

炎症性肠病相关结直肠肿瘤发生机制研究进展

王美玲¹,朱磊²,刘基巍¹

(1.大连医科大学附属第一医院 肿瘤科,辽宁 大连 116011;2.大连医科大学附属第一医院 消化内科,辽宁 大连 116011)

[摘要] 近年来的研究显示,炎症性肠病并发结直肠肿瘤的可能性增加,其发病机制尚未明确。遗传物质、炎症因子、信号通路以及肠道菌群等的一系列改变和相互作用被认为可能在炎症性肠病相关的癌变进程中发挥重要作用。本文从流行病学、危险因素、疾病发生机制等方面阐述炎症性肠病与肿瘤发生的相关性。

[关键词] 炎症性肠病;肿瘤;机制

[中图分类号] R735.3 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2020)03-0270-06

Mechanisms of colorectal cancer associated with inflammatory bowel disease

WANG Meiling¹, ZHU Lei², LIU Jiwei¹

(1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China; 2. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

[Abstract] A number of studies have shown that inflammatory bowel disease is more likely to be complicated with colorectal cancer. However, the pathogenesis is not clear. A series of alterations and interactions of genetic material, inflammatory factors, signaling pathways, and intestinal flora are thought to play important roles in the carcinogenesis associated with inflammatory bowel disease. The correlation between inflammatory bowel disease and tumorigenesis will be elucidated on aspects of epidemiology, risk factors and pathogenesis of diseases in this literature review.

[Keywords] inflammatory bowel disease; tumor; mechanism

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类异常免疫介导的肠道慢性炎症,病因不明,有终生复发倾向,主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。研究显示,有IBD病史的患者,患某些结直肠癌的风险增加^[1-2]。

与散发性结直肠癌相比较,IBD导致的结直肠癌在发病机制、临床表现及预后等方面存在差异,这种由炎症导致的结直肠癌被统称为炎症相关结直肠癌(colitis-associated colorectal cancer, CAC)。有研究表明CAC的发病率为95/10万^[3],由于IBD治疗的进步及内镜监测技术的提高,IBD癌变率呈现出下降的趋势^[4],然而2015年欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organiza-

tion, ECCO)的共识认为CAC的病死率有逐年下降的趋势,而发病率并无明显降低^[5]。

研究已发现很多与CAC相关的风险因素,包括疾病的病程长短、严重程度、病变范围、病变位置、胃肠道肿瘤家族史以及性别等。Eaden等^[6]对UC癌变的研究进行Meta分析提示:IBD总体癌变率为3.7%。病变位置方面,左半结肠癌变率低于右半结肠。病变的范围方面,病变仅限于直结肠患者癌变率最低,全结肠或广泛性的UC患者癌变率高。CD病变仅局限于结肠时癌变率较低,侵犯至小肠时癌变率明显增加^[7]。此外随着病程的延长,CAC呈逐年上升的趋势,研究显示,确诊IBD后10年的癌变发生率为2%,20、30年的癌变发生率分别为8%、18%。一项关于CD的癌变研究证实确

诊 CD 后 22 年癌变率为 8%。结直肠癌家族史方面,具有 IBD 家族史的患者癌变发生率比非 IBD 患者高 2 倍^[8]。另外,有研究报道男性也是 CAC 的高危因素之一,一项基于 IBD 患者的人群研究表明,男性 IBD 患者更容易合并 CAC,然而这种危险因素发生有限制条件,仅限于病程超过 10 年且发病早于 45 岁的患者。原发性硬化性胆管炎也是 IBD 癌变的高危因素之一,有研究发现合并原发性硬化性胆管炎的 IBD 患者癌变的风险超过 50%^[7]。

CAC 的发生被认为是多个阶段、多种因素、多种基因共同参与的过程。炎症被认为是 CAC 发生的始动因素,慢性炎症导致 IBD 癌变可能机制包括:基因组学、炎症因子、异常免疫应答、微卫星不稳、染色体不稳、氧化应激和微生物群的变化等。

