秘患者会受到心理创伤和社会成员的心理歧视,加上长期治疗的经济压力和社会功能的下降等严重影响患者生活质量,进而加重患者心理创伤^[2]。随着积极心理学的发展,创伤后成长已备受广大医护人员关注。心理弹性是个体在面对困境时所采取的积极方式处理问题的能力。社会支持对患者的心理应激起保护作用^[3,4]。自我效能感反映了一种个体能采取适当的行动面对挑战的信念。本研究对肺结核便秘患者创伤后成长、心理弹性、自我效能和社会支持进行调查分析,以更好的为临床采取积极干预措施提供客观依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 采用便利抽样法,选择2018-02/2019-

12在浙江省义乌市中心医院感染科就诊的肺结核便秘患者108例为研究对象。其中男性56例,女性52例;年龄48-74岁,平均年龄62.1岁 $\pm$ 10.9岁;肺结核病程1-15年,平均病程8.7年 $\pm$ 4.2年;便秘病程1-10年,平均便秘病程5.7年 $\pm$ 3.1年。诊断均符合肺结核和罗马IV功能性便秘标准。

1.1.2 纳入标准: (1)肺结核均为非活动期; (2)均为功能性便秘; (3)意识清楚,能正常交流,并愿意配合调查者; (4)均经过患者知情同意者; (5)经医院伦理委员会批准同意者。

1.1.3 排除标准: (1)肠道有器质性病变者; (2)有精神疾病史和严重神经系统疾病者; (3)有家庭遭遇严重事故者; (4)活动期肺结核; (5)不能正常沟通交流,或完成调查者。

1.2 方法 发放问卷,调查前向患者认真讲解调查研究的目的、意义和注意事项。填写问卷时,对患者不能理解的条目耐心解释,并一对一问答,问卷24 h内收回。具体调查表如下: (1)创伤后成长调查量表(posttraumatic growth inventory, PTGI)^[5]包括人际关系、新可能性、个人力量、欣赏生活4个维度,共21个条目,采用0-5级评分法。总分 ≥ 57 分为创伤后成长阳性。量表Cronbach $\alpha = 0.92$; (2)心理弹性量表(connor davidson resilience scale, CD-RISC)^[6]包括坚韧性、力量和乐观性3个维度,共25个条目,采用0-4级评分方法。分数越高心理弹性越好。量表Cronbach $\alpha = 0.91$; (3)领悟社会支持量表(perceived social support scale, PSSS)^[7,8]包括家庭内支持和家庭外支持两类,共12个条目。量表Cronbach α 系数=0.922; (4)一般自我效能量表(general self-efficacy scale, GSES)^[9]: 仅1个维度,共10个条目,采用Likert 4级评分法,各条目均采用1-4级评分。得分越高一般自我效能感越好。量表Cronbach α 系数=0.83。本研究共发放问卷108份,回收有效问卷108份,有效回收率100.0%。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计量资料以mean $\pm$ SD表示,采用 t 检验,创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的相关性采用Pearson相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺结核便秘患者PTGI得分情况 本研究患者PTGI得分为55.89分 $\pm$ 11.24分, PTGI得分 ≥ 57 分者65例,阳性率60.19%,见表1。

2.2 肺结核便秘患者PTGI与CD-RISC相关性分析 本研究患者CD-RISC得分为63.36分 $\pm$ 14.43分,其中坚韧性维度得分33.56分 $\pm$ 8.24分,力量维度得分22.37分 $\pm$ 5.64分,乐观性维度得分10.67分 $\pm$ 3.02分。患者PTGI得分、

新可能性、个人力量与CD-RISC呈正相关($P<0.05$,表2)。

2.3 肺结核便秘患者PTGI与PSSS、GSES相关性分析 本研究患者PSSS总分为68.75分 $\pm$ 9.46分,其中家庭内支持评分为25.16分 $\pm$ 4.12分,家庭外支持评分为32.49分 $\pm$ 4.98分; GSES得分为2.69分 $\pm$ 0.72分。患者PTGI评分与PSSS、GSES均呈正相关($P<0.05$,表3)。

