

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2024 年 1 月 28 日 第 32 卷 第 1 期 (Volume 32 Number 1)



1 / 2024

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

- 1 生物标记物及探针在胃癌分子影像诊断中的研究进展
汪晓宇, 姚德帆, 任刚
- 8 乙型肝炎不确定期与灰区的再认识
蒋素文, 胡爱荣
- 16 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的中西医研究进展
张顺宵, 惠登城, 孙明瑜
- 23 炎症与肿瘤相关性研究进展与展望
池肇春

临床研究

- 41 内镜下CCEST微创干预治疗胰胆管合流异常患者35例分析
徐梦想, 范震, 赵敏楠

临床实践

- 50 作业疗法联合rTMS对脊髓损伤伴胃肠功能失调的干预研究
韩作献, 徐婷, 汪加胜

基础研究

- 58 螺杆菌属细菌致病基因系统进化分析
徐乐, 刘兴, 吴琦, 华召来, 杨菲, 张军峰

荟萃分析

- 71 中国不同地区幽门螺杆菌耐药状况的荟萃分析
王佳悦, 周显祝, 王婵娟, 许诗涵, 朱惠云, 杜奕奇

病例报告

- 88 胃肠充盈超声造影检查补充诊断胃黏膜下微小占位病灶1例
吕明月, 张新华
- 93 十二指肠型滤泡性淋巴瘤1例临床病理分析
马华玲

消 息

- 15 《世界华人消化杂志》正文要求
22 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
40 《世界华人消化杂志》修回稿须知
87 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
92 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊主编党双锁, 医学博士, 二级教授, 一级主任医师, 研究员, 博士生导师, 西安交通大学第二附属医院感染科。主要研究方向为肝脏疾病基础与临床、感染与免疫、中药防治肝病的作用机制探讨及研发等。现任西安交通大学第二附属医院感染科主任, 国家药物临床试验机构感染病学专业基地负责人, 兼任中国医师协会整合感染与防控专业委员会副主任委员, 中华医学会感染病学分会常委, 西安医学会肝病分会主任委员, 陕西省高级专家协会理事, 全国重型肝病、人工肝及血液净化攻关协作组全国委员。目前主持国家自然科学基金3项, 承担和参与国家、卫生部及省级科学研究基金21项。发表学术论文200余篇, 其中SCI收录论文80余篇。主编专著4部。陕西省科学技术一等奖1项, 二等奖1项, 三等奖1项。指导博士、硕士研究生30余人。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 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
(月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2024-01-28

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)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 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

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 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, 博士, 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, 博士, 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](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, 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

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, 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: +86-10-85381901

《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》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12期1632.00元

© 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 32 Number 1 January 28, 2024

EDITORIAL

- 1 Progress in research of tumor biomarkers and molecular imaging probes for gastric cancer
Wang XY, Yao DF, Ren G
- 8 Further understanding of chronic hepatitis B in the indeterminate phase or in the grey zone
Jiang SW, Hu AR
- 16 Progress in research of type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver in traditional Chinese and Western medicine
Zhang SX, Hui DC, Sun MY
- 23 Progress in understanding of relationship between inflammation and tumors
Chi ZC

CLINICAL RESEARCH

- 41 Treatment of pancreaticobiliary maljunction by minimally invasive endoscopic common channel sphincterotomy:
Analysis of 35 cases
Xu MX, Fan Z, Zhao MN

CLINICAL PRACTICE

- 50 Occupational therapy combined with repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of spinal cord injury
with gastrointestinal dysfunction
Han ZX, Xu T, Wang JS

BASIC RESEARCH

- 58 Phylogenetic analysis of pathogenic genes in *Helicobacter* species
Xu L, Liu X, Wu Q, Hua ZL, Yang F, Zhang JF

META ANALYSIS

- 71 *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in different regions of China: A systematic review and meta-analysis
Wang JY, Zhou XZ, Wang CJ, Xu SH, Zhu HY, Du YQ

CASE REPORT

- 88 Gastrointestinal filling ultrasonography for complementary diagnosis of microscopic submucosal space-occupying
lesions in the stomach: A case report
Lv MY, Zhang XH
- 93 Clinicopathological characteristics of duodenal-type follicular lymphoma: A case report
Ma HL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 32 Number 1 January 28, 2024

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Shuang-Suo Dang, Doctor of Medicine, Chief Physician, Researcher, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 157 Xiwu Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

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 January 28, 2024

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-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

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, 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

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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>

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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 1632 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2024 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.

炎症与肿瘤相关性研究进展与展望

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2023-11-21

修回日期: 2023-12-05

接受日期: 2024-01-11

在线出版日期: 2024-01-28

Progress in understanding of relationship between inflammation and tumors

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2023-11-21

Revised: 2023-12-05

Accepted: 2024-01-11

Published online: 2024-01-28

Abstract

Over the past decade, there has been clear evidence that inflammation plays a key role in tumorigenesis. Tumor extrinsic inflammation is caused by many factors, including bacterial and viral infections, autoimmune diseases, obesity, smoking, excessive alcohol consumption, etc., all of which can increase cancer risk and stimulate malignant progression. Conversely, inflammation inherent in cancer or caused by cancer can be triggered by cancer-initiating

mutations and can promote malignant progression through recruitment and activation of inflammatory cells. Both exogenous and endogenous inflammation can lead to immunosuppression, thus providing a preferred opportunity for tumor development. Studies have confirmed that chronic inflammation is involved in various steps of tumorigenesis, including cell transformation, promotion, survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis. Recent research has shed new light on the molecular and cellular circuits between inflammation and cancer. Two pathways have been preliminarily identified: Intrinsic and extrinsic. In the intrinsic pathway, genetic events leading to tumors initiate the expression of inflammatory related programs and guide the construction of the inflammatory microenvironment. In the extrinsic pathway, inflammatory conditions promote the development of cancer. This article reviews the recent progress in the understanding of the relationship between inflammation and tumors.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic inflammation; Oxidative stress; Tumor cytokines; Immune cells; Senescence; Infection; Obesity; Gene instability

Citation: Chi ZC. Progress in understanding of relationship between inflammation and tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(1): 23-40

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/23.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i1.23>

摘要

在过去的十年中, 有明确的证据表明, 炎症在肿瘤发生中起着关键作用. 肿瘤外源性炎症是由许多因素引起的, 包括细菌和病毒感染、自身免疫性疾病、肥胖、吸烟和过度饮酒等, 所有这些因素都会增加癌症风险并刺激恶性进展. 相反, 癌症固有或癌症引发的

炎症可由癌症启动突变触发, 并可通过炎症细胞的募集和激活促进恶性进展. 外源性和内源性炎症均可导致免疫抑制, 从而为肿瘤发展提供了首选的机遇. 研究证实, 慢性炎症与肿瘤发生的各个步骤有关, 包括细胞转化、促进、存活、增殖、侵袭、血管生成和转移. 最近的研究成果对炎症和癌症之间的分子和细胞回路有了新的认识. 已经初步确定了两种途径: 在内在途径中, 导致肿瘤的遗传事件启动炎症相关程序的表达, 引导炎症微环境的构建; 在外在途径中, 炎症条件促进癌症的发展. 本文综述炎症与肿瘤相关的最新进展与展望.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性炎症; 氧化应激; 肿瘤; 细胞因子; 免疫细胞; 衰老; 感染; 肥胖; 基因不稳定

核心提要: 炎症是一把双刃剑, 具有多方面的功能. 一方面, 它或诱导肿瘤细胞凋亡, 或通过抑制肿瘤细胞增殖使肿瘤处于休眠状态; 另一方面, 它或促进肿瘤发生过程, 或唤醒休眠的肿瘤细胞, 导致疾病复发. 因此全面掌握炎症诱导肿瘤发生机制, 将有可能开发出抗肿瘤治疗的新途径.

文献来源: 池肇春. 炎症与肿瘤相关性研究进展与展望. 世界华人消化杂志 2024; 32(1): 23–40

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i1/23.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i1.23>

0 引言

炎症是机体抵抗有害刺激物的免疫防御机制, 从消除损伤因子到损伤组织的再生^[1]. 持续的炎症刺激和免疫细胞激活会导致慢性炎症, 包括长期反复的组织破坏和再生. 在此基础上导致系统疾病的发生, 如肿瘤、免疫疾病、肥胖与代谢疾病、纤维化疾病(肝、肾、肺等)、脑病、各种各样炎性疾病及衰老等^[2].

