

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 11 月 28 日 第 25 卷 第 33 期 (Volume 25 Number 33)



33 / 2017

ISSN 1009-3079



《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

2921 难治性胃食管反流病: 现状与进展

郭梦舟, 孟立娜

2929 代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟

2938 炎症性肠病的诱导缓解策略

张爱芬, 缪应雷

2945 直肠肿瘤经肛全直肠系膜切除术的合理性和局限性

马晓龙, 郭晓波, 靖昌庆

2950 儿童功能性便秘的研究现状

吴学东

基础研究

2956 人脐带间充质干细胞治疗环磷酰胺导致的大鼠药物性肝损伤

王晓媛, 李栋, 周盼盼, 金敏, 鞠秀丽

临床研究

2967 不同分化程度食管鳞癌的能谱CT参数特征及其诊断效能

傅昭昭, 蔡志奇, 周志明, 龚如林, 陶敏敏

2973 比较药物性肝损伤的不同临床分型方法

邢敏丹, 李嘉, 李谦, 高敏, 文君

文献综述

2981 乙醛脱氢酶2基因多态性与肝脏疾病

邵爽, 刘春燕, 孙晶, 董洪静, 李艳清, 高沿航

临床实践

2987 综合护理干预对腹腔镜胃癌手术患者术后高凝状态影响的效果观察

姜午娟

2992 环状RNAs作为肿瘤标志物的系统综述

沈艺, 郭旭东, 丁元杰, 魏文强, 刘芬

病例报告

3000 升血小板胶囊致重型缺血性结肠炎1例并文献复习

武军, 田宇彬, 徐永红, 丁雪丽, 王小玮, 任琳琳

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2017年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2937 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2944 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2949 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2972 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2980 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2991 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2999 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 3004 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 吴学东, 教授, 硕士生导师, 671000, 云南省大理市嘉士伯大道32号, 大理大学第一附属医院小儿外科. 主要从事小儿外科基础与临床研究. 现任国家科技专家库、教育部学位与研究生教育评估专家库和高教研究中心专家库专家, 中华医学会医学伦理学分会委员、云南省医学会小儿外科学和全科医学分会副主任委员, 为云南省教学名师, 云南省中青年学术和技术带头人. 主持过国家自然科学基金等科研项目10项, 发表论文100余篇, 参编专著7部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 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

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-11-28

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

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

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

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

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
王峻平, 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:

<http://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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://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: 010-85381892

传真: 010-85381893

《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》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90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 33 November 28, 2017

EDITORIAL

2921 Refractory gastroesophageal reflux disease: Current status and perspectives

Guo MZ, Meng LN

2929 Intrahepatic cholangiocarcinoma: Role of metabolism in pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment

Wei MY, Tang ZH, Quan ZW

2938 Strategies for remission induction of inflammatory bowel disease

Zhang AF, Miao YL

2945 Rationale and limitations of transanal total mesorectal excision for rectal tumors

Ma XL, Guo XB, Jing CQ

2950 Progress in research of functional constipation in children

Wu XD

BASIC RESEARCH

2956 Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate cyclophosphamide-induced liver injury in rats

Wang XY, Li D, Zhou PP, Jin M, Ju XL

CLINICAL RESEARCH

2967 Energy spectral CT imaging of esophageal squamous cell carcinoma with different levels of differentiation:

Parameter characteristics and diagnostic efficacy

Fu ZZ, Cai ZQ, Zhou ZM, Gong RL, Tao MM

2973 Comparative analysis of different clinical typing methods for drug-induced liver injury

Xing MD, Li J, Li Q, Gao M, Wen J

REVIEW

- 2981 Aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms and liver diseases

Shao S, Liu CY, Sun J, Dong HJ, Li YQ, Gao YH

CLINICAL PRACTICE

- 2987 Effect of comprehensive nursing intervention on postoperative hypercoagulation in patients after laparoscopic surgery for gastric cancer

Jiang WJ

- 2992 Systematic review of circular RNAs as tumor biomarkers for tumor detection

Shen Y, Guo XD, Ding YJ, Wei WQ, Liu F

CASE REPORT

- 3000 Severe ischemic colitis induced by Sheng Xuexiaoban Capsules: A case report and literature review

Wu J, Tian ZB, Xu YH, Ding XL, Wang XW, Ren LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 33 November 28, 2017

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Dong Wu, Professor, Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, 32 Jiashibo Avenue, Dali 671000, Yunnan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 28, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

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

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang 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 <http://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
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://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
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科
上海市 200092

汤朝晖, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝内胆管癌分子机制及
脂代谢的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81772521.

作者贡献分布: 本文综述由魏妙艳完成; 汤朝晖与全志伟负责审核。

通讯作者: 汤朝晖, 教授, 200092, 上海市杨浦区控江路1665号, 上海交
通大学医学院附属新华医院普外科. tangzhaohui@xinhuaumed.com.cn
电话: 021-25076905

收稿日期: 2017-08-15

修回日期: 2017-09-06

接受日期: 2017-09-10

在线出版日期: 2017-11-28

Intrahepatic cholangiocarcinoma: Role of metabolism in pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment

Miao-Yan Wei, Zhao-Hui Tang, Zhi-Wei Quan

Miao-Yan Wei, Zhao-Hui Tang, Zhi-Wei Quan, Department of
General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong
University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.
81772521.

Correspondence to: Zhao-Hui Tang, Professor, Department of
General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong
University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, Yangpu
District, Shanghai 200092, China. tangzhaohui@xinhuaumed.com.cn

Received: 2017-08-15

Revised: 2017-09-06

Accepted: 2017-09-10

Published online: 2017-11-28

important role in the pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). The mechanisms of several metabolic enzymes associated with ICC, including pyruvate kinase M2 (PKM2), thymidine synthase (TS), thymidine phosphorylase (TP), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), isocitric acid dehydrogenase 1/2 (IDH1/2), and cyclo-oxygenase-2 (COX-2), have been gradually clarified and hopefully transformed into clinical application in the future. Besides, ICC patients always have concomitant abnormal lipid metabolism, which has attracted the attention of clinicians and researchers. Metabolites in serum and bile have potential diagnostic utility, which has yet to be verified by prospective clinical research. ¹⁸F-FDG PET/CT based on metabolism presents application value in many aspects of ICC, such as diagnosis, staging, evaluation of therapeutic effect, and monitoring prognosis. In this article, we review the recent progress in the understanding of the role of metabolism in ICC from both basic and clinical perspectives, with an aim to highlight the further research directions and accelerate the clinical transformation.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Metabolism; Isocitric acid dehydrogenase; Diagnosis; Therapy