3 讨论

本研究结果表明,肺结核便秘患者PTGI评分处于中等水平,其中人际关系和个人力量2个维度得分较高,欣赏生活得分较低。由此说明患者在明确诊断肺结核前后心理会产生一定程度的创伤,再加上便秘并发症,长期困扰患者生活,使患者缺乏欣赏周围生活环境,得分较低。在临床工作中医护人员要多关注患者心理状态的变化,加强诱导患者感知和心理培训^[10],帮助患者尽早从结核病的阴影中摆脱出来,积极面对日常生活,详细制定每天的生活计划,享受美好生活。

心理弹性是心理健康的保护因素^[11],心理弹性水平越高,患者越能积极采取有效措施去处理问题^[12]。本研究患者CD-RISC得分处于中等水平,其中坚韧性、力量、乐观性与患者PTGI呈正相关($P<0.05$)。由此说明,患者个人坚韧、有力量、乐观的人在面对困境时更容易成长,对预测患者创伤后成长具有重要意义^[13]。在临床工作中医护人员要积极采取措施提高患者心理弹性,对促进创伤后成长具有重要指导意义。本研究患者PSSS总分处于中等偏上,尤其家庭内支持为主。通过Pearson相关分析表明, PSSS与患者PTGI呈正相关($P<0.05$),可见良好的PSSS能有效增强患者对疾病的应对能力和社会的适应能力,提高免疫力。所以在临床工作中,医护人员在关注家庭内支持的同时要重点关注家庭外支持,尤其患者在住院时,医护人员可扮演家庭外支持角色,帮助患者培养感情和信息支持^[14]。出院后也要继续扮演家庭外支持角色,如随访患者,定期联系帮助患者解决问题,增强社会对于肺结核便秘患者这一群体的关注,提高肺结核便秘患者的家庭外支持水平。

本研究GSES得分为处于低水平。自我效能感是指个体对自己行动的控制或主导。自我效能高的人将会采取积极的态度对待生活^[15]。本研究结果表明, GSES与创伤后成长呈正相关性($P<0.05$)。所以自我效能感高的人,创伤后成长水平较高,这是由于自我效能感高的人应对挫折和压力的耐受性较强,并且容易从自身出发找到改变生活的力量。

综上所述,肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持、自我效能均呈正相关,因此,在临床工作中医护人员要提高患者心理弹性、注重社会支持和一

表 1 肺结核便秘患者创伤后成长调查量表及各条目得分情况(分, mean $\pm$ SD)

项目	得分	单条目得分	t值
PTGI总分	55.89 $\pm$ 11.24	2.87 $\pm$ 0.87	-0.389
人际关系	23.56 $\pm$ 7.02	3.28 $\pm$ 0.79	3.892 ^a
个人力量	12.78 $\pm$ 4.39	3.20 $\pm$ 0.94	2.786 ^a
欣赏生活	8.96 $\pm$ 2.90	2.93 $\pm$ 1.12	-0.613
新可能性	12.15 $\pm$ 4.89	2.42 $\pm$ 0.93	-7.121

^a $P < 0.05$. PTGI: 创伤后成长调查量表.表 2 肺结核便秘患者创伤后成长调查量表与心理弹性量表相关性分析^{a)}

项目	心理弹性	坚韧性	力量	乐观性
PTGI总分	0.253 ^a	0.276 ^a	0.212 ^a	0.215 ^a
人际关系	0.115	0.145	0.089	0.067
新可能性	0.321 ^a	0.320 ^a	0.243 ^a	0.278 ^a
个人力量	0.387 ^a	0.378 ^a	0.356 ^a	0.325 ^a
欣赏生活	0.049	0.042	0.087	0.056

^a $P < 0.05$. PTGI: 创伤后成长调查量表; CD-RISC: 心理弹性量表.表 3 肺结核便秘患者创伤后成长调查量表评分与领悟社会支持量表、一般自我效能量表相关性分析^{a)}

项目	PSSS	家庭内支持	家庭外支持	一般自我效能总分
PTGI总分	0.242 ^a	0.059	0.217 ^a	0.201
人际关系	0.289 ^a	0.102	0.105	0.045
新可能性	0.234 ^a	0.032	0.265 ^a	0.278
个人力量	0.256 ^a	0.046	0.337 ^a	0.354
欣赏生活	0.178	-0.012	0.056	0.056

^a $P < 0.05$. PTGI: 创伤后成长调查量表; PSSS: 领悟社会支持量表; GSES: 一般自我效能量表.