研究显示炎症与癌症最直接的关联是器官DNA受损, 导致DNA突变, 诱发癌症发生^[3-5]. 这是癌症中最常见的分子机制之一. 尽管炎症促进癌症的机制尚不完全清楚, 但已经出现了两个相互关联的假设. 其中一种涉及由基因变化驱动的内部途径, 这种变化会导致肿瘤和炎症. 另一种是炎症通过外部过程增加癌症风险. 炎症诱导的肿瘤促进发生在肿瘤发展的所有阶段, 并导致潜伏多年的癌前病变的激活. 相反, 肿瘤微环境中的炎症促进了恶性细胞的增殖和存活、血管生成、转移、适应性免疫的破坏以及对激素和化疗药物的反应^[6].

慢性炎症可导致DNA损伤和组织损伤^[7]. 慢性炎症

损害细胞稳态和代谢, 从而引发癌症. 此外, 慢性炎症所涉及的DNA损伤为恶性肿瘤的起始提供了一个起点. 一些研究已经很好地描述了癌症和慢性炎症之间的联系. 慢性炎症激活活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的产生, 导致DNA损伤. 因此, 基因组的不稳定性是由DNA损伤引发的, 然后导致癌症的发生^[8].

免疫系统受多种炎症因子的调节, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素(interleukin-IL)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肿瘤生长因子- β , 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β). TNF- α 的表达导致DNA损伤和细胞因子刺激(如IL-17), 这些细胞因子负责肿瘤的生长、侵袭和血管生成. 白细胞介素IL-6和IL-17激活参与癌症过程的信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号^[9], 导致免疫功能失调, 促进癌的形成.

研究显示, 慢性炎症时对多种细胞因子产生影响, 研究发现TNF- α 、IL-1可激活二型环氧化酶(cyclooxygenase-2, COX-2), 而COX-2刺激ROS和RNS的产生^[10]. NF- κ B刺激几种促炎因子, 如激活COX-2和诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS). NF- κ B是癌变过程中参与慢性炎症的主要因素之一. 多项研究表明NF- κ B可刺激TNF- α 、IL-6、IL-8、STAT3、COX-2、BCL-2、金属蛋白酶(metalloproteinases, MMPs)、VEGF的表达, 从而促进ROS的产生^[11]. IL-6和VEGF激活STAT-3通路, 参与增殖、血管生成和转移. 一些癌症表现为STAT-3通路的过度激活^[12]. 此外, iNOS, 一种催化一氧化氮(NO)的酶, 在慢性炎症期间被激活, 并增加p53基因突变. 与此同时, 在癌症中也观察到昼夜节律(circadian rhythms, CRs)的失调. 这种功能障碍导致典型的WNT/ β -catenin通路上调, 从而导致癌症的发生^[13].

1 炎症诱导肿瘤机制

在过去的几十年里, 人们一直试图从进化的角度来研究癌变的发生^[14]. 新一代测序的广泛应用促进了对整个癌症基因组景观的理解.

慢性炎症是癌症发展的先决条件. 新近Liu等^[15]提出一个新的理论, 称为癌症进化-发展(cancer evolution-development, Cancer Evo-Dev). 研究显示遗传易感性和环境暴露(如病毒感染)之间的相互作用维持着慢性非消融性炎症. 污染、代谢综合征、缺乏身体活动、衰老和不良的社会心理暴露也会通过诱发慢性低度阴燃炎症增加癌症的风险. 在炎症微环境下, 促炎因子通过诱导胞苷脱氨酶等致突变力与尿嘧啶-RNA糖基化酶等纠偏力

之间的失衡,促进了体细胞突变和病毒突变的产生.大多数体细胞突变的细胞和变异的病毒在生存竞争中被淘汰.只有一小部分突变细胞存活下来,适应恶劣的环境,进行反向分化,并通过改变信号通路发挥致癌细胞的功能.这些致癌细胞获得干细胞,重新编程代谢模式,并影响微环境.致癌过程遵循“突变-选择-适应”的规律.因此Cancer Evo-Dev理论不仅有助于了解炎症促进癌症发展的机制,而且为有效的预防和靶向治疗各种癌症奠定了基础.

1.1 慢性炎症是癌症进化发展的必要条件 急性炎症作为一种应对外源性感染和损伤的防御机制,对人体是有益的.然而,慢性炎症,也被称为非消炎,对癌变是必不可少的.低水平的慢性炎症也是衰老的一个标志,而衰老是大多数癌症的主要原因.

1.1.1 载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽:载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide, APOBECs)是一种强大的内源性致突变因子,它可以催化胞嘧啶脱腺产生胞嘧啶到尿嘧啶(C>U)和鸟苷到腺苷(G>A)的转变. APOBECs家族成员,包括APOBEC3和激活诱导胞苷脱氨酶,在先天免疫系统中发挥重要作用. APOBEC3s通过将病毒突变负荷增加到超过病毒复制阈值的水平,有助于消除病毒. APOBEC3s还可以诱导宿主基因组的体细胞突变.有3种机制可以防止APOBEC3诱导的体细胞突变超出DNA修复能力.首先, APOBEC3s尤其是APOBEC3A在正常组织中很少表达.短期激活APOBEC3s有利于消灭病原体.其次, APOBEC3s的胞苷脱氨酶活性几乎只适用于单链核苷酸,其诱变效率是双链DNA的200-300倍.第三,尿嘧啶诱导的APOBEC3s突变被尿嘧啶DNA糖基化酶(uracil-DNA glycosylase, UNG)抵消, UNG在碱基切除修复机制中起重要作用^[16].然而,在慢性炎症的微环境下, IL-6/STAT3通路和肿瘤TNF- α /NF- κ B通路等信号通路被激活,导致APOBEC3s长期上调^[16,17], DNA修复功能也受到炎症因子的抑制. IL-6可降低UNG的表达,从而增加APOBEC3B的表达. APOBEC3B启动子(rs2267401-G)和UNG增强子(rs3890995-C)的功能多态性易导致IL-6诱导的APOBEC3B-UNG失衡,并增加癌发生的风险^[18].人类尿嘧啶-DNA糖基酶的线粒体(UNG1)和核(UNG2)形式都是由UNG基因编码的,它们是通过利用核形式的N末端特异性外显子的替代转录开始和替代剪接产生的.催化结构域存在于UNG1和UNG2中. UNG1和UNG2的转录受其增强子调控.由于UNG增强子活性可被IL-6显著抑制,因此IL-6的存在有望抑制UNG1的表达.因此,在慢性炎症微环境下,作为抗病毒免疫

的致突变力很容易破坏人类基因组.导致致突变力和纠偏力不平衡的分子在不同的组织类型中是不同的.结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的一项研究表明^[19], APOBEC3G在小鼠模型中促进了CRC的肝转移.参与错配修复(mismatch repair, MMR)途径的基因突变导致Lynch综合征的发展并增加CRC易感性.因此,非化解性炎症可能通过上调APOBEC3A、3B和3G,下调UNG和MMR导致促突变力和纠突变力失衡,促进癌变发生.

致突变活性和细胞对遗传毒性的耐受性之间的平衡对癌症的进化也很重要.可容忍的体细胞突变增加可以改善突变细胞的多样性.然而,如果突变超过可耐受的限度,影响细胞的基本功能,突变细胞就会发生凋亡,而不会发展成癌细胞. APOBEC3A的致突变效率远高于APOBEC3B.增加APOBEC3A表达的功能多态性可显著降低肾细胞癌的风险. APOBEC3A异位表达增加了肾癌细胞的凋亡^[20].另一项研究也表明,促进APOBEC3A表达的纯合子等位基因改善了膀胱癌的预后,而杂合子基因型与不良预后显著相关.虽然APOBEC3A诱导的突变在癌症中很常见,但APOBEC3A的表达丰度通常非常低.病毒感染激活的炎症途径只能暂时上调APOBEC3A^[21].上述遗传多态性可能通过打破APOBEC3A的严格控制调节来降低癌症的风险.

1.1.2 慢性炎症的维持环境暴露与遗传易感性的相互作用有助于慢性炎症的维持:这在维持慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染中尤为明显. HBV可分为8种基因型(A-H),中国大陆以基因型C为主(68.3%),其次为基因型B(25.5%).基因型B型HBV容易引起急性感染,而基因型C型HBV与慢性感染相关,并主要导致肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发展.编码人白细胞抗原Ⅱ类(HLA-Ⅱ)、NF- κ B和STAT3基因座的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SPN)与HBV诱导的HCC风险显著相关^[22].值得注意的是,影响人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)HLA-DP、HLA-DR和HLA-DQ链表达的SPN等位基因频率在不同人种之间差异很大.显著增加慢性炎症、HCC和高危HBV突变风险的多态性基因型在汉族人群中比在欧洲人群中更为常见^[23].这些数据表明,一旦暴露于HBV感染,汉族人比欧洲人更容易发展为慢性感染.