Wei MY, Tang ZH, Quan ZW. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Role of metabolism in pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(33): 2929-2937
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2929.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2929>

Abstract

Recent studies demonstrated that metabolism plays an

摘要

近年研究发现, 代谢在肝内胆管癌(intrahepatic

cholangiocarcinoma, ICC)的发病机制及临床诊治应用中起着重要作用. 多种重要的ICC代谢相关酶类, 包括丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)、胸苷酸合成酶(thymidine synthase, TS)、胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)和二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)、异柠檬酸脱氢酶1/2(isocitric acid dehydrogenase 1/2, IDH1/2)及环氧化酶-2(cyclo-oxygenase-2, COX-2)的作用机制逐渐阐明并有望转化应用于临床. 此外, 此类患者常伴脂代谢异常的特征得到了临床医生和基础研究人员的高度重视; 血清、胆汁代谢产物的潜在诊断效用有待前瞻性临床研究以确证; 基于代谢的¹⁸F-FDG PET/CT在未来可能对ICC的诊断、分期、评价治疗疗效及监测预后等方面具有应用价值. 本文就代谢在ICC基础与临床研究中的相关进展作一综述, 以便发现并确定进一步的研究方向, 加速临床转化.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝内胆管癌; 代谢; 异柠檬酸脱氢酶; 诊断; 治疗

核心提要: 本文着重介绍了代谢在肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)发生、发展中的作用机制及临床诊治应用进展, 包括多种重要的代谢相关酶类, 如异柠檬酸脱氢酶1/2(isocitric acid dehydrogenase 1/2, IDH1/2)等; 血清、胆汁代谢产物的诊断效能和研究前景; 基于代谢的¹⁸F-FDG PET/CT对ICC诊断、分期、评价治疗疗效及监测预后等方面的应用价值.

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟. 代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2929-2937 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2929.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i33.2929>

0 引言

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是起源于肝内二级胆管及其分支上皮的原发性恶性肿瘤, 具有发病隐匿、发展快、复发率高、转移早、预后差的特点, 手术切除率低, 放化疗不敏感. 多数发现即晚期, 仅有10%-15%的患者可行根治性手术切除治愈^[1]. 传统的医疗模式未认识、重视ICC的异质性及其可能存在的分子亚型, 而采用粗放的治疗方案是造成疗效不佳的原因之一. 目前针对ICC发生进展的分子机制的探索和理解仍十分有限, 主要集中在信号通路和参与信号通路的驱动因子, 但尚未明确参与致癌机制的经典环路. 近年来研发的特异性靶向药物虽然毒性较小, 但其适用范围相对狭窄, 临床应用效果差. 靶向治疗失败的主要原因在于大部分癌细胞有多位点基因

突变、异常或存在肿瘤内异质性, 针对某个特定基因分子的靶向治疗在多数情况下并不能有效杀灭肿瘤细胞. 因此, 探索肿瘤细胞中普遍存在但又异于正常细胞的生物学特性, 并针对性进行有效干预, 是提高肿瘤治疗疗效的关键, 其中细胞代谢的改变是肿瘤的重要特征之一, 其与肿瘤的发生发展互为因果, 已吸引了众多学者的密切关注^[2,3].

代谢产物是基因表达的最终产物, 代谢组学作为基因组学和蛋白质组学的补充, 目前已广泛应用于疾病诊断、探索发病机制、研究药物作用机制及寻找新药作用靶点等多个领域. 随着肿瘤代谢分子生物学研究的不断深入以及代谢组学技术平台的发展, 研究人员能够更为系统地研究细胞癌变过程中的代谢模式改变, 将肿瘤代谢的研究从糖代谢衍生至氨基酸代谢、脂肪酸代谢和核酸代谢等诸多领域, 定义为肿瘤细胞的代谢重编程. 越来越多的证据表明, 肿瘤相关基因、细胞微环境、转录因子、非编码RNA等分子, 以及代谢酶自身的突变或代谢调控蛋白的活性变化, 均可导致肿瘤细胞发生代谢重编程, 从而使自身具有某些特征性的代谢模式. 其中, 肿瘤代谢的相关蛋白——代谢酶一直是研究热点, 已发现代谢酶与肿瘤的发生、发展、复发及转移相关, 且许多肿瘤代谢相关蛋白已用作肿瘤诊断的标志物及治疗的靶点. 本文就ICC细胞代谢方面的研究进展作一阐述, 为进一步深入研究提供参考.

1 几种重要的ICC代谢相关酶类的作用机制研究

1.1 丙酮酸激酶M2 有氧糖酵解作为侵袭性较强的恶性肿瘤的标志性特点, 近年得到学术界的广泛接受及充分验证, 糖酵解基因的过表达在肿瘤有氧糖酵解的建立过程中起着至关重要的作用. 丙酮酸激酶是糖酵解途径的关键酶之一, 同时也在三磷酸核苷酸的合成中起着决定性作用. 哺乳类动物体内的丙酮酸激酶有4种同工酶, 分别为L型、R型、M1型和M2型, 其分布具有相对的组织特异性. 其中M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, PKM2)是维持细胞增殖的重要酶, 也是肿瘤进展和糖代谢过程中表达量较高的代谢基因之一^[4]. 正常成熟组织中, PKM2的表达以活性较高的四聚体形式存在, 与其反应底物磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)具有高亲和力, 继而将葡萄糖彻底代谢分解为水和二氧化碳抑或乳酸, 同时产生细胞代谢所需的能量; 而在肿瘤细胞中, 二聚体形式的PKM2过度表达, 称为“肿瘤型PKM2”, 此形式与PEP亲和力不高, 主要利用糖酵解过程产生的中间代谢产物作为物质基础, 用于肿瘤细胞增殖所必需的合成代

谢过程. 关于PKM2四聚体与二聚体形式间的转换机制, 既往研究^[5]发现, 恶性肿瘤丙酮酸激酶的组织特异性同工酶表达下降或缺失, 与此同时, PKM2表达上调, 并在癌基因编码的激酶的催化下, 其丝氨酸位点和酪氨酸位点均发生磷酸化, 进而导致PKM2从四聚体转换为二聚体形式. 不同形式之间的转换赋予PKM2在肿瘤代谢和发生发展中的双重作用. 由于肿瘤细胞需要低活性的PKM2维持其异常代谢活动, 因此, 低活性的PKM2常过度表达并出现在体液中, 故在肿瘤患者的血清等体液中能检测到PKM2.