般自我效能方面的干预以提高患者的创伤后成长水平.

文章亮点

实验背景

肺结核便秘患者会受到心理创伤和社会成员的心理歧视, 加上长期治疗的经济压力和社会功能的下降等严重影响患者生活质量, 进而加重患者心理创伤. 心理弹性是个体在面对困境时所采取的积极方式处理问题的能力. 社会支持对患者的心理应激起保护作用. 自我效能感反映了一种个体能采取适当的行动面对挑战的信念. 本研究对肺结核便秘患者创伤后成长、心理弹性、自我效能和社会支持进行调查分析, 以更好的临床采取积极干预措施提供客观依据.

实验动机

为肺结核便秘患者临床护理方法提供新的思路.

实验目标

探讨肺结核便秘患者创伤后成长与心理弹性、社会支持和自我效能的关系.

实验方法

采用便利抽样法对肺结核便秘患者采用创伤后成长调查量表(PTGI)、心理弹性量表(CD-RISC)、领悟社会支持量表(PSSS)、一般自我效能量表(GSES)进行调查分析.

实验结果

本研究患者PTGI得分、新可能性、个人力量与CD-

RISC呈正相关($P<0.05$). 患者PTGI评分与PSSS、GSES均呈正相关($P<0.05$).

实验结论

在临床工作中医护人员要提高肺结核便秘患者心理弹性, 注重社会支持和一般自我效能方面的干预以提高患者的创伤后成长水平.

展望前景

探讨肺结核便秘患者心理弹性、社会支持和一般自我效能的关系是值得研究的课题.