APOBEC3B基因缺失的频率在不同人种之间也有很大差异. APOBEC3B缺失频率在欧洲人群中为6.49%,在非洲人群中为0.9%,在东亚人群中为36.86%. APOBEC3B的缺失产生了一个带有APOBEC3A编码区和APOBEC3B 3'UTR的嵌合体. APOBEC3A-B的致突变

作用强于APOBEC3B^[24,25]. APOBEC3B缺失已被证明会增加中国人发生非小细胞肺癌、口腔鳞状细胞癌和肝细胞癌的风险^[26,27]. APOBEC3B缺失与欧洲人群癌症风险的关联存在争议. 研究表明^[28], APOBEC3B缺失增加了欧洲、美国和日本人群患乳腺癌和膀胱癌的风险. 然而, 在欧洲人群中, 没有观察到癌症风险与APOBEC3B缺失之间的显著关联^[29].

衰老作为癌症最重要的危险因素之一, 在维持低水平慢性炎症方面也起着重要作用. 在衰老细胞中, 普遍存在的表观遗传改变显著增加了促炎细胞因子和趋化因子的分泌^[30]. 衰老细胞的分泌组被称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP), 包括IL-1 α 、IL-6、IL-8、IL-10和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF). 小酸溶性芽孢蛋白(small acid-soluble spore protein, SASP)因子激活致癌信号通路, 如Wnt通路, 促进癌细胞的增殖和侵袭^[31].

污染、代谢综合征、缺乏身体活动和不良的社会心理暴露也会通过诱发慢性低度炎症促进癌症的发展^[32,33]. 环境和社会心理因素以及营养对低级别慢性炎症的增加起着主要的致病或促进作用, 特别是在老年人中. 代谢综合征的发展可归因于包括肝脏在内的代谢组织中发生的慢性低度炎症^[33]. 葡萄糖耐受不良、久坐不动、肥胖和体力活动水平较低的人有较高水平的循环炎症因子, 这些炎症因子与不同类型癌症(肝癌、子宫内膜癌、结直肠癌、食管癌、肾癌、胰腺癌、贲门癌、卵巢癌、脑膜瘤、绝经后乳腺癌、多发性骨髓瘤、胆囊癌、甲状腺癌和肺癌)的风险增加有关^[34-36]. 炎症可分为“好”和“坏”炎症. 潜伏的慢性炎症是一种“坏”炎症^[37], 对癌症的发展起着很大的作用.

衰老和感染诱导的慢性炎症都通过改变促炎微环境中的免疫去向来调节突变细胞的选择压力. 衰老主要通过减少原发性淋巴生成来影响免疫力. 淋巴祖细胞的质量和数量随着年龄的增长而降低, 细胞免疫向髓系倾斜, 从而导致免疫衰老. 免疫衰老是衰老的标志, 其特征是效应免疫细胞功能障碍, 包括效应T细胞、自然杀伤(natural killing, NK)细胞、巨噬细胞和树突状细胞. 同时, 免疫抑制性骨髓源性抑制细胞(bone marrow-derived suppressor cells, MDSCs)和调节性T细胞(regulatory T-cell, Treg)的水平随着年龄的增长而上调^[38]. 此外, 衰老通过增加IL-1、TNF- α 、IL-6和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等促炎细胞因子的分泌来扰乱炎症状态^[30]. 因此, 衰老证明了恶性细胞的选择压力较弱. 另一个标志SASP也会引起剧烈的代谢变化, 如线粒体功能障碍, 过氧化氢的产生, 以及向有氧

糖酵解的转变. 这些变化导致乳酸和ROS的产生和分泌增加. 如上所述, 线粒体尿嘧啶DNA糖基化酶(uracil-DNA glycosylase preform, UNG1)的表达应该在炎症微环境中受到IL-6的抑制. UNG1基因失活导致酿酒酵母线粒体DNA(Mitochondrial DNA, mtDNA)突变频率比野生型至少增加3倍. 对出芽酵母单链脱氧核糖核酸(single-stranded DNA, ssDNA)氧化还原应激的突变谱和突变特征以及人类线粒体DNA老化特征的解读表明, C向T取代的优势是这两种特征的共同特征^[39]. APOBEC3s脱氨酶相关的mtDNA突变存在于许多类型的癌症中, 并且通常与更恶性的表型相关. mtDNA突变损害有氧代谢, 促进有氧糖酵解. 因此, 慢性炎症和癌症的代谢微环境相似, 都是缺氧, 乳酸水平升高, 营养物质水平低. “不良”炎症下调UNG1可能增加激活诱导胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, AID)/APOBEC引起的母系基因(mtDNA)突变, 影响线粒体功能, 从而影响从氧化磷酸化到有氧糖酵解的能量生成, 促进癌症进化^[40].

1.2 癌变的进化特征

1.2.1 逆向分化和逆向进化: 癌症的进化通常伴随着逆向分化, 这是一个代表逆向发育的过程. 发育是指受精卵发育成个体的过程. 这一过程在形态上类似于有机体从单细胞生物到多细胞生物、从水生生物到陆生生物的长期进化过程. 一些进化上保守的分子, 如氢的氧化物(Hox)、刺猬基因(Hedgehog)和原癌基因(Myc), 对发育过程至关重要, 这表明动物进化和胚胎发育具有内在机制^[41]. 进化和发育生物学的整合被称为进化-发展. 癌变的特点是一个反向发育的过程, 即从已分化的细胞向未分化的细胞反向发育. 出生后沉默的胚胎因子在癌变过程中重新表达. APOBECs可以通过脱氨5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)或5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethyl cytosine, 5hmC)来促进基因去甲基化和去除表观遗传记忆, 从而稳定胚胎干细胞的多能状态^[42]. 上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是由E盒结合锌指蛋白1(E-box binding homeobox 1, ZEB1)、ZEB2、蜗牛家族锌指1(snail family zinc finger 1, SNAI1)、SNAI2等转录因子驱动的逆发育过程中的里程碑事件. AID是APOBECs家族的一员, 可通过炎症信号上调, 诱导ZEB1、ZEB2、SNAI1和SNAI2启动子的去甲基化. 沉默AID可导致靠近这些EMT调控因子启动子的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤岛(主要位于基因启动子和外显子区域)甲基化增加, 从而抑制EMT和细胞侵袭. 艾滋病诱导的CpG甲基化依赖性突变被证明是癌症进化的一个共同特征^[43]. 因此, 有理由推测, 癌症中胚胎因子的重新表达可能是由APOBECs家族成员引起的表观遗传重编程引起的, 而APOBECs家族成员通常被促

炎因子上调。

1.2.2 对炎症微环境的适应: 为了支持恶性细胞的快速生长,即使在有氧气存在的情况下,肿瘤组织也倾向于使用糖酵解来产生能量。葡萄糖在肿瘤组织中比在正常组织中更容易代谢成乳酸。这种能量代谢模式是奥托·海因里希·瓦尔堡(Otto Heinrich Warburg)在1920年发现的,并被称为Warburg效应,指的是癌细胞能够经过大量的酸性滤波,在低氧环境下通过过氧化物酶(peroxidase)氧化糖进行葡萄糖氧化磷酸化,而不是通过线粒体氧化葡萄糖生成乙酰辅酶A,并由乙酰辅酶A生成ATP,是一种特殊的Warburg效应代谢方式。血清肿瘤相关物质(tumor-associated matter, TAM)(小分子糖蛋白类、糖脂类及羟脯氨酸等)检测,这种检测主要是检查患者血液当中伴随着肿瘤出现含量通常增加的一些糖类抗原、激素、受体酶,或者代谢产物, TAM中的Warburg效应促进血管网络的形成,增加肿瘤细胞的外溢,并在肿瘤内炎症灶处诱导更高水平的EMT21。在缺氧和低血糖的微环境中,干细胞、血管生成和EMT生物标志物以及糖蛋白P含量和癌细胞的侵袭性都会增强^[44]。Warburg效应可以为细胞在炎症微环境中的生存提供必需的能量;此外,糖酵解为后代细胞的DNA合成提供原料。因此,Warburg效应促进了缺氧和低血糖条件下癌症的进化过程。感染引起的炎症和体细胞突变都可能是Warburg表型的起源。这种主要发生在mtDNA的突变促进了癌细胞的增殖、侵袭和转移^[45]。丙酮酸激酶M2(pyruvate kinas M2, PKM2)是丙酮酸激酶基因的一种选择性剪接变体,在胚胎发育和癌细胞中优先表达,改变糖酵解的最后限速步骤,导致癌症特异性Warburg效应。突变细胞必须适应炎症微环境,在“生存斗争”中获得生长优势^[8]。