PKM2是ICC肿瘤细胞有氧糖酵解必不可少的关键环节, 在调控肿瘤增殖、侵袭和迁移方面起重要作用, 有望作为ICC的肿瘤标志物, 具有较好的临床应用前景. 血清PKM2的表达水平显著影响行根治性手术的ICC患者的远期生存率, PKM2表达越高, 患者生存时间越短, 预后越差, 提示PKM2的血清水平对此类患者的预后具有预测价值. 天津医科大学附属肿瘤医院的李悦国等^[6]针对该中心诊治的120例胆管癌患者(包括ICC 85例、肝外胆管癌30例、混合型胆管癌5例)及同期120例健康体检者和50例胆道良性疾病患者血清中的PKM2和CA19-9水平进行检测, 以明确上述两种肿瘤标志物单独检测和联合检测对胆管癌的诊断价值. 结果提示胆管癌患者血清中的PKM2和CA19-9水平显著高于对照组. 单独检测以诊断时, PKM2和CA19-9指标的敏感性分别为85%、67%, 特异性分别为88%、72%; 联合测定以诊断时, 敏感性、特异性分别达95%、96%. 进一步分析提示, PKM2对诊断III期及以上胆管癌的敏感性显著高于I、II期, 提示其有望作为指导ICC术前临床分期的代谢检测指标.

基础研究方面, 经测定, 胆管癌组织中PKM2的表达水平明显高于癌旁正常组织, 其在体外条件下具有广泛的生物学效应, 可影响胆管癌细胞的迁移、侵袭和增殖过程; 沉默PKM2后, 胆管癌细胞的迁移、侵袭及增殖受到抑制^[7,8], 具体机制尚未完全阐明, 仍需更深入的研究. 综上, PKM2有望作为ICC的术前临床分期指标之一, 但能否在靶向治疗方面发挥作用仍需确切的研究和验证, 有待时日.

1.2 胸苷酸合成酶、胸苷磷酸化酶和二氢嘧啶脱氢酶
口服5-氟尿嘧啶类(5-fluorouridine, 5-Fu)前体药物广泛用于多种恶性肿瘤如头颈部肿瘤、乳腺癌、胃癌、结直肠癌等的化疗方案中, 此类化疗药物敏感性的预测对临床制定合理化疗方案具有重要参考价值. 胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)是DNA合成过程中的关键酶, 5-Fu在体内转变为其活性代谢产物5-氟尿嘧啶脱氧核苷, 该产物能与TS结合使DNA合成受限^[9], 导致

肿瘤细胞生长受到抑制甚至死亡, 因此可推测TS的表达水平不同, 可导致患者对化疗药物敏感性存在差异. 此外, 胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)、二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)是5-Fu代谢过程中的两种关键酶, 具体而言, TP可在肿瘤内特异性激活5-Fu前体, 使其转化为具有杀伤作用的5-Fu, 反映对5-Fu前体药物的敏感性; DPD是5-Fu及口服嘧啶类化疗药物分解代谢的起始酶和限速酶, 进入体内的5-Fu约85%经DPD分解代谢而失活^[10], 决定了体内5-Fu的分解速率和有效浓度.

Potkonjak等^[11]采用17种不同的生物标志物对217例ICC和28例胆囊癌进行免疫组化分析, 结果提示低水平的TS在ICC中更为常见、频发, 关于TS表达水平和化疗耐药的关系, 目前研究主要集中在结直肠癌方面, 多认为癌组织中TS的表达水平与5-Fu化疗敏感性呈负相关, 与耐药性呈正相关^[12,13] 而尚无在ICC方向的研究. Kang等^[14]报道了2例TP阳性的胆管癌患者, 首先联用吉西他滨和顺铂行一线治疗, 再采用吉西他滨和去氧氟尿苷联合化疗后, 病情得到良好控制, 提示TP阳性可作为筛选或预测对吉西他滨和去氧氟尿苷联合化疗方案疗效较好的标志物, 但仍需进一步开展前瞻性临床试验以确证. Nishi等^[15]从蛋白水平针对29例行手术切除的ICC患者检测TS和DPD的表达情况, 并结合病例资料进行分析. 结果表明DPD阴性组Ki-67标记指数明显高于阳性组($16.9\% \pm 3.2\%$ vs $13.2\% \pm 3.3\%$, $P < 0.05$), 阴性组的总生存率显著低于阳性组(1年: 36.4% vs 77.4% , 3年: 18.2% vs 43.0% , $P < 0.05$), 无病生存率趋势一致, 即DPD阴性表达与ICC细胞增殖、病情进展和复发率显著相关; 而总体生存率或无病生存率均与TS表达状态无关. 提示DPD可能作为ICC潜在的预测预后的指标, 但具体机制尚未完全明确. 随后, Morine等^[16]从mRNA水平针对21例行手术切除的ICC患者检测两种酶的表达情况, 并结合病例资料进行分析. 结果表明DPD的mRNA低表达与ICC的大体类型有一定相关性, 常提示预后不良; TS的mRNA表达情况并不影响此类患者的预后. 基于以上研究结果, 我们推测, TP和DPD两种代谢酶可能与ICC患者对5-Fu化疗药物的疗效、肿瘤进展及患者预后显著相关, 采用正确的干预手段, 有望提高ICC对5-Fu类药物的临床应答和疗效; 而DPD水平可用于预测、监测患者预后及复发情况. 但上述研究的局限性在于病例数较小, 且无高质量的前瞻性研究和较大病例数的病例报道, 尚无法得出确切的结论继而转化应用于临床.

1.3 异柠檬酸脱氢酶1/2 随着全基因组测序技术的发展, 针对中国103例ICC患者的肿瘤和对照样本的测序

结果揭示了ICC特异性的25个具有显著改变的突变基因, 包括8个潜在的驱动基因^[17]. 其中, 编码异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)1/2蛋白的基因热点突变率约占所有ICC患者的10%-23%, 且相对肝外胆管癌具有高度特异性^[18,19], 提示IDH在ICC的发生发展中有重要作用.

IDH是三羧酸循环的关键限速酶, 负责催化异柠檬酸氧化脱羧转变为 α -酮戊二酸(α -ketoglutaric acid, α -KG). 与肿瘤相关的IDH高频突变位点通常集中位于IDH1或IDH2的活性部位, IDH1基因含有10个外显子, 位于人类2号染色体长臂2q33.3, 定位于胞浆和过氧化物酶体; IDH2基因含有11个外显子, 位于人类15号染色体长臂15q26.1, 目前已在脑胶质瘤^[20]、急性髓系白血病^[21]等肿瘤中报道了频发的IDH1/2基因突变. IDH1突变位点主要集中在4号外显子的132位氨基酸编码框(R132), 突变导致精氨酸被其他氨基酸代替, ICC最常见的突变是精氨酸被半胱氨酸代替, 即IDH1 R132C; IDH2以R172位点突变为主.