4 参考文献

- 1 朱宇魁, 陈卫平. 青年肺结核患者心理健康状况与社会支持的相关性研究. 护理实践与研究 2019; 16: 1-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2019.13.001]
- 2 臧珊珊, 崔敬华, 朱惠英, 牛聪敏, 杨惠娟, 吕侯强. 肺结核患者心理状况及影响因素分析. 解放军医药杂志 2019; 31: 47-49 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2019.11.011]
- 3 王申莲. 护理干预对肺结核患者心理状态及生活质量的影响研究. 中国医药指南 2019; 17: 265-266
- 4 李春艳. 系统性护理干预对初治肺结核患者负性情绪和生活质量的影响分析. 中国社区医师 2019; 35: 135-139 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.25.096]
- 5 Tedeschi RG, Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: measuring the positive legacy of trauma. *J Trauma Stress* 1996; 9: 455-471 [PMID: 8827649 DOI: 10.1002/jts.2490090305]
- 6 张钰, 李敏, 张佳佳, 胡光涛, 张丽丽, 李培培, 韦美, 汪涛. 应激回弹力问卷在军人中的信效度研究. 第三军医大学学报 2010; 32: 115-118
- 7 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定手册(增订). 北京: 中国心理卫生杂志社 1999; 131-133
- 8 黄丽, 姜乾金, 任蔚红. 应对方式、社会支持与癌症病人的身心状况的相关性研究. 中国心理卫生杂志 1996; 10: 160-166
- 9 Zhang JX, Schwarzer R. Measuring optimistic self-beliefs: a Chinese adaptation of the General Self-efficacy Scale. *Psychologia* 1995; 38: 174-181
- 10 田瑞杰, 苗金红, 王荟苹. 领悟社会支持及心理弹性对腹膜透析者创伤后成长的影响. 河南科技大学学报(医学版) 2018; 36: 126-129 [DOI: 10.3366/drs.2018.0230]
- 11 Smith BW, Zautra AJ. Vulnerability and resilience in women with arthritis: test of a two-factor model. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76: 799-810 [PMID: 18837597 DOI: 10.1037/0022-006X.76.5.799]
- 12 Yi-Frazier JP, Smith RE, Vitaliano PP, Yi JC, Mai S, Hillman M, Weinger K. A Person-Focused Analysis of Resilience Resources and Coping in Diabetes Patients. *Stress Health* 2010; 26: 51-60 [PMID: 20526415 DOI: 10.1002/smi.1258]
- 13 崔璨, 刘芳. 心肌梗死患者积极心理品质、社会支持与心理健康的相关性. 中国健康心理学杂志 2020; 28: 18-21 [DOI: 10.1055/a-1095-4576]
- 14 孙莉, 余南萍. 南昌市某三甲医院妇科恶性肿瘤患者心理弹性与社会支持水平及其相关性. 职业与健康 2019; 35: 1943-1946
- 15 王艺, 彭李, 于永菊, 李敏. 创伤后康复期患者创伤后成长特点与心理弹性和社会支持的关系. 第三军医大学学报 2014; 36: 170-173 [DOI: 10.1080/01440357.2014.949031]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: <https://www.baishideng.com/>.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位 IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g 与 5×10^{-7} g 之类改成 1 mg 与 0.5 mg, hr 改成 h, 重量 γ 改成 mg, 长度 m 改成 mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每 d, 但每天 8 mg 可写 8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有 1 条以上的斜线, 例如不能写成 mg/kg/d, 而应写成 mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min 不是 2 mins, 3 h 不是 3 hs, 4 d 不是 4 ds, 8 mg 不是 8 mgs. 半个月应为 15 d; 15 克应为 15 g; 10% 福尔马林应为 40 g/L 甲醛; 95% 酒精应为 950 mL/L 乙醇; 5% CO₂ 应为 50 mL/L CO₂; 1:1000 肾上腺素应为 1 g/L 肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素 36.8 pg/mg 应改为胃黏膜蛋白含促胃液素 36.8 ng/g; 10% 葡萄糖应改为 560 mmol/L 或 100 g/L 葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用 r/min, 超速者用 g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以 “/kg” 表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t* 检验用小写 *t*; (2)*F* 检验用英文大写 *F*; (3) 卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4) 样本的相关系数用英文小写 *r*; (5) 自由度用希文小写 *ν*; (6) 样本数用英文小写 *n*; (7) 概率用英文斜体大写 *P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数 ± 标准差表示为 mean ± SD, 平均数 ± 标准误为 mean ± SE. 统计学显著性用 ^a*P* < 0.05 或 ^b*P* < 0.01 (*P* > 0.05 不注). 如同一表中另有一套 *P* 值, 则用 ^c*P* < 0.05 和 ^d*P* < 0.01; 第三套为 ^e*P* < 0.05 和 ^f*P* < 0.01 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准 GB/T 15835-1995 关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如 1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L 等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如 6347 意指 6000 分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 mean ± SD 应考虑到个体的变差, 一般以 SD 的 1/3 来定位数, 例如 3614.5 g ± 420.8 g, SD 的 1/3 达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成 3.6 kg ± 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如 8.4 cm ± 0.27 cm, 其 SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第 2 位, 故平均数也应补到小数点后第 2 位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于 5 则舍, 大于 5 则进, 如过恰好等于 5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括 “0”) 且 5 之后全为 0 则舍. 抹尾时只可 1 次完成, 不得多次完成, 例如 23.48, 若不要小数点, 则应成 23, 而不应该 23.48 → 23.5 → 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准 GB/T 7408-94 书写, 如 1985 年 4 月 12 日可写作

1985-04-12; 1985 年 4 月写作 1985-04; 从 1985 年 4 月 12 日 23 时 20 分 50 秒起至 1985 年 6 月 25 日 10 时 30 分止写作 1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从 1985 年 4 月 12 日起至 1985 年 6 月 15 日止写作 1985-04-12/06-16, 上午 8 时写作 08:00, 下午 4 时半写作 16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100, 百分数到个位; 101 ≤ 分母 ≤ 1000, 百分数到小数点后 1 位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每 3 位间空 1/4 阿拉伯数字距离, 如 1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准 GB/T 15834-1995 标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用 “-” 字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如 5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般 20 个字. 避免用 “的研究” 或 “的观察” 等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1) 对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2) 起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3) 接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件 1, 2 和 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空 1 格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空 1 格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994 年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献^[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