1.3 癌症进化在癌症预防中的作用 癌症进化发展理论可以应用于癌症发生的特定预防,通过医疗和公共卫生措施,包括抗病毒感染、定期体育活动、减少污染和改善社会心理环境等来减少全身和局部慢性低度炎症^[46]。慢性体育锻炼是预防免疫衰老和慢性低度炎症的一种安全干预模式,可以上调CD16⁺ NK和CD56⁺ NK细胞活性和反应,上调CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、CD3⁺ T细胞、CD19⁺ B细胞、淋巴细胞增殖,同时还可上调中性粒细胞、naïve CD8⁺ T细胞比例和白细胞端粒长度。慢性体育锻炼还能下调CRP、IL-6、TNF- α 、衰老/衰竭杀伤细胞凝集素样受体G1(killer cell lectin like receptorsG1, KLRG1⁺)/CD57⁺和KLRG1⁺/CD28⁺ T细胞比例、中枢记忆和效应记忆CD8⁺ T细胞比例、和效应记忆CD4⁺ T细胞比例,表明规律的体育锻炼和频繁的运动能增强免疫能力和调节能力^[47]。因此,有规律的身体活动和经常的运

动可以限制或延缓免疫系统的衰老,通过减少慢性低度炎症降低癌症发生和癌症死亡的风险。细胞衰老和端粒长度缩短是衰老过程的两个关键标志。高压氧治疗可以显著增加端粒长度和衰老细胞的清除,并诱导健康老年人的认知增强,包括注意力、信息处理速度和执行功能^[48]。其可能的机制涉及脑血流的局部改善和可能的缺氧相关炎症的缓解所致。

1.4 结论 炎症在癌症的发生、维持和传播中的作用已经得到了很好的证实。有研究表明,由免疫细胞和分子信号传导途径引发的慢性炎症使人们更容易患癌症。高达25%的恶性肿瘤与慢性炎症性疾病有关,尽管两者之间的联系机制尚不清楚。证据表明,炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)可能导致数十年的恶性肿瘤的发展。人类CRC单细胞多组测序研究表明,表观遗传在CRC的发生和发展中起着关键的调节作用^[49]。研究发现IBD背景下的肿瘤病变主要来自独立的遗传事件,并且没有基因组变化领域易导致癌症发展。这些病变确实表现出向P53改变和复发性拷贝数改变的趋同进化,并且与散发性结直肠癌不同,它们在很大程度上独立于Wnt信号,可能在肿瘤发生早期经历了远离Wnt信号的转录重布线^[50]。此外,已经证明肠道微生物群可以直接或间接地影响免疫细胞分化和功能[通过代谢产物如多糖-葡聚糖、LPS、脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、丁酸盐和丙酸盐]对癌症产生影响。受影响的免疫细胞包括M2巨噬细胞、中性粒细胞、Treg细胞、T细胞和NKT细胞^[51,52]。大量的免疫抑制细胞限制了慢性炎症环境中T细胞的杀伤活性,导致免疫逃逸,增加肿瘤生长。越来越多的证据表明,持续的炎症应激源增加了癌症的风险,促进了肿瘤的生长,并促进了转移^[53]。有证据表明,慢性不可控炎症是导致HCC形成的潜在机制之一。肠肝循环中胆汁酸稳态失调已成为揭示炎症-癌转化过程发病机制的研究热点。通过基因分析确定了胆汁酸-辅酶A:长链脂肪酸酰基辅酶A水解酶(bile acid Coenzyme A: Long chain fatty acid acyl CoA hydrolase, BAAT),它在与炎症-癌症转化过程相关的共轭胆汁酸合成的最后一步中起主导作用。研究结果还表明^[54],内环境中肠肝循环的破坏是主导炎症-癌症转化过程的重要因素。BAAT的缺乏可能是肠肝循环中断的潜在机制之一^[54]。目前认为,慢性炎症过程中产生的炎症细胞和细胞因子可能通过影响细胞存活、增殖、侵袭和血管生成而起到肿瘤促进剂的作用。

2 癌症-炎症与肿瘤

据统计只有10%的癌症病例可归因于种系突变引起;大

多数癌症是由后天因素引起的, 如环境因素, 这些因素通常与慢性炎症密切相关^[55]. 重要的是, 除了肿瘤外在因素外, 肿瘤内在因素也可能是促肿瘤炎症的来源^[56].

2.1 癌症引发的炎症与肿瘤 与肿瘤形成之前发生的其他炎症类型相比, 癌症引发的炎症(cancer-elicited inflammation, CEI)“是在肿瘤发生后引发的^[57]. 例如, 只有2%的CRC之前有明显的肠道炎症, 如IBD; 然而, 在大多数散发性CRC组织中观察到有显著的免疫细胞浸润和炎性细胞因子和趋化因子的表达增强. 各种肿瘤内在因素作为CEI的触发因素. 除了癌症细胞的自主效应外, 癌基因(如KRAS和Myc)的激活以及肿瘤抑制因子, 如癌突变基因(TP53)的失活, 还通过过度产生促炎细胞因子和趋化因子、招募免疫细胞, 以及诱导血管生成^[58]. 例如, 乳腺癌癌细胞中p53的缺失会诱导WNT配体的分泌, WNT配体能刺激肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)产生IL-1 β , 从而导致转移性进展, 并增强全身中性粒细胞炎症发生^[59].

由于血管生成异常, 大多数实体瘤都会暴露在严重的微环境中, 如缺氧和营养缺乏, 这会导致肿瘤细胞大量坏死. 坏死肿瘤细胞释放其细胞内成分, 其中一些成分充当功能性炎症介质, 即所谓的损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP), 如IL-1 α 、ATP和高迁移率组蛋白盒1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)^[60]. DAMP通过与模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)[如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)]相互作用激活先天免疫应答, 并促进肿瘤进展. 这些类型的CEI可归类为在没有明显致病性感染的情况下诱导的“无菌炎症”.

然而, 病原体, 如细菌和细菌制品, 也会引发CEI. 例如, CRC中大肠腺瘤性息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因的缺失导致肠屏障恶化, 随后微生物侵入肿瘤床引发炎症反应, 从而促进肿瘤生长^[61]. 因此, 恶性转化导致的组织丢失是CEI的关键驱动因素.

2.2 癌症治疗引起的炎症与肿瘤 虽然这看起来很矛盾, 但根除肿瘤细胞的尝试在某些情况下会诱导促肿瘤炎症反应. 化学治疗剂和辐射导致大量坏死细胞死亡, 肿瘤细胞碎片或释放的DAMP分子刺激免疫细胞产生促炎细胞因子, 导致肿瘤生长、血管生成和转移^[62]. 这种现象可能类似于受伤后正常组织的伤口愈合和组织修复. 抗肿瘤治疗引起的炎症也会导致治疗抵抗. 例如, 给予5-氟尿嘧啶会引发促肿瘤炎症反应, 但细胞因子(如IL-17A)的中和会增强治疗反应性. 重要的是, 正常组织, 如肠道, 也会因化疗而受损, 肠道屏障完整性破坏导致的细菌移位可能会激活全身炎症, 从而加速肿瘤生长. 因此, 细胞毒性癌症治疗是一把双刃剑.

相比之下, 由抗癌治疗引起的癌细胞死亡通常伴随着肿瘤抗原释放的增加, 这可能会增强抗肿瘤免疫反应^[55]. 因此, 治疗诱导的炎症是否对肿瘤进展有积极影响是有争议的; 多种因素, 可能与癌症细胞的类型和使用的抗癌药物有关, 尤其是与细胞死亡的发生方式相关; 凋亡和自噬细胞死亡的炎症性较低, 而导致DAMPs释放的坏死和坏死下垂是更强有力的炎症诱导剂^[63].