1 炎症因子在 CAC 中的作用

IBD 是一种肠道慢性炎症性疾病,炎症在 CAC 中可能的作用机制为:炎症通过激活效应性 T 细胞和巨噬细胞,释放大量的细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和白介素-17(interleukin-17, IL-17)等,这些细胞因子在炎症微环境中通过使肿瘤抑制因子沉默、造成细胞 DNA 的损伤以及上调抗凋亡蛋白基因等促进 CAC 的发生和发展^[9-10]。

1.1 TNF- α

TNF- α 主要由巨噬细胞产生,是参与细胞生长、分化和凋亡的最重要的促炎细胞因子。既往针对 TNF- α 的研究表明,TNF- α 可抑制肿瘤的发生,但近年来的研究发现 TNF- α 也能够促进肿瘤的生长、增殖、血管生成、侵袭和转移,在癌症的发生发展中起着至关重要的作用。TNF- α 促进肿瘤的发生与核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活有关,NF- κ B 是炎症程序的中枢激活因子之一,NF- κ B 促使肿瘤细胞增殖和肿瘤血管生长,促进肿瘤细胞的侵袭和转移,抑制肿瘤细胞的凋亡^[11],通过阻断 NF- κ B 促进肠上皮细胞的凋亡,可使 IBD 癌变的发生率降低。Bhat AA 等^[12] 研究发现 TNF- α 还能够通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)和类固醇受体辅激活剂(steroid receptor coactivator, Src)的磷酸化来增加紧密连接蛋白 1 的表达,通过紧密连接蛋白 1 表达的增加来影响上皮细胞转化,进而促进肿瘤的增殖和转移。

1.2 TGF- β

TGF- β 通常由正常细胞或转化的细胞以大分子灭活蛋白的形式分泌,被认为是抑制炎症的重要的细胞因子,当机体遭遇刺激时被激活,通过与细胞膜上的转化生长因子 β 受体 I(transforming growth factor β receptor I, T β RI)和转化生长因子 β 受体 II(transforming growth factor β receptor II, T β RII)结合,将生物信号传导至细胞内,使靶基因的表达受磷酸化 Smads 蛋白调节,从而发挥生物学效能。TGF- β 能够促进上皮细胞增殖和分化,这是其主要的生物学功能,然而在肿瘤发生和发展过程中却有着双重作用。在 CAC 的初期,TGF- β 能够促进细胞凋亡、抑制细胞周期,进而抑制肿瘤增长;然而当进入 CAC 的晚期,TGF- β 就通过诱导上皮间质发生转化来促进肿瘤细胞的增殖、分化、转移等^[13]。TGF- β 虽然可抑制免疫反应和肿瘤细胞的增殖,但是在某些特定状况下能够促进肿瘤的进展,比如通过抑制肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞。Oshima H 等^[14] 研究发现 TGF- β 通过激活基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)促进结直肠癌细胞的增殖和转移。

1.3 IL-6

研究表明,IL-6 的高表达与结直肠腺瘤的发生风险增加有关^[15]。IL-6 与可溶性白介素-6 受体(soluble interleukin-6 receptor, sIL-6R)结合形成 IL-6-sIL-6R 复合体,此复合体是一种主要的致癌转录因子,它可抑制细胞凋亡,而且可通过激活信号传导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)促进肿瘤血管的形成,还可促进肿瘤细胞增生、分化和迁移^[16]。有研究显示 UC 癌变患者中肠道黏膜及血液中 IL-6 明显高于健康对照组,同时伴随 NF- κ B 的活化和 STAT3 的激活以及细胞因子信号传导抑制因子 3(cytokine signaling 3, SOCS3)水平显著下降。SOCS3 是 JAK/STAT 信号通路重要的抑制信号因子^[17],在 CAC 模型中,敲除 SOCS3 基因后小鼠肿瘤形成数目增加、肿瘤体积明显增大,推测这可能与 IL-6 引起 NF- κ B 和 STAT3 激活有关^[18]。还有研究显示 IL-6 同时下调肿瘤抑癌基因 P53,并在结肠上皮细胞中上调癌基因 c-myc,参与肿瘤的生长^[19]。

1.4 IL-17

IL-17 由辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)分泌,是体内重要的促炎细胞因子,包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-