目前IDH1突变致癌的机制研究主要集中在影响代谢和干细胞分化方面: (1)IDH1突变形成异常二聚体, 阻断正常IDH与底物的结合, 致细胞内 α -KG水平降低; 而 α -KG在正常情况下参与到HIF1 α 的羟基化过程, 经羟基化的HIF1 α 很快被降解. 突变引起 α -KG下降导致HIF1 α 积聚, 从而激活HIF1 α 信号通路, 引起下游血管内皮因子、磷酸甘油酸激酶等肿瘤相关基因高表达, 导致肿瘤的发生发展和新生血管的生成; (2)目前发现的IDH1突变几乎都是一个等位基因突变, 另一个野生型等位基因得以保留, 因此单个IDH1等位基因突变并不会严重影响IDH1催化异柠檬酸生成 α -KG的反应, 更为严重的后果是造成2-羟戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)蓄积^[22]. 目前认为2-HG是潜在的致癌性代谢物, 能够通过甲基化等作用机制促进肿瘤细胞的增殖和转移, 且能在血清中检测到并有望作为判断ICC进展及预后的生物标志物^[23]. 在正常细胞中, 2-HG是三羧酸循环的副产物, 仅维持在很低水平; IDH突变改变了底物特异性和方向性, 降低了其催化异柠檬酸转化为 α -KG的能力, 相反, 还原 α -KG的能力增强, 导致新活性产物2-HG水平明显增高. 2-HG水平升高和 α -KG水平下降, 抑制了 α -KG依赖的双加氧酶的活性, 如TET家族DNA羟化酶2(ten-eleven translocation 2, TET2). 正常情况下TET2在DNA去甲基化过程中催化5-甲基胞嘧啶转化为5-羟甲基胞嘧啶. 2-HG水平升高抑制TET2活性, 从而导致5-甲基胞嘧啶无法转变为5-羟甲基胞嘧啶, DNA处于高甲基化状态^[24]; (3)2-HG浓度升高导致组蛋白高甲基化状态, 出

现组蛋白H3K79二甲基化水平的异常改变, 提示突变可能通过提高全基因组染色质甲基化及P53活化水平影响预后. 此外, 组蛋白去甲基化正是干细胞进一步分化所必需的条件, IDH突变可通过抑制干细胞正常分化诱导肿瘤形成^[25]. Saha等^[26]提出ICC中IDH突变引起2-HG上调, 抑制了肝细胞核因子4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α)的表达, HNF4 α 是干细胞分化为肝细胞的重要因子, 由于其被抑制导致肝内干细胞向胆管癌分化. 综上所述, IDH突变导致2-HG水平上调, 促使HIF1 α 活性增强, DNA及组蛋白处于高甲基化状态, 引起基因组高甲基化修饰的表观遗传改变和肝干细胞的异常分化, 可能是导致胆管癌发生发展的原因.

IDH1/2突变基因的发现具有重要意义, 且突变状态与肿瘤患者预后相关, 可作为潜在的ICC早期诊断、预后评估和靶向治疗的标志性基因. 抑制IDH获得性突变及功能改变, 可能逆转表观基因甲基化并促进肿瘤细胞的分化, 为ICC的分型治疗提供有效思路.

1.4 环氧化酶-2 环氧化酶(cyclooxygenase, COX)又称前列腺素内氧化酶还原酶, 是前列腺素合成所必需的酶, 也是合成初始步骤中的关键限速酶, 其中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)广泛参与多种良性疾病与恶性肿瘤的发生发展, 包括ICC. 免疫组化证实正常胆管上皮细胞内并无或仅有很弱的COX-2表达, 而其在ICC细胞胞质中呈高度表达. 体外实验和动物模型已证明, 选择性COX-2抑制剂能够有效抑制胆管癌细胞的生长和侵袭^[27].

关于COX-2致ICC发生发展的具体机制目前有多种认识. 除促炎介质作用外, 胆汁中含有的胆固醇氧化衍生物、脱氧胆酸等可能通过EGFR反式激活所介导的MAPK依赖性途径参与调节COX-2表达, 进而参与胆管癌的发生发展. 近年来COX-2调节的前列腺通路在胆管癌中的作用逐渐受到重视, 已发现该通路与其他关键信号通路及分子(如EGFR^[28]、ErbB2^[29,30]、HGF/Met^[31]、TGF- β /Smad^[32]、iNOS^[33-35])能共同调节胆管癌的生长增殖. 以塞来昔布为代表的COX-2抑制剂已安全有效地用于关节炎患者, 但研究^[36]发现该抑制剂用于抗肿瘤时, 由于使用剂量较大, 部分患者伴心血管不良反应. 这提示我们急需研究新的、同时针对COX-2和其他关键信号通路或分子的抑制剂, 或联合标准的化疗或放疗方案, 以期在降低副作用的基础上产生抗肿瘤的协同效应. 多项研究^[29,30]表明, COX-2和EGFR酪氨酸激酶家族成员ERBB-2联合表达上调是胆管癌的重要特征之一, 动物实验证明联合应用靶向二者的药物能协同抑制大鼠胆管癌细胞的生长增殖, 促进凋亡. 众多学者的研究有望完整清晰地揭示COX-2

的作用机制, 为胆管癌提供有效的治疗策略和思路。

2 ICC与脂代谢

目前认为脂肪酸从头合成是肿瘤细胞获得脂肪酸的主要途径, 而绝大多数正常细胞的脂肪酸从头合成受到饮食脂质的抑制, 会优先使用外源性脂肪酸, 即利用饮食来源的脂肪酸以合成新的结构脂类。研究^[37]证实脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FASN)依赖并非肝脏肿瘤的共同特征, 肝细胞肝癌的发生发展高度依赖FASN及其介导的脂质合成途径, 而ICC的发生对FASN缺乏并不敏感, 即外源性脂肪酸的摄取为ICC细胞生长所必需, 提出抑制外源性脂肪酸的摄取可能成为ICC的新治疗方法。此外, ICC细胞系HuCCT1在脂蛋白缺乏的培养基中培养时, 细胞生长受到显著抑制; 当存在脂肪组织时, 其增殖、侵袭及转移能力增强^[38]。因此推测ICC细胞主要依赖外源性而非新合成的脂肪酸以维持其生物学特性。结合部分ICC患者存在明显的脂代谢异常, 表明异常的脂代谢对于维持ICC的生长具有重要作用, 同时提示我们利用、干预和修正ICC细胞内的代谢异常, 从脂代谢重编程的角度阐明ICC发生的新机制, 深入探讨脂代谢重编程与ICC发生发展的关系, 可为ICC的诊断、预防和治疗提供新思路 and 新的研究方向, 具有重要的意义。