3 线粒体氧化应激与肿瘤

“氧化应激”的主要概念是ROS水平的过度升高, 这是由剧烈的代谢和氧气消耗产生的. 在氧化应激下, 线粒体产生ROS, 是肿瘤发生的主要媒介, 在增殖、迁移/侵袭、血管生成、炎症和免疫逃逸等不同方面, 使癌细胞适应严格的环境. 因此, 氧化应激的动态平衡不仅可以协调癌细胞中复杂的细胞信号事件, 还可以影响肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的其他成分. 线粒体是产生ROS的主要细胞来源. 线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)主要由线粒体有氧呼吸产生或作为代谢酶活性的副产物. 伴侣蛋白是线粒体蛋白质质量控制系统的组成部分. Lon蛋白酶(Lon protease, Lon)与电子传递链复合体I中的人泛醌还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶铁硫蛋白8(human ubiquinone NADH dehydrogenase Fe-S protein 8, NDFUS8)结合, 与吡咯啉-5-羧酸还原酶1(pyrroline-5-carboxylate Reductase 1, PYCR1)还原酶结合, 上调mtROS的生成, 促进细胞增殖和炎症反应. 此外, mtROS引起mtDNA氧化损伤, 诱导IFN信号上调细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)表达, 抑制T细胞活化. 在ROS的作用下, 癌细胞分泌NF- κ B依赖性炎症因子(IL-6、IFN- γ 、TGF β 、VEGF、IL-4和IL-10), 引起巨噬细胞、树突状细胞和调节T细胞的免疫抑制状态. ROS和缺氧对Lon的上调也诱导了携带mtDNA和PD-L1的细胞外囊泡(EVs)的分泌. mtROS诱导的EV进一步诱导巨噬细胞产生IFN和IL-6, 从而减弱TME中的T细胞免疫. 巨噬细胞诱导的ROS导致Treg和regDC的积累. 简而言之, mtROS引起免疫抑制的TME, 促进癌细胞的免疫逃逸、存活和EMT/转移^[64].

3.1 肿瘤细胞中线粒体ROS应激的生存信号 细胞内ROS主要来自功能失调的线粒体呼吸链酶复合物, 是触发细胞信号传导促进和抑制肿瘤发生的关键中间体. 在哺乳动物细胞中, 线粒体参与细胞能量代谢、氧化还原状态、钙稳态和细胞死亡调节. 因此, 线粒体是环境应激的传感器, 并通过调节一系列信号与其他细胞器通信来应对各种应激, 以减少后续应激损伤的影响. mtDNA代谢/损伤、代谢酶缺陷和形态动态变化等因素导致了严

重应激表型下癌细胞线粒体功能障碍。此外, 作为能量代谢和细胞程序性死亡的中心, 线粒体与细胞内其他细胞器之间的精确协调对癌细胞的存活至关重要^[65]。

3.2 线粒体蛋白质量在癌细胞存活中的控制 线粒体蛋白稳态或蛋白质量控制(quality control of mitochondrial proteins, mtPQC)依赖于蛋白酶和伴侣系统的正常功能。mtPQC系统通过试图重新折叠或降解受损蛋白质来维持线粒体中的蛋白质静止是必不可少的。通常, 错误折叠蛋白的降解是由AAA⁺(与多种细胞功能相关的ATP酶)家族的ATP依赖性蛋白酶进行的。线粒体含有几种不同的AAA⁺蛋白酶, 包括线粒体离子肽酶1(mitochondrial ionopeptidase 1, LonP1)、酪蛋白水解蛋白酶P(caseinolytic protease P, ClpP)和ATP依赖性锌金属蛋白酶(ATP-dependent zinc metalloproteinases, YME1L1)^[66]。YME1L1是一种AAA⁺蛋白家族的锌依赖性金属蛋白酶, 它具有不同细胞活性的TPase, 是线粒体非折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, mtUPR)的标志, 并调节线粒体形态。MECs是MetaTiME的内核, 即肿瘤免疫微环境的元成分, MECs中线粒体蛋白酶YME1LI(人源重组蛋白)表达减弱增加了细胞氧化还原应激, 降低了线粒体膜电位, 并依赖于热休克转录因子1(heat shock transcription factors 1, HSF1)介导的转录, 并通过细胞外基质(extracellular matrix, ECM)响应机械信号而上调。线粒体应激通过蛋白酶抑制的解除而产生内部失衡, 从而导致mtUPR。mtUPR可能是由于mtROS升高、mtDNA数量或线粒体质量减少、蛋白质质量控制系统受损以及氧化磷酸化引起的紊乱^[67]。因此, 细胞激活适应性转录调控反应, 通过线粒体功能的恢复、适应性代谢和先天免疫促进细胞的存活。越来越多的证据报道, 热休克蛋白60(Heat shock protein, HSP60)和mtHSP70通过维持高质量的基因组并协助未折叠和错误折叠的蛋白重折叠, 在癌症的增殖和转移中发挥伴侣作用。研究显示转录因子人转录激活因子5(activating transcription factor 5, ATF5)调节HSP60、GRP75(mtHSP70)等蛋白酶的基因表达, 影响癌细胞存活、抗药和凋亡^[68]。HSP60通过与存活和亲环蛋白D的相互作用对细胞死亡起抑制作用^[69]。同样, 在缺氧时, mtHSP70易位至线粒体外膜, 与缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)相互作用, 导致电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel, VDAC)截断, 从而通过抑制细胞凋亡产生化疗耐药。线粒体离子肽酶1(mitochondrial Lon peptidase 1, mtLonP1)是一种高度保守的、主要的、丰富的蛋白酶, 位于线粒体基质中。线粒体Lon蛋白酶(Lon)是一种多功能蛋白酶, 也是在饥饿、内质网、缺氧、氧化应激等多种应激条件下诱导

的应激蛋白。去极化线粒体中升高的mtROS通过降解复合体I ROS生成结构域通过Lon-ClpP蛋白水解质量控制轴被抑制。蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)磷酸化Lon后, Lon蛋白酶活性增加。此外, Lon与含FUN14结构域蛋白1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1)(是一种线粒体外膜蛋白)的相互作用通过稳定线粒体电子传递链复合物II(ETC Complex II)和Complex V来保护癌细胞免受ROS积累^[70]。Lon和酪蛋白裂解蛋白酶(casein lysis protease, ClpP)的共同底物参与代谢功能的调节, 包括氨基酸、氧化磷酸化(oxidative phosphokylation, OXPHOS)和脂质代谢^[71]。ClpP蛋白是一种保守的肽酶, 可以与不同亚基组成Clp蛋白酶复合体。在多种病原菌中, ClpP蛋白与细菌致病性密切相关。

Lon蛋白酶是一种同质寡聚环状的ATP依赖的蛋白酶, Lon在快速生长的肿瘤中上调并为癌症生存所必需。事实上, 线粒体Lon蛋白酶上调已在许多不同的人体癌症中被发现, 包括非小细胞肺癌、恶性B细胞淋巴瘤、宫颈癌、膀胱癌、前列腺癌、结肠癌和口腔鳞状细胞癌细胞系。越来越多的证据表明, Lon的下调会损害线粒体的结构和功能, 从而导致细胞死亡^[72]。线粒体Lon通过调控电子传递链复合体I和吡咯啉-5-羧酸还原酶1(pyrraline-5-carboxylate Reductase 1, PYCR1)上调ROS生成, 促进细胞增殖和转化^[73]。作为一种细胞保护伴侣, Lon与热休克蛋白60-线粒体热休克蛋白70(heat shock protein60-mitochondrial heat shock protein 70, Hsp60-mtHsp70)复合物相互作用, 并在线粒体基质中隔离p53^[74], 从而抑制细胞凋亡。最近的一项研究也表明, Lon与线粒体钠钙交换蛋白(Na⁺/Ca²⁺ exchanger proteins, NCLX)相互作用的耐药机制抑制顺铂诱导的过量线粒体钙内流引发细胞死亡。Lon还参与半胱氨酸代谢, 抑制脂质过氧化, 调节铁下垂^[75]。综上所述, 这些研究表明, 线粒体伴侣蛋白是维持癌细胞持续增殖信号和抵抗细胞死亡的关键因素。

3.3 线粒体ROS应激与EMT和转移 一些研究揭示了线粒体Lon的伴侣活性, 并表明Lon诱导的ROS生成上调在应激信号传导中起作用^[76]。Lon可与其他线粒体蛋白如还原型辅酶I泛醌氧化还原酶核心亚单位S8(NADH ubiquinone oxidoreductase core subunit S8, NDFUS8)或PYCR1^[73]协同诱导线粒体ROS生成; 相反, Lon的下调减少了线粒体ROS的产生。在肿瘤细胞模型和裸鼠中均发现Lon的高表达促进肿瘤的进展, 如转移和侵袭^[76,77]。在癌细胞中, 一些参与肿瘤发生的信号激活被认为是在Lon诱导的ROS的控制下进行的。例如, RAS-细胞外信号调节激酶(Ras-extracellular signal-regulated kinase, Ras-ERK, ERK1/2)、丝裂原活化蛋白激酶[mitogen-activated

protein kinase, MAPK(P38)]和WNT(β -catenin)信号激活可促进细胞增殖^[77]. 细胞迁移和侵袭是肿瘤生存的策略, 以逃避TME中大量的应激. EMT过程通过Lon诱导的ROS MAPK或NF- κ B途径诱导细胞迁移能力增强^[76].