17F。其中 IL-17A 在 IBD 形成及 IBD 癌变过程中起着十分重要的作用。许多研究表明,在促进肿瘤生长和血管生成方面,IL-17 具有显著作用^[20-21]。IL-17 通过抑制抗肿瘤免疫反应,对肿瘤的发生、发展发挥重要作用^[22-23],可能机制为 IL-17 激活了 Src/PI3K/Akt/NF- κ B、MAPK、STAT 3 和环氧合酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)通路,这些途径在肿瘤的发生、血管生成和转移中起着重要的作用^[24-25]。有研究发现 IL-17 可通过 JNK1/2、ERK1/2 信号通路调控下游信号蛋白的表达来发挥促肿瘤的作用^[26]。在 CAC 中,IL-17A 的表达升高,并加重疾病的进展^[27-28]。由微生物驱动产生的 IL-17C 支持肠上皮细胞存活,同时促进结肠癌的发生^[29]。在 APC/MIN 模型中,IL-17F 的丢失对肠道肿瘤的发生具有重要作用,而致癌剂氧化偶氮甲烷(AOM)/致炎剂葡聚糖硫酸钠(DSS)模型则抑制 IBD 和 CAC^[30]。他们还发现 IL-17F 和 IL-17A 具有协同作用,能够促进肿瘤的发生。

1.5 IL-1 β

白介素-1 β (interleukin-1, IL-1 β)是一种分泌型糖蛋白,是炎症调控的一种关键细胞因子,在肿瘤血管形成中也起着重要作用^[31]。其作用机制可能为 IL-1 β 间接作用于内皮细胞,通过在靶细胞中建立一个促进炎症的程序来促进血管生成^[31-32]。在结肠癌血管生成过程中,COX-2 在 APC^{min/+} 肠致瘤模型中的长期抑制作用导致结肠肿瘤微血管密度和 IL-1 β 表达增加,提示 IL-1 β 与血管生成相关^[33]。

2 免疫在 CAC 中的作用

UC 的发生与机体的免疫细胞关系紧密,此外,免疫细胞还通过释放活性氮和活性氧造成肠上皮细胞基因突变,又可造成 DNA 甲基化和结肠癌的发生。但某些研究表明炎症因子及免疫细胞的亚群促进了突变肠道上皮细胞蛋白修饰,导致 K-ras、P53、Bcl-2 和 APC 等基因表达量的变化,进而影响细胞凋亡,能够抑制肿瘤。但是当炎症持续存在,形成了炎症的微环境^[34],导致免疫监视功能减弱和调节性 T 细胞减少^[35]时可向异型增生甚至肿瘤的方向发展^[36]。

3 微卫星不稳定在 CAC 中的作用

微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)发生于 CAC 的早期阶段,可通过抑制 MSI 的发生

预防 CAC^[37]。在 UC 的患者中 MSI 约占 20%~50%,当 UC 出现癌变时,MSI 发生率可达 55%,其中高度 MSI 占 36%,而且随着异型增生的程度加深,MSI 发生率随之增高。MSI 可能与很多因素有关,主要包括 TNF- α 、IL-6 及白介素-8(interleukin-8, IL-8)。研究发现通过使上述炎症因子刺激结直肠癌细胞株,MSI 的发生分别提高了 1.7 倍、1.6 倍及 1.2 倍,提示炎症因子在 MSI 的发生发展中起到了至关重要的作用^[38]。

4 染色体不稳在 CAC 中的作用

与散发性结直肠癌的基因突变相比较,CAC 的突变顺序有所不同,在 IBD 癌变早期,普遍认为 P53 突变占有重要地位。Kobayashi 等^[39]研究表明 P53 可以作为 CAC 的早期标记物,病变晚期可出现 APC 突变,使疾病进一步进展^[40]。有研究表明,P53 缺失率随着不典型增生的进展而逐渐增加,高度不典型增生 P53 的缺失率将近 63%。Wnt/ β -catenin 通路的研究证实 IBD 异型增生和癌变的组织中 β -链蛋白(β -catenin)的阳性率分别为 82.1% 和 100%,明显高于散发性结直肠癌的 46.7% 和 58.3%^[41],为 IBD 癌变提供了可靠的依据。