前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)是促进包括胆管癌在内的肿瘤生长的促炎脂质介质。15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin, 15-PGDH)能催化PGE₂的羟基氧化导致其酶失活, 因此15-PGDH诱导可能是治疗PGE₂驱动的胆管癌的策略之一。miR-26可靶向15-PGDH的mRNA并抑制其蛋白翻译过程, 而 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acid, ω -3 PUFA)可通过负性调控miR-26a/b的转录因子c-myc减少miR-26的表达, 进而间接上调15-PGDH的表达^[39]。此外, ω -3 PUFA也能通过抑制wnt/ β -catenin通路和COX-2通路以抑制胆管癌细胞的增殖^[40]。上述研究结果提示 ω -3 PUFA可能是胆管癌化学预防和治疗的有有效且安全的新方法, 提供了 ω -3 PUFA应用于胆管癌治疗的临床前理论依据。

3 血清、胆汁代谢产物对ICC的潜在诊断效用

血清和尿液被认为是几乎所有类型疾病的生物标志物的普遍来源, 因此广泛应用于临床检验, 而ICC的临床可获得标本中, 胆汁代谢产物具有潜在诊断效用。研究发现, 从健康肝脏发生发展至肝癌和胆管癌的过程中, 出现的核心代谢组学表型改变包括: 升高的血清胆汁酸和尿胆碱盐, 以及血清溶血磷脂酰胆碱的降低^[41]。

血清代谢组学技术联合多变量统计学方法为发掘

新型生物标志物以改善ICC的早期诊断提供了强有力的支持。Liang等^[42]分析了225例胆管癌和101例健康对照者的血清代谢物, 初步筛选出75种代谢物, 进一步分析发现相较于正常对照组, 胆管癌患者的21-脱氧皮质醇和胆红素的水平显著升高, 而溶血卵磷脂(14:0)、(15:0)的水平显著降低。经外部验证, 上述生物标志物组合: 21-脱氧皮质醇、胆红素、溶血卵磷脂(14:0)和溶血卵磷脂(15:0)能够有效地区分ICC和肝外胆管癌, 有助于确定治疗干预的潜在目标。

随着分析技术和实验方案的不断改进, 体外磁共振光谱法和质谱分析方法日益成为生物样品中大量代谢产物分析的重要平台, 且二者结合具有良好的互补性, 对发现关键疾病的生物标志物非常有益。利用上述方法分析胆管癌患者的胆汁化学成分, 与良性胆道疾病患者, 包括胆结石、Oddi括约肌功能障碍、原发性硬化性胆管炎等的胆汁成分进行比较, 鉴定出了多种差异代谢物。单变量分析显示, 胆管癌患者中甘氨酸结合胆汁酸水平显著升高, 而胆汁磷脂酰胆碱(phosphatidyl choline, Ptc)水平降低, 提示胆汁酸和Ptc代谢改变在胆管癌发病机制中起重要作用, 可能作为潜在的代谢性生物标志物^[43]。同时发现了与胆管癌发生发展显著相关的8条代谢途径, 如甘油磷脂代谢、视黄醇代谢、神经鞘脂代谢等, 针对性地干预有助于提高该类疾病的临床疗效。有学者认为, 遗传性胆汁成分磷脂的排泄异常是胆管癌的关键发病机制, 代谢组学研究提示此类胆管癌患者胆汁中的成分变化与上述结果一致, 有效地支持了该结果指标的可靠性和准确性。

4 ¹⁸F-FDG PET/CT对ICC的诊断价值研究

正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)是反映病变的基因、分子、代谢及功能状态的显像设备, 常用¹⁸F标记的FDG(¹⁸F-FDG, 氟化脱氧葡萄糖)作为显像剂。其显像原理为通过病灶对显像剂的摄取来反映脏器或组织的代谢活性及受体的功能与分布, 从而为临床提供疾病的生物代谢信息。CT全称为电子计算机X射线断层扫描技术, PET/CT将二者有机结合, 使得医学影像技术达到崭新的水平, 使无创、动态、定量地评价活体组织或器官在生理状态或疾病过程中细胞代谢活动的生理、生化改变, 获得分子水平的信息成为可能。¹⁸F-FDG PET/CT既能反映肿瘤的形态学改变, 又可反映代谢学特征, 已广泛应用于多种实体瘤的诊断、分期、评价治疗疗效及监测预后等方面。

针对ICC的基因和蛋白表达谱分析结果提示, 过度糖酵解是ICC的主要代谢特征之一^[44]。ICC细胞摄取

FDG主要依靠其表面的葡萄糖转运家族(以GLUT1为主)和己糖激酶活性的增强,葡萄糖转运体在ICC中表达高,对FDG的摄取呈高水平,有利于病灶的检出,因此该影像学检查方法可能对ICC的诊断具有一定价值。多数早中期胆管癌病例利用传统影像检查手段仅能发现胆道扩张征象及梗阻,难以直接显示肿瘤征象,而 ^{18}F -FDG PET/CT在肿瘤尚未形成明显的软组织肿块时即可显示其恶性组织的FDG高代谢特征,结合同层CT及其间接征象有助于明确病变性质^[45]。更具临床应用前景的是, ^{18}F -FDG PET/CT能有效鉴别ICC与原发性肝细胞癌:胆管细胞癌对 ^{18}F -FDG有特殊的亲和力,通常标准摄取值(standardized uptake value, SUV) $\text{max} \geq 2.5$,延迟显像常进一步升高,探测率达80%-90%,对大体型ICC尤其敏感^[46];相较而言,原发性肝细胞癌对 ^{18}F -FDG的亲和力不如胆管细胞癌,特别是小肝癌,通常 $\text{SUV}_{\text{max}} < 2.5$,延迟显像也难升高,探测率仅43.3%,敏感性50%-55%^[47],早期诊断价值有限。鉴于此,目前PET在肝细胞癌的应用探索集中于 ^{11}C -ACE-PET(^{11}C -acetate-PET)和双示踪剂PET/CT^[48,49]。