在Lon过表达的癌细胞释放的细胞因子中, TGF- β 在癌细胞和微环境中均出现上调^[76]. 在大多数实体肿瘤中, 与早期癌症不同, TGF- β 信号促进一系列促瘤作用. 即使在皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T cell lymphoma, CTCL)中, TGF- β 介导的细胞迁移也受NF- κ B的调节^[78]. 许多研究提出TGF- β 1通过不同的机制刺激mtROS的产生. Ishikawa等^[79]进一步证明TGF- β 1诱导mtROS的产生, 并为EMT相关基因的激活奠定基础. 既往研究也指出, Lon诱导的ROS通过p38-NF- κ B信号上调TGF- β ^[76], 提示线粒体Lon参与了TGF- β 介导的EMT和炎症反应所需的免疫抑制微环境. 综上所述, 基质中的线粒体Lon可以在不同胁迫下与线粒体中的不同蛋白相互作用, 调节ROS的产生, 进而激活下游ROS介导的信号通路, 促进肿瘤的发生和转移.

3.4 在肿瘤微环境线粒体ROS应激 人们普遍认为TME是一种慢性炎症环境, 促进了大多数肿瘤的发生和发展. 越来越多的证据表明, 线粒体ROS在炎症性TME中起着“核心”作用, 最终加剧了癌症^[80]. 在TME内, 活跃的致癌信号传导促进癌细胞自分泌和旁分泌小分子或细胞因子到周围细胞促进肿瘤发生. 在癌细胞中, 升高的ROS已被证明通过分泌炎症细胞因子、稳定缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和激活AMP依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate(AMP)-activated protein kinase, AMPK)信号网络来促进烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的产生, 从而促进转移和血管生成. TME中的ROS特性与决定癌症状态的免疫细胞激活和抑制有关. TME影响过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC1 α)的表达, 促进肿瘤浸润性T细胞的积累, 恢复抗癌活性, PGC1 α 是线粒体生物发生的重要贡献者. 另一方面, 高ROS通过抑制T细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR)和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)抗原复合物的形成来抑制T细胞反应, 从而通过逃避免疫反应促进癌症进展^[81].

癌细胞试图逃避免疫监视系统, 这被称为适应性免疫抵抗. 为了避免免疫破坏, 肿瘤细胞劫持被激活的T细胞引起的生理免疫反应. 肿瘤细胞和免疫抑制免疫细胞利用mtROS产生对肿瘤的免疫耐受^[82]. 已被证明线粒体Lon通过与线粒体中不同蛋白质的合作来调节mtROS生成的平衡^[76,83]. 此外, 线粒体Lon诱导的mtROS-NF- κ B

轴刺激癌细胞释放炎症细胞因子, 建立对TME的免疫抑制. 重要的是, 线粒体Lon以NF- κ B依赖的方式促进肿瘤发生, 但Lon的表达也被I- κ B激酶(inhibitor of kappa B kinase, IKK)抑制剂 γ (IKKi7)抑制^[76]. 在ROS诱导的炎症信号中, NF- κ B在许多不同类型的癌症中都是组成性激活, 并促进多种炎症因子. 响应ROS诱导介导肿瘤发生的信号是MAPK级联反应. ROS诱导的MAPK激活还可以调节NF- κ B信号, 促进IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的分泌^[84]. Kuo等^[73]也特别指出NF- κ B和MAPK促进炎症细胞因子部分, 如IL-6和VEGF受线粒体诱导的ROS调控. 另一种缺氧因子HIF1 α 可协助一系列激酶级联激活, 导致STAT3促进IL-6分泌^[85]. 此外, HIF1 α 是诱导线粒体Lon上调产生ROS的关键刺激物. 最近的一项研究也表明, 在顺铂治疗下, STAT3信号促进IL-6分泌依赖于Lon诱导的细胞内ROS和钙的增加^[86]. 因此, 通过NF- κ B轴的Lon诱导的ROS正反馈增强了下游信号, 促进了肿瘤的进展.

ROS对程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)和程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)的表达有显著影响. PD-L1对ROS调节的可变响应反映了TME中ROS生物学的复杂性. 肿瘤细胞上的PD-L1(B7-H1)通过与PD-1(一种表达于活化免疫细胞上的抑制性免疫检查点受体)结合, 减弱了树突状细胞和巨噬细胞中的效应功能. 此外, HIF-1 α 对PD-L1阳性表达的贡献是ROS依赖的, 这伴随着肿瘤支持免疫细胞、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、调节性T细胞和TAM的浸润^[87]. TAM整合了ROS和PD-L1之间的多个分子联系. 通过氧化还原活性药物MnTE-2-PyP5⁺消除ROS选择性抑制M2巨噬细胞极化和促肿瘤功能^[88]. 氧化应激触发Treg细胞凋亡是TME中一种新的肿瘤免疫逃避机制. 在体外和体内研究发现, 凋亡的Treg细胞通过CD39和CD73有效地将ATP转化为免疫抑制腺苷^[72,89].

3.5 缺氧诱导TME线粒体ROS应激 低氧是实体肿瘤TME的一个显著特征, 被认为是驱动宿主免疫监视逃避的主要因素. 细胞适应缺氧的关键分子机制是通过转录因子HIF. HIF通过转录激活一系列促进肿瘤生长和转移的基因. HIF-1对于将癌细胞的代谢程序从氧化磷酸化转变为糖酵解尤为重要. 与非恶性组织相比, 缺氧肿瘤支持其能量需求更多地依赖于厌氧糖酵解, 其中最终产物丙酮酸代谢为乳酸, 从而限制OXPHOS活性^[90].

相反, van Gisbergen等^[91]的研究表明, OXPHOS的降低会导致HIF-1 α 及其下游靶标, 包括碳酸酐酶IX(carbonic anhydrase IX, CAIX)、VEGF的稳定性降低. 同样, 有许多缺氧因素影响线粒体应激表型激活, 有助于

癌症适应和抵抗。越来越多的证据表明, ROS产生氧化应激并调节肿瘤发生的免疫反应。缺氧通过线粒体内膜线粒体复合体 I 功能障碍和线粒体 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换剂线粒体钠钙交换蛋白(mitochondrial sodium calcium exchange protein, NCLX)的激活诱导mtROS的产生^[92]。缺氧通过与HIF-1 β 形成二聚体来稳定HIF-1 α , 这是由mtROS产生支持的, 触发缺氧反应基因增加血管生成^[93]。mtDNA的细胞内/细胞外运输可能通过细胞外囊泡(EVs)进行, 这有助于mtDNA触发促炎细胞因子, 导致其自身降解。据报道, 当ROS升高时, mtDNA释放到细胞质中也会触发T细胞抑制癌症进展的功能。缺氧触发大量细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)分泌, 而缺氧肿瘤细胞来源的外泌体含有许多线粒体来源的免疫抑制成分和趋化因子, 通过巨噬细胞分化促进肿瘤进展^[94]。

3.6 线粒体ROS诱导的mtDNA渗漏/细胞外囊泡等有助于炎症和PD-L1介导的免疫逃逸。虽然我们的身体有抑制或杀死癌细胞的策略, 但癌细胞已经发展出几种逃避杀死的方法: (1)癌细胞主要组织相容性复合体分子的低表达使癌细胞逃避免疫系统的识别; (2)癌细胞获得应激表型, 并试图在TME的低氧和高氧化应激下生存, 免疫监视将被抑制; (3)通过向TME释放抑制性细胞因子(如TGF- β)和抑制代谢能量供应来抑制免疫监视; (4)激活免疫检查点, 抑制T细胞的活性。免疫检查点是免疫系统的调节器, 它对自我耐受和防止免疫系统不加选择地攻击细胞至关重要。然而, 研究已证明癌症能够通过刺激免疫系统来保护自己免受攻击。

作为信号介质, ROS还在依赖Toll样受体的调节性和效应T细胞的免疫监测和代谢微环境感知中发挥关键作用^[95]。长期的ROS生成被认为导致慢性炎症, 炎症细胞因子和信号通路如NF- κ B和TGF- β 被诱导导致癌症的形成和进展。大量报道表明, ROS胁迫促进了DAMPs的产生, 而mtDNA是线粒体DAMPs的关键。由于细菌来源的mtDNA可以刺激哺乳动物细胞中的Toll样受体9(toll like receptor 9, TLR9)、NLR家族含Pyrin结构域3(NLR family Pyrin domain containing 3, NLRP3)和环状鸟苷单磷酸-腺苷单磷酸合酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)信号通路等先天免疫系统^[96]。ROS通过多种机制, 包括Bax/Bak(促凋亡蛋白)孔、电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)寡聚物、线粒体通透性转变、线粒体自噬改变、线粒体动力学、细胞外囊泡等作用促进线粒体mtDNA泄漏, 这表明受损mtDNA的细胞外/细胞内释放在肿瘤诱导的线粒体应激反应中具有一定的生理作用。Bao等^[97]证实了动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)诱导的线粒体功