5 DNA 甲基化在 CAC 中的作用

DNA 甲基化可提高遗传基因突变率,通过沉默抑癌基因、激活促癌基因来参与肿瘤的发生和发展。DNA 的甲基化可由 TNF- α 、IL-6 等多种炎症因子介导,但机制尚不确切。研究表明,CAC 的 DNA 甲基化率高于健康对照人群及 UC 患者^[42]。2 个癌基因(RUNX3、MINT1 基因)和 4 个衰老相关基因(YOD、P16 exon 1、ESR 及 EYA4)的甲基化与 CAC 关系密切^[43]。DNA 甲基化与某些基因(例如 hMLH1 和 P16 等)的高甲基化有所差别,这些基因甲基化发生时间更早,致使微卫星不稳定,从而促进肿瘤的发生^[44]。

6 氧化应激在 CAC 中的作用

在 CAC 发生发展过程中,氧化应激同样发挥着十分重要的作用。机体在受刺激时炎症细胞被激活,产生了活性氮和活性氧(ROS),主要包括:超氧自由基、过氧化氢和羟自由基,引起 DNA、RNA 合成异常和 MSI 现象,其中最重要的是 P53 的突变,导致结直肠癌的产生。一项研究表明一种潜在的结肠癌生物标志物 GPRC5A,它通过刺激 vanin-1 的

表达和结肠炎相关癌症的氧化应激促进肿瘤发生^[45]。

7 微生物群的变化在 CAC 中的作用

近年来,许多研究发现,在 CAC 发生发展过程中,肠道微生物群的变化也发挥着作用。在小鼠 CAC 模型中,当老鼠无菌或者用抗生素治疗时,癌症没有发展^[46-47]。研究表明结肠癌患者组与对照组相比,显示出微生物菌群的差异,这表明宿主基因之间有着复杂的相互作用,结肠上皮细胞受体和管腔微生物群创造了一种有利于致癌的环境。与对照组相比,来自结肠癌患者的粪便样本具有更高水平的大肠杆菌、肠球菌和链球菌的消耗,尤其是产生基因毒素的大肠杆菌菌株^[48-49]。但是,目前研究仅发现特定的胃肠道微生物与癌症有一定的关系,但是具体的原因和相互影响仍然不清楚,或许胃肠道微生物对肿瘤有着潜在的治疗价值。近期一项研究表明,精确编辑肠道微生物群代谢和组成可以降低 CAC 小鼠模型中肿瘤发生的风险^[50]。

综上,CAC 可能的发生机制是:长期炎症刺激和微生物群的变化导致炎症因子激活,在炎症因子的介导下,释放出大量炎症介质,炎症介质在炎症微环境中引起基因突变等异常变化导致遗传不稳定,激活一系列异常信号通路,进而导致 CAC 的发生。随着研究的深入,使 CAC 发生机制更加明确,对于预防和治疗炎症性肠病相关结直肠癌重要的意义。

参考文献:

- [1] Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. Aga medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 738-745. DOI:10.1053/j.gastro.2009.12.037.
- [2] 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014 年,北京)[J]. *胃肠病学*, 2015,32(6):345-365.
- [3] Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1561-1567; quiz 1818-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.064.
- [4] Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(4): 789-799. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828029c0.
- [5] Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies[J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(11): 945-965. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv141.
- [6] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2001, 48(4): 526-535. DOI:10.1136/gut.48.4.526.
- [7] Garg SK, Velayos FS, Kisiel JB. Intestinal and nonintestinal cancer risks for patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(3): 515-529. DOI:10.1016/j.gtc.2017.05.006.
- [8] Askling J, Dickman PW, Karlén P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(6): 1356-1362. DOI:10.1053/gast.2001.24052.
- [9] Rao CV, Janakiram NB, Mohammed A. Lipoygenase and cyclooxygenase pathways and colorectal cancer prevention[J]. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2012, 8(4): 316-324. DOI:10.1007/s11888-012-0146-1.
- [10] Yadav VR, Prasad S, Sung B, et al. Boswellic acid inhibits growth and metastasis of human colorectal cancer in orthotopic mouse model by downregulating inflammatory, proliferative, invasive and angiogenic biomarkers[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(9): 2176-2184. DOI:10.1002/ijc.26251.
- [11] Balkwill FR. Tumour necrosis factor and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(5): 361-371. DOI: 10.1038/nrc2628.
- [12] Bhat AA, Ahmad R, Uppada SPB, et al. Claudin-1 promotes TNF- α -induced epithelial-mesenchymal transition and migration in colorectal adenocarcinoma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349(1): 119-127. DOI:10.1016/j.yexcr.2016.10.005.
- [13] Landskron G, de la Fuente M, Thuwajit P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 149185. DOI:10.1155/2014/149185.
- [14] Oshima H, Nakayama M, Han TS, et al. Suppressing TGF β signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(4): 766-776. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-2036.
- [15] Kim S, Keku TO, Martin C, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and risk of colorectal adenomas[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(1): 323-328. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2924.
- [16] Kangwan N, Kim YJ, Han YM, et al. Sonic hedgehog inhibitors prevent colitis-associated cancer via orches-