在评价治疗疗效及监测预后方面,一般情况下,恶性程度越高,FDG摄取越多,提示预后越差。在治疗早期,FDG摄取下降明显的病例肿瘤缓解率、生存率及局部控制率均较高^[50];治疗后可监测肿瘤疗效, SUV_{max} 值降低或消失提示肿瘤活性受抑, SUV_{max} 值无明显变化或提高提示疗效不佳,也可用于提示术后或放疗后肿瘤是否残留和复发等。国内学者张建等^[51]研究表明,PET/CT诊断ICC的敏感度、特异度、准确度分别达92.3%、75.0%、88.2%,与病理的一致性较好,但仍存在部分假阳性和假阴性,对浸润型ICC的诊断价值较小。对于已行CT或MRI的患者而言,PET-CT的临床应用价值仍存争议^[52-54]。回顾国内外文献,目前评估PET/CT对ICC诊断价值的研究尚少,病例报道有限,缺乏统一的SUV断界值^[46,55],应选择性地应用于合适的患者群体,但已逐步展示其在ICC中的诊断应用价值。在未来,PET/CT检查与其他代谢检测联合诊断可能具有一定的前景。

5 结论

代谢异常与多种恶性肿瘤的发生发展具有相关性,不同组织来源的肿瘤其代谢模式可能存在很大程度的差异,而代谢重编程是遗传事件导致细胞恶性转化所必需的中心环节^[2]。随着肿瘤生物学研究技术的发展,细胞代谢异常先于肿瘤发生的理论已逐步得到证实。ICC与肝细胞肝癌共享很多相同的危险因素,包括二型糖尿病、肥胖、不良生活习惯如吸烟、酒精摄入等。纳入

11项病例对照研究的Meta分析结果明确,上述因素均为ICC的危险因素^[56]。SEER数据库也明确代谢综合征及其他相关的代谢疾病包括甲状腺功能亢进、急性胰腺炎等^[57]可增加ICC的患病风险。

ICC的早期诊断、治疗及预后判断一直是肝胆胰肿瘤领域的难点和研究热点,然而,由于ICC代谢改变的分子机制尚不明确,从而制约了临床有效干预措施的发展,其瓶颈主要是肿瘤细胞代谢调控的分子机制复杂,影响因素众多,对其调控网络的认识还远远不够。因此,深入研究ICC代谢重编程的分子机制,寻找有效的潜在靶点,对于完善其发生发展的机制,探索早期诊断的手段、有效的干预和治疗策略,具有重要的理论意义和指导临床实践的价值。在未来,直接靶向特定合成代谢途径的关键酶可能会成为药物开发的热点之一。

文章亮点

背景资料

代谢改变是肿瘤细胞中普遍存在且异于正常细胞的重要生物学特性。肝胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)手术切除率低,放化疗不敏感,针对性地对细胞代谢进行有效干预,可能提高此类肿瘤的治疗疗效,已吸引了众多学者的密切关注。本文就代谢在ICC基础与临床研究中的相关进展作一综述,以期为进一步的研究方向提供参考。

研发前沿

目前亟待阐释ICC代谢调控的分子机制,以利于代谢相关靶向药物的研发与临床研究。结合临床病例和组学技术,明确血清、胆汁代谢产物的潜在诊断价值;揭示基于代谢的 ^{18}F -FDG PET/CT对ICC的诊断、分期、评价治疗疗效及监测预后等方面的潜在应用价值。

相关报道

肿瘤发生过程中,整个代谢网络在癌基因、抑癌基因主导下发生重编程,营养组织在代谢网络中的流向和流量被重新定义。肿瘤细胞代谢重编程的法则在于平衡细胞能量需求和合成代谢,以利于生物大分子合成,达到细胞倍增。靶向细胞代谢酶的抗肿瘤治疗,目的并不是干扰肿瘤细胞的能量供应,而是影响其合成代谢速率,从而抑制肿瘤的增殖。

创新盘点

本文简要概述了代谢在ICC发病机制及临床诊治应用中的研究进展,提示研究者需深入探索代谢酶的作用机制;临床医生应重视并收集临床可获得的标本,以进

一步明确血清、胆汁代谢产物的诊断效能, 同时与影像科医生合作, 评估¹⁸F-FDG PET/CT对ICC患病群体的应用价值。

应用要点

靶向特定合成代谢途径的关键酶可能成为ICC的潜在药物开发热点, 通过深入研究ICC代谢重编程的分子机制并采取有效的干预策略, 有望为临床上治疗ICC提供新的思路。

名词解释

标准摄取值(SUV): 是PET/CT在肿瘤诊断中常用的半定量指标, 指局部组织摄取的显像剂的放射性活度与全身平均注射活度, 等于病灶的放射性浓度(kBq/mL)除以注射剂量再除以体质量。目前SUV广泛应用于肿瘤的良恶性鉴别和疗效评价、预后预测方面, 其数值高低与肿瘤病理类型、分化程度、治疗后细胞活性相关。

同行评价

本文综合国内外最新进展, 从肿瘤代谢角度系统地总结了ICC发病机制及其在临床诊治方面的作用, 选题新颖且具有针对性, 紧贴临床转化, 具有一定的临床指导价值。

同行评议者

陈汝福, 教授, 中山大学第二附属医院肝胆胰外科; 耿智敏, 主任医师, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科; 朱继业, 教授, 主任医师, 博士生导师, 北京大学人民医院肝胆外科