能障碍通过TLR9介导的NF- κ B信号分泌趋化因子配体2(chemokine ligand 2, CCL2)导致肿瘤相关巨噬细胞浸润后, CCL2通过抑制细胞凋亡、坏死和自噬等过程提高癌细胞的存活, 显示了胞质mtDNA应激在癌症进展中的重要意义。他们最近的工作报道了cGAS-STING信号的激活有助于食管鳞状细胞癌细胞质mtDNA应激诱导的自噬。先前的证据也表明, 氧化应激可促进受损的mtDNA逃逸到细胞质中, 上调干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)的表达, 激活干扰素(interferon, IFN)信号通路^[83,98]。II型IFN γ 是一种多效性细胞因子, 由于其受体在免疫细胞上的广泛表达, 对先天和适应性免疫系统具有多种作用。IFN- γ 可增强NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)的细胞毒功能, 从而抑制癌变^[99]。相反, IFN- γ 诱导许多参与癌细胞免疫逃避的基因, 如PD-L1和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)刺激免疫抑制机制。线粒体ROS可通过STING-IFN轴促进多种癌症中PD-L1、吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)等免疫抑制基因的表达^[91]。也有报道称, ROS诱导巨噬细胞中PD-L1的表达和PD-L1的阻断可以逆转这一作用, 并与紫杉醇协同减少乳腺癌。此外, mtDNA容易受到ROS的损伤, mtDNA突变在化疗耐药中起作用。顺铂耐药癌细胞表现出mtDNA突变和ROS升高, 从而激活NF- κ B介导的凋亡蛋白抑制剂和 Ca^{2+} 依赖性炎症^[86,100]。

应当指出, ROS应激可诱导携带mtDNA和PD-L1的细胞外囊泡的分泌, 从而重塑癌组织周围的环境^[83]。ROS诱导的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)进一步增强巨噬细胞产生IFN和IL-6, 从而减弱TME中的T细胞免疫。最近的报道表明, 各种癌症患者的外泌体PD-L1水平升高, 这与mtDNA和IFN- γ 的产生呈正相关^[101]。mtDNA和蛋白质向肠道的组成分泌是细胞间相互发展的重要现象。运输的物质引发了许多细胞事件, 包括有利于或不利于病理生理过程的炎症反应。在过去的十年中, 据报道, 线粒体成分通过新纳入的线粒体质量控制途径[称为线粒体衍生囊泡(Mitochondrial derived vesicles, MDV)]显著促进了细胞器的稳态。线粒体质量控制系统有助于恢复线粒体的重要功能。MDV的产生取决于包括蛋白质和核酸在内的物质分子, 这些物质分子仅限于一个或包括来自线粒体许多不同隔室的物质。此外, MDV允许氧化的mtDNA进入溶酶体途径, 并通过外泌体分泌到细胞外空间, 触发许多炎症和抗炎调节途径, 从而引发免疫反应^[102]。在癌症中, MDV控制mtDNA转运到EV的实际机制目前仍不确定。总的来说, 依赖于MDV的线粒体质量控制机制对于细胞的生存和炎症特性都很重要。

4 长链非编码RNA(MINCR)与癌

长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)在调控表观遗传机制和基因表达水平方面发挥着至关重要的作用,其失调与多种疾病如癌症等密切相关。一些研究已经证明lncRNA在肿瘤进展过程中是失调的。最近, *Myc*(肿瘤基因)诱导的长链非编码RNA(MINCR)是一种新发现的lncRNA,已被证明在不同的癌症中起致癌基因的作用,包括胆囊癌、肝细胞癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、口腔鳞状细胞癌、鼻咽癌和胶质瘤。此外,据报道^[103], MINCR可作为不同癌症患者预后的生物标志物。

长链非编码RNA是指长度超过200个核苷酸且不具有蛋白质编码功能的RNA。由于其独特的二级和三维结构, lncRNAs同时具有RNA和蛋白质功能。lncRNAs可以通过染色质修饰和重塑、RNA剪接、mRNA转录和转录后调控来调节蛋白质编码基因和蛋白质非编码基因的表达RNA^[104]。

*Myc*诱导的lncRNA(MINCR, ENSG00000253716)是一种新型lncRNA,自其被发现和鉴定以来,多项研究报道了MINCR可以调节多种癌症现象,包括细胞增殖、细胞周期调节、细胞凋亡、迁移、侵袭和EMT^[105]。

4.1 人类癌症中的MINCR lncRNA(MINCR)已被证明在不同的癌症中过表达,并与癌基因*Myc*的表达显著相关。*Myc*促进了许多人类癌症的发展,针对*Myc*的靶向治疗可能是当今最有效的癌症治疗方法之一^[106]。在多种癌症中, MINCR也是一种致癌基因。最近,一些研究表明MINCR通过转录后基因调控促进临床病理发展^[105]。

MINCR在肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)和肺鳞癌(lung squamous carcinoma, LUSC)组织中的表达高于正常组织。MINCR高表达还与预后不良相关^[107]。MINCR通过调节细胞周期相关基因如极光激酶A(aurora kinase A, AURKA)、AURKB和细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶2(cyclin-dependent protein kinase 2, CDK2)参与癌症的发展。同样, MINCR通过增强c-Myc及其下游效应物,包括CDK2、CDK4、细胞周期蛋白A(cyclin A)和cyclin D的表达,促进肺癌细胞增殖^[107]。此外,抑制MINCR不仅可以抑制迁移和侵袭,还可以通过miR-126降低溶质载体家族7A5(solute carrier family 7A5, SLC7A5)的表达来促进细胞凋亡^[108]。

研究表明,抑制MINCR表达可抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭。潜在的机制可能是MINCR下调miR-107的表达,上调CDK2和c-Myc的表达^[109]。在HCC中, MINCR通过调节c-Myc和miR-107发挥癌基因的作用。在HCC中, MINCR通过调节c-Myc和miR-107发挥癌基因的作用。

与正常结肠上皮细胞系(NCM460)相比, MINCR在

人结肠癌细胞SW620、HCT116、RKO和HT29 CRC细胞系中的表达显著增加。在生物活性方面,在CRC细胞系中,敲低MINCR表达后,细胞增殖、迁移、侵袭和EMT均受到抑制^[103]。

在骨肉瘤中, MINCR的下调抑制了细胞的增殖和迁移,促进了细胞凋亡。此外,在骨肉瘤细胞中, MINCR表达下调后, c-Myc和细胞周期相关基因下调^[110]。

4.2 MINCR的监管机制

4.2.1 微小RNA介导的调节:在多种疾病中, lncRNAs作为竞争内源性RNA(competing endogenous RNAs, ceRNAs)和海绵样微小核糖核酸(sponging microRNAs, miRNAs)发挥作用^[111]。lncRNAs结合miRNA和miRNA应答元件调控miRNA的表达。此外, miRNA调节lncRNA的稳定性^[112]。lncRNA/miRNA/mRNA轴涉及三种RNA类型之间的相互作用,揭示了多种基因在不同疾病中的调控机制。在不同的癌症中, MINCR直接靶向的miRNA有miR-126、miR-876-5p、miR-107、miR-26a-5p、miR-708-5p和miR-28-5p。MINCR可能与其他非编码RNA一起在疾病中调节相同的miRNA,从而改变不同癌症中的靶向miRNA。

4.2.2 致癌信号通路: Wnt/ β -catenin信号通路是经典的致癌信号通路。鉴于*Myc*是Wnt/ β -catenin信号通路的靶点, MINCR与这种高度保守的信号通路密切相关^[113]。在癌症中, Wnt/ β -catenin信号通路异常激活,与肿瘤进展和不良预后相关^[114]。一般来说, Wnt蛋白通过结合膜受体卷曲蛋白和脂蛋白受体相关的蛋白5/6(lipoprotein receptor associated protein 5/6, LRP5/6)介导激活这一途径的细胞外信号。一旦激活, Wnt通路稳定 β -catenin, β -catenin易位到细胞核,从而上调参与细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的基因的表达水平^[115]。在多种癌症中, β -连环蛋白(β -catenin)激活突变非常常见,在老年结直肠癌患者中,核 β -catenin表达升高预示预后不良。因此, MINCR通过增加 β -catenin的表达激活Wnt/ β -catenin信号通路的作用具有临床意义。此外, MINCR还可以通过miR-107在肝细胞癌中调节Wnt/ β -catenin信号通路。Wnt/ β -catenin通路的激活剂可能部分逆转口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中MINCR敲低的抑制作用^[116]。这些结果提示Wnt/ β -catenin信号通路是MINCR促进癌症发展的重要组成部分。但目前尚无文献证实Wnt/ β -catenin信号通路是MINCR调节肿瘤的主要通路。当然, MINCR可能参与更多的信号通路这还有待进一步研究。