- trated mechanisms of IL-6/gp130 inhibition, 15-PGDH induction, Bcl-2 abrogation, and tumorsphere inhibition[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 7667-7682. DOI:10.18632/oncotarget.6765.
- [17] 周婷婷, 全巧云, 袁晋华. 溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 SOCS2、SOCS3 的表达及意义[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2015, 44(3): 285-288, 297.
- [18] Li Y, de Haar C, Chen M, et al. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis[J]. *Gut*, 2010, 59(2): 227-235. DOI:10.1136/gut.2009.184176.
- [19] Brighenti E, Calabrese C, Liguori G, et al. Interleukin 6 downregulates p53 expression and activity by stimulating ribosome biogenesis: a new pathway connecting inflammation to cancer[J]. *Oncogene*, 2014, 33(35): 4396-4406. DOI:10.1038/onc.2014.1.
- [20] Xu CH, Yu LK, Zhan P, et al. Elevated pleural effusion IL-17 is a diagnostic marker and outcome predictor in lung cancer patients[J]. *Eur J Med Res*, 2014, 19: 23. DOI:10.1186/2047-783X-19-23.
- [21] Liu XS, Jin HL, Zhang GE, et al. Intratumor IL-17-positive mast cells are the major source of the IL-17 that is predictive of survival in gastric cancer patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106834. DOI:10.1371/journal.pone.0106834.
- [22] Punt S, Langenhoff JM, Putter H, et al. The correlations between IL-17 vs. Th17 cells and cancer patient survival: a systematic review[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(2): e984547. DOI:10.4161/2162402X.2014.984547.
- [23] Lin X, Lin Q, Ye JJ. Role of IL-17 in nucleus pulposus cell proliferation and metabolism cultured in vitro [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(1): 41-47. DOI:10.1016/S1995-7645(14)60185-1.
- [24] Ryu H, Chung Y. Regulation of IL-17 in atherosclerosis and related autoimmunity[J]. *Cytokine*, 2015, 74(2): 219-227. DOI:10.1016/j.cyto.2015.03.009.
- [25] Plé C, Fan Y, Ait Yahia S, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons reciprocally regulate IL-22 and IL-17 cytokines in peripheral blood mononuclear cells from both healthy and asthmatic subjects[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122372. DOI:10.1371/journal.pone.0122372.
- [26] Xie ZH, Qu YE, Leng YL, et al. Human colon carcinogenesis is associated with increased interleukin-17-driven inflammatory responses[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2015, 9: 1679-1689. DOI:10.2147/DDDT.S79431.
- [27] Hyun YS, Han DS, Lee AR, et al. Role of IL-17A in the development of colitis-associated cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(4): 931-936. DOI:10.1093/carcin/bgs106.
- [28] Grivennikov SI, Wang KP, Mucida D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth[J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 254-258. DOI:10.1038/nature11465.
- [29] Song XY, Gao HC, Lin YY, et al. Alterations in the microbiota drive interleukin-17C production from intestinal epithelial cells to promote tumorigenesis[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 140-152. DOI:10.1016/j.immuni.2013.11.018.
- [30] Yang XO, Chang SH, Park H, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(5): 1063-1075. DOI:10.1084/jem.20071978.
- [31] Voronov E, Carmi Y, Apte RN. The role IL-1 in tumor-mediated angiogenesis [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 114. DOI:10.3389/fphys.2014.00114.
- [32] Lewis AM, Varghese S, Xu H, et al. Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment[J]. *J Transl Med*, 2006, 4: 48. DOI:10.1186/1479-5876-4-48.
- [33] Carmi Y, Dotan S, Rider P, et al. The role of IL-1 β in the early tumor cell-induced angiogenic response [J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3500-3509. DOI:10.4049/jimmunol.1202769.
- [34] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899. DOI:10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [35] Müzes G, Molnár B, Sipos F. Regulatory T cells in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(40): 5688-5694. DOI:10.3748/wjg.v18.i40.5688.
- [36] Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(11): 836-848. DOI:10.1038/nri1961.
- [37] Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6): 1807-1816. DOI:10.1053/j.gastro.2011.01.057.
- [38] Granofszky N, Lang M, Khare V, et al. Identification of PMN-released mutagenic factors in a co-culture model for colitis-associated cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(2): 146-157. DOI:10.1093/carcin/bgx118.
- [39] Kobayashi K, Tomita H, Shimizu M, et al. P53 expression as a diagnostic biomarker in ulcerative