6 参考文献

- Nathan H, Pawlik TM, Wolfgang CL, Choti MA, Cameron JL, Schulick RD. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1488-1496; discussion 1496-1497 [PMID: 17805937 DOI: 10.1007/s11605-007-0282-0]
- Yi M, Xiang B, Li X, Li G. Metabolic reprogramming in cancer: the art of balance. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2013; 38: 1177-1187 [PMID: 24316928 DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.11.016]
- Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab* 2016; 23: 27-47 [PMID: 26771115 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006]
- Dayton TL, Jacks T, Vander Heiden MG. PKM2, cancer metabolism, and the road ahead. *EMBO Rep* 2016; 17: 1721-1730 [PMID: 27856534 DOI: 10.15252/embr.201643300]
- Dang CV. PKM2 tyrosine phosphorylation and glutamine metabolism signal a different view of the Warburg effect. *Sci Signal* 2009; 2: pe75 [PMID: 19920249 DOI: 10.1126/scisignal.297pe75]
- 李悦国, 张宁. 肿瘤M2型丙酮酸激酶检测在胆管癌诊断中的临床价值. *中国肿瘤临床* 2008; 35: 1168-1170
- 钱泽. PKM2在肝内胆管癌中的表达及其致癌作用. 杭州: 浙江大学, 2015
- 柴浩, 熊新魁, 孙道一, 单文刚, 浦立勇, 俞悦, 成峰. PKM2基因对胆管细胞癌迁移、侵袭及增殖的影响. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2015; 35: 615-621
- Showalter SL, Showalter TN, Witkiewicz A, Havens R, Kennedy EP, Hucl T, Kern SE, Yeo CJ, Brody JR. Evaluating the drug-target relationship between thymidylate synthase expression and tumor response to 5-fluorouracil. Is it time to move forward? *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 986-994 [PMID: 18443433 DOI: 10.4161/cbt.7.7.6181]
- Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 330-338 [PMID: 12724731 DOI: 10.1038/nrc1074]
- Potkonjak M, Miura JT, Turaga KK, Johnston FM, Tsai S, Christians KK, Gamblin TC. Intrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: distinguishing molecular profiles to guide potential therapy. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 1119-1123 [PMID: 26374242 DOI: 10.1111/hpb.12504]
- Berg RW, Ferguso PJ, DeMoor JM, Vincen MD, Koropatnick J. The means to an end of tumor cell resistance to chemotherapeutic drugs targeting thymidylate synthase: shoot the messenger. *Curr Drug Targets* 2002; 3: 297-309 [PMID: 12102601 DOI: 10.2174/1389450023347605]
- Peters GJ, Backus HH, Freemantle S, van Triest B, Codacci-Pisanelli G, van der Wilt CL, Smid K, Lunec J, Calvert AH, Marsh S, McLeod HL, Bloemena E, Meijer S, Jansen G, van Groeningen CJ, Pinedo HM. Induction of thymidylate synthase as a 5-fluorouracil resistance mechanism. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1587: 194-205 [PMID: 12084461 DOI: 10.1016/s0925-4439(02)00082-0]
- Kang MH, Lee WS, Go SI, Kim MJ, Lee US, Choi HJ, Kim DC, Lee JH, Kim HG, Bae KS, Cho JM. Can thymidine phosphorylase be a predictive marker for gemcitabine and doxifluridine combination chemotherapy in cholangiocarcinoma?: case series. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e305 [PMID: 25526478 DOI: 10.1097/md.0000000000000305]
- Nishi M, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Hanaoka J, Bando Y. Role of dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase expression in immunohistochemistry of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatol Res* 2011; 41: 64-70 [PMID: 20880064 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00722.x]
- Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T, Imura S, Ikemoto T, Hanaka J, Kanamoto M, Kurita N, Miyake H. Role of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today* 2012; 42: 135-140 [PMID: 22143355 DOI: 10.1007/s00595-011-0054-z]
- Zou S, Li J, Zhou H, Frech C, Jiang X, Chu JS, Zhao X, Li Y, Li Q, Wang H, Hu J, Kong G, Wu M, Ding C, Chen N, Hu H. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2014; 5: 5696 [PMID: 25526346 DOI: 10.1038/ncomms6696]
- Clark O, Yen K, Mellinghoff IK. Molecular Pathways: Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1837-1842 [PMID: 26819452 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1333]
- Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014; 383: 2168-2179 [PMID: 24581682 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61903-0]
- Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and

- IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765-773 [PMID: 19228619 DOI: 10.1056/NEJMoa0808710]
- 21 Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Haddad M, Krönke J, Bullinger L, Späth D, Kayser S, Zucknick M, Götze K, Horst HA, Germing U, Döhner H, Döhner K. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3636-3643 [PMID: 20567020 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.3762]
- 22 Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, Fantin VR, Jang HG, Jin S, Keenan MC, Marks KM, Prins RM, Ward PS, Yen KE, Liao LM, Rabinowitz JD, Cantley LC, Thompson CB, Vander Heiden MG, Su SM. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2010; 465: 966 [PMID: 20559394 DOI: 10.1038/nature09132]
- 23 Borger DR, Goyal L, Yau T, Poon RT, Ancukiewicz M, Deshpande V, Christiani DC, Liebman HM, Yang H, Kim H, Yen K, Faris JE, Iafrate AJ, Kwak EL, Clark JW, Allen JN, Blaszkowsky LS, Murphy JE, Saha SK, Hong TS, Wo JY, Ferrone CR, Tanabe KK, Bardeesy N, Straley KS, Agresta S, Schenkein DP, Ellisen LW, Ryan DP, Zhu AX. Circulating oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a potential surrogate biomarker in patients with isocitrate dehydrogenase-mutant intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1884-1890 [PMID: 24478380 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2649]
- 24 Wang P, Dong Q, Zhang C, Kuan PF, Liu Y, Jeck WR, Andersen JB, Jiang W, Savich GL, Tan TX, Auman JT, Hoskins JM, Mishra AD, Moser CD, Yourstone SM, Kim JW, Cibulskis K, Getz G, Hunt HV, Thorgerirsson SS, Roberts LR, Ye D, Guan KL, Xiong Y, Qin LX, Chiang DY. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013; 32: 3091-3100 [PMID: 22824796 DOI: 10.1038/onc.2012.315]
- 25 Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, Edwards CR, Khanin R, Figueroa ME, Melnick A, Wellen KE, O'Rourke DM, Berger SL, Chan TA, Levine RL, Mellinghoff IK, Thompson CB. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 2012; 483: 474-478 [PMID: 22343901 DOI: 10.1038/nature10860]
- 26 Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, Fitamant J, Ross KN, Najem MS, Gurumurthy S, Akbay EA, Sia D, Cornella H, Miltiadous O, Walesky C, Deshpande V, Zhu AX, Hezel AF, Yen KE, Straley KS, Travins J, Popovici-Muller J, Gliser C, Ferrone CR, Apte U, Llovet JM, Wong KK, Ramaswamy S, Bardeesy N. Mutant IDH inhibits HNF-4 α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. *Nature* 2014; 513: 110-114 [PMID: 25043045 DOI: 10.1038/nature13441]
- 27 Nzeako UC, Guicciardi ME, Yoon JH, Bronk SF, Gores GJ. COX-2 inhibits Fas-mediated apoptosis in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology* 2002; 35: 552-559 [PMID: 11870367 DOI: 10.1053/jhep.2002.31774]
- 28 Yoon JH, Gwak GY, Lee HS, Bronk SF, Werneburg NW, Gores GJ. Enhanced epidermal growth factor receptor activation in human cholangiocarcinoma cells. *J Hepatol* 2004; 41: 808-814 [PMID: 15519654 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.07.016]
- 29 Sirica AE, Lai GH, Endo K, Zhang Z, Yoon BI. Cyclooxygenase-2 and ERBB-2 in cholangiocarcinoma: potential therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 303-313 [PMID: 12360423 DOI: 10.1055/s-2002-34507]
- 30 Endo K, Yoon BI, Pairojkul C, Demetris AJ, Sirica AE. ERBB-2 overexpression and cyclooxygenase-2 up-regulation in human cholangiocarcinoma and risk conditions. *Hepatology* 2002; 36: 439-450 [PMID: 12143054 DOI: 10.1053/jhep.2002.34435]
- 31 Sirica AE, Lai GH, Zhang Z. Biliary cancer growth factor pathways, cyclo-oxygenase-2 and potential therapeutic strategies. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 363-372 [PMID: 11357901 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02438.x]
- 32 Han C, Demetris AJ, Liu Y, Shelhamer JH, Wu T. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) activates cytosolic phospholipase A2 α (cPLA2 α)-mediated prostaglandin E2 (PGE)2/EP1 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma)/Smad signaling pathways in human liver cancer cells. A novel mechanism for subversion of TGF-beta-induced mitoinhibition. *J Biol Chem* 2004; 279: 44344-44354 [PMID: 15294900 DOI: 10.1074/jbc.M404852200]
- 33 Ishimura N, Bronk SF, Gores GJ. Inducible nitric oxide synthase upregulates cyclooxygenase-2 in mouse cholangiocytes promoting cell growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G88-G95 [PMID: 14977638 DOI: 10.1152/ajpgi.00539.2003]
- 34 Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res* 2000; 60: 184-190 [PMID: 10646872]
- 35 Jaiswal M, LaRusso NF, Shapiro RA, Billiar TR, Gores GJ. Nitric oxide-mediated inhibition of DNA repair potentiates oxidative DNA damage in cholangiocytes. *Gastroenterology* 2001; 120: 190-199 [PMID: 11208728 DOI: 10.1053/gast.2001.20875]
- 36 Wu T. Cyclooxygenase-2 and prostaglandin signaling in cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1755: 135-150 [PMID: 15921858 DOI: 10.1016/j.bbcan.2005.04.002]
- 37 Li L, Che L, Tharp KM, Park HM, Pilo MG, Cao D, Cigliano A, Latte G, Xu Z, Ribback S, Dombrowski F, Evert M, Gores GJ, Stahl A, Calvisi DF, Chen X. Differential requirement for de novo lipogenesis in cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma of mice and humans. *Hepatology* 2016; 63: 1900-1913 [PMID: 26910791 DOI: 10.1002/hep.28508]
- 38 张晶炎. 转脂蛋白FABP4在胆管癌能量代谢及肿瘤转移中的生物学作用及机制初步研究. 苏州: 苏州大学, 2016
- 39 Yao L, Han C, Song K, Zhang J, Lim K, Wu T. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Upregulate 15-PGDH Expression in Cholangiocarcinoma Cells by Inhibiting miR-26a/b Expression. *Cancer Res* 2015; 75: 1388-1398 [PMID: 25691459 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2561]
- 40 Lim K, Han C, Xu L, Isse K, Demetris AJ, Wu T. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 activates beta-catenin in human cholangiocarcinoma cells: evidence for inhibition of these signaling pathways by omega 3 polyunsaturated fatty acids. *Cancer Res* 2008; 68: 553-560 [PMID: 18199552 DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-2295]
- 41 Beyoğlu D, Idle JR. The metabolomic window into hepatobiliary disease. *J Hepatol* 2013; 59: 842-858 [PMID: 23714158 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.030]
- 42 Liang Q, Liu H, Zhang T, Jiang Y, Xing H, Zhang H. Serum metabolomics uncovering specific metabolite signatures of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Mol Biosyst* 2016; 12: 334-340 [PMID: 26646623 DOI: 10.1039/c5mb00572h]
- 43 Sharif AW, Williams HR, Lampejo T, Khan SA, Bansal DS, Westaby D, Thillainayagam AV, Thomas HC, Cox

- IJ, Taylor-Robinson SD. Metabolic profiling of bile in cholangiocarcinoma using in vitro magnetic resonance spectroscopy. *HPB* (Oxford) 2010; 12: 396-402 [PMID: 20662790 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00185.x]
- 44 Kwee SA, Okimoto GS, Chan OT, Tiirikainen M, Wong LL. Metabolic characteristics distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma: a negative pilot study of (18)F-fluorocholine PET/CT clarified by transcriptomic analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6: 73-83 [PMID: 27069767]
- 45 吴平, 曾学文, 周克, 陈治明, 陈钰, 周凯. 胆管癌的¹⁸F-FDG PET/CT诊断价值. *医学影像学杂志* 2013; 23: 1724-1728
- 46 Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB* (Oxford) 2015; 17: 669-680 [PMID: 26172134 DOI: 10.1111/hpb.12441]
- 47 Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, Collins BT, Di Bisceglie AM. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 792-797 [PMID: 10845666 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80248-2]
- 48 Delbeke D, Pinson CW. 11C-acetate: a new tracer for the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 222-223 [PMID: 12571213]
- 49 Ho CL, Chen S, Yeung DW, Cheng TK. Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2007; 48: 902-909 [PMID: 17504862 DOI: 10.2967/jnumed.106.036673]
- 50 田嘉禾. PET、PET/CT诊断学. 北京: 化学工业出版社医学出版分社, 2007
- 51 张建, 吴仪仪, 左长京, 张桢瑜, 杨剑, 杨春山. 18F-FDG PET/CT对肝内胆管癌的诊断价值研究. *影像诊断与介入放射学* 2016; 25: 161-166
- 52 Kim YJ, Yun M, Lee WJ, Kim KS, Lee JD. Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1467-1472 [PMID: 14579085 DOI: 10.1007/s00259-003-1297-8]
- 53 Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 57-65 [PMID: 18155569 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002]
- 54 Chong YS, Kim YK, Lee MW, Kim SH, Lee WJ, Rhim HC, Lee SJ. Differentiating mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma from atypical hepatocellular carcinoma using gadoteric acid-enhanced MRI. *Clin Radiol* 2012; 67: 766-773 [PMID: 22425613 DOI: 10.1016/j.crad.2012.01.004]
- 55 Jiang L, Tan H, Panje CM, Yu H, Xiu Y, Shi H. Role of 18F-FDG PET/CT Imaging in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2016; 41: 1-7 [PMID: 26402131 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000998]
- 56 Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69-76 [PMID: 22420979 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022]
- 57 Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54: 463-471 [PMID: 21538440 DOI: 10.1002/hep.24397]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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. (《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