- colitis-associated cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): E1284. DOI:10.3390/ijms18061284.
- [40] Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development[J]. *N Engl J Med*, 1988, 319(9): 525-532. DOI:10.1056/NEJM198809013190901.
- [41] 周颖. 维生素 D3 对急性结肠炎及炎症相关结直肠癌小鼠模型的干预研究及机制初探[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [42] Scarpa M, Scarpa M, Castagliuolo I, et al. Aberrant gene methylation in non-neoplastic mucosa as a predictive marker of ulcerative colitis-associated CRC[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 10322-10331. DOI:10.18632/oncotarget.7188.
- [43] Emmett RA, Davidson KL, Gould NJ, et al. Dna methylation patterns in ulcerative colitis-associated cancer: a systematic review[J]. *Epigenomics*, 2017, 9(7): 1029-1042. DOI:10.2217/epi-2017-0025.
- [44] Fleisher AS, Esteller M, Harpaz N, et al. Microsatellite instability in inflammatory bowel disease-associated neoplastic lesions is associated with hypermethylation and diminished expression of the DNA mismatch repair gene, hMLH1[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(17): 4864-4868.
- [45] Zhang L, Li L, Gao GL, et al. Elevation of GPRC5A expression in colorectal cancer promotes tumor progression through VNN-1 induced oxidative stress[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(12): 2734-2747. DOI:10.1002/ijc.30698.
- [46] Abreu MT, Peek RM. Gastrointestinal malignancy and the microbiome[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1534-1546. DOI:10.1053/j.gastro.2014.01.001.
- [47] Irrazábal T, Belcheva A, Girardin SE, et al. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(2): 309-320. DOI:10.1016/j.molcel.2014.03.039.
- [48] Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma[J]. *Genome Res*, 2012, 22(2): 299-306. DOI:10.1101/gr.126516.111.
- [49] Wang TT, Cai GX, Qiu YP, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers[J]. *ISME J*, 2012, 6(2): 320-329. DOI:10.1038/ismej.2011.109.
- [50] Zhu WH, Miyata N, Winter MG, et al. Editing of the gut microbiota reduces carcinogenesis in mouse models of colitis-associated colorectal cancer[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(10): 2378-2393. DOI:10.1084/jem.20181939.

(收稿日期:2019-11-03;修回日期:2020-05-25)

本刊关于参考文献引用及著录格式的要求

参考文献只选最主要的引用,最好引用近3~5年内的新文献。未公开发表的资料请勿引用。文献序号按文中出现的先后顺序编排,在文中引用处之末尾右上角用方括号注明角码。如果引文写出原著者,则序号需标注在著者的右上角。如:某某某等^[3]报道…。

参考文献在文末的著录格式需按国家标准(GB/T 7714-2015)《文后参考文献著录规则》编排。作者不超过3位时,全部列出;超过3位时,只列出3位,后面加“等”字或相应的外文,作者姓名间用“,”分开,外国人姓名一律采用姓前名后,名缩写。

例如:引用期刊、书卷、论文集的情况分别如下:

[序号]作者.文题[J].刊名,年份,卷(期):起页-止页.

[序号]作者.书名[M].版次(初版略).出版地:出版者,出版年:起页-止页.

[序号]作者.文题[C].主编.论文集名.出版地:出版者,出版年.起页-止页.