5 染色体不稳定与癌

染色体不稳定(chromosomal instability, CIN), 染色体分离异常率的增加,驱动肿瘤内异质性并影响大多数人

类癌症. 除了染色体拷贝数改变外, CIN还导致染色体片段以微核的形式错误定位到细胞质中. 微核可以通过环状GMP-AMP合成酶(Cyclic GMP AMP Synthase, cGAS), 这将导致第二信使(2'3'-cyclic GMP-AMP sodium, 2'3'-cGAMP)的产生, 引起炎症反应的激活, 以及下游免疫细胞的激活. 然而, CIN诱导的炎症反应背后的分子网络仍然知之甚少. 此外, 有新出现的证据表明, 显示CIN的癌症绕过了CIN诱导的炎症反应, 从而规避了免疫监视. STAT1、STAT3和NF- κ B信号级联似乎在CIN诱导的炎症反应中起重要作用^[117].

众所周知, 肿瘤在本质上是异质性的, 无论是肿瘤之间(肿瘤间异质性)还是单个肿瘤内(肿瘤内异质性). 促进肿瘤内异质性的过程之一是CIN. CIN被定义为在连续的细胞分裂中染色体错分离的频率增加. CIN的直接后果是染色体结构异常和/或染色体(臂)拷贝数改变. 后者也被称为非整倍性. 非整倍性和CIN是相互关联的, 但又不相同. CIN是导致错误分离事件增加的过程, 产生非整倍体状态的细胞. 区分CIN和非整倍体是了解它们对肿瘤进化和生长的独立贡献的关键. CIN通常产生异质肿瘤细胞群, 并提供细胞进行选择进化的能力. 然而, 当CIN率较低时, 肿瘤仍然可能是非整倍体的, 异质性很小, 这可能会降低它们的进化能力. CIN和非整倍体在大多数人类肿瘤中耐受性良好, 这反映在它们在大多数人类癌症中的发生及其与患者转移, 肿瘤侵袭性和治疗耐药性等预后不良的关系^[118,119]. 然而, CIN和稳定的非整倍性对未转化细胞的存活有不利影响. 具有CIN或(稳定的)非整倍体的未转化细胞的增殖缺陷是由它们任一诱导的多种趋同的应激信号通路引起的, 包括蛋白质毒性、代谢应激和炎症反应. 肿瘤细胞和未转化细胞对非整倍体的反应之间的这种悖论被称为非整倍体悖论, 这表明肿瘤细胞应对CIN诱导的这些应激和由此产生的非整倍体的机制^[120].

过去几年的工作揭示了由CIN引起的癌细胞固有炎症信号的重要作用. 先天免疫信号通路蛋白质环GMP-AMP合酶/干扰素基因刺激物(protein loop GMP-AMP synthase/interferon gene stimulus, cGAS/STING)和RIG-I样受体/线粒体抗病毒信号蛋白(RIG-I like receptor/Mitochondrial antiviral signaling protein, RLR/MAVS), 最初都被描述为针对病原体的先天防御机制, 被发现在引发这种肿瘤细胞内在炎症反应中发挥着重要作用^[121]. 据Wang等^[122]报道, 这种肿瘤细胞固有的炎症信号可增加CIN肿瘤的免疫原性, 从而增强免疫细胞募集、早期肿瘤检测和肿瘤细胞清除. 然而, 其他研究指出了CIN与免疫监视之间更复杂的关系, 因为在肿瘤发生的背景下, CIN与免疫逃避而不是与免疫监视有关^[116]. 这表明具有

CIN⁺的肿瘤已经进化出更复杂的机制来调节或利用CIN诱导的炎症以促发肿瘤的方式发生.

5.1 CIN诱导的STAT1信号与癌症 CIN诱导的STAT1信号传导具有肿瘤抑制作用, 因为它促进癌细胞凋亡和免疫监视. 然而, 在CIN⁺的癌细胞中调控STAT1活性的机制仍然了解得很少. STAT1是I型(α 和 β)和II型(α)IFN的中心介质, 调节抗病毒和免疫防御转录反应, 并被认为是抗肿瘤免疫中发挥核心作用. STAT1的下游转录反应取决于所诱导的转录复合物的类型, 这在很大程度上取决于刺激IFN的类型以及IFN暴露的持续时间^[123]. 此外, 急性I型IFN表达驱动ISG的表达, 发挥细胞毒性和抗病毒作用, 而慢性或连续的IFN表达驱动ISG的一个子集的表达, 其表达与癌细胞对DNA损伤癌症治疗的抗性相关, 因此, 肿瘤细胞内在STAT1信号的下游后果高度依赖于环境.

在CIN的背景下, 已经发现降低有丝分裂的药物或遗传驱动因素会导致STAT1信号的激活, 这可以通过各种癌症类型中磷酸化STAT1水平的增加而得到证实^[124]. 在机制上, Hong等^[124]发现STAT1信号的激活促进了诱导CIN的乳腺癌细胞的细胞死亡, 这表明STAT1信号在CIN的癌症中具有肿瘤抑制作用. 与STAT1的肿瘤抑制作用相一致, 体内全基因组转座子突变筛选显示, 与整倍体肿瘤相比, 特异性显示CIN的肿瘤通过STAT1失活并增加c-Myc活性来灭活炎症信号. 当STAT1丢失时, 免疫细胞的吸引和激活会减少. 总之, 这些研究表明STAT1信号在CIN的癌细胞中具有肿瘤抑制作用.

5.2 CIN诱导的STAT3信号与癌症 与STAT1相反, 信号传导子和STAT3通常被描述为具有促肿瘤特性, 因为它调节参与细胞增殖、凋亡和转移的基因的表达. STAT3的过度激活在许多癌症中都有报道. STAT3的转录调控特性是在IL-6、IL-10或生长因子, 如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)与相应受体结合^[125]. 与STAT1信号传导一样, STAT3的下游转录反应取决于所诱导的转录复合物的类型, 而转录复合物的类型由刺激细胞因子的类型所决定.

越来越清楚的表明, CIN和DNA损伤可以在各种癌症类型中触发IL-6/STAT3信号传导^[124,126]. IL-6/STAT3促生存信号似乎对CIN癌细胞的存活很重要, 因为IL-6R抑制剂托珠单抗(tocilizumab)抑制IL-6/IL-6R信号可在体外和体内降低卵巢癌、乳腺癌和肺癌细胞系的增殖和/或增加细胞死亡. CIN诱导IL-6/STAT3信号转导的机制依赖于cGAS/STING和非典型NF- κ B信号转导^[124]. cGAS-STING通路能够通过感受细菌、病毒等微生物的DNA,

产生 I 型 IFN 和其他炎症细胞因子, 介导微生物的先天免疫反应。干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)是接收异常 DNA 信号的重要适配体, 胞质中游离的 DNA 被环状鸟苷单磷酸-腺苷单磷酸合酶-干扰素基因刺激因子合酶(cGAS)识别后催化产生 cGAMP, 以 STING 作为衔接受体, 诱导 APC 细胞分泌包括 IFN 在内的多种细胞因子产生免疫应答^[127]。

在前列腺癌细胞系 DU-145 中, 发现 IL-6/STAT3 信号通路抑制 STING 活性, 因为当 IL-6 或 JAK/STAT3 信号通路被抑制时, 这些细胞仅对 STING (是一种跨膜蛋白, 以二聚体的形式存在于内质网上) 激动剂 2'3'-cGAMP 有反应, 这表明 STING 受 IL-6/STAT3 信号通路上游调控^[128]。总之, 这些研究证明了 (cGAS)/STING 活性与 CIN 癌症中 STAT3 信号传导之间复杂而交织的关系。

5.3 CIN 诱导的 NF- κ B 信号与癌症 NF- κ B 的慢性激活影响肿瘤的炎症、转化、增殖、血管生成、侵袭、转移、化疗耐药和放疗耐药等多个细胞过程, 并可导致癌细胞 “NF- κ B 成瘾”。NF- κ B 的激活是通过来自肿瘤(免疫)微环境的多种刺激介导的, 如促炎细胞因子 IL-1、TNF 和 IL-23。研究表明^[124], CIN 可激活典型 NF- κ B 信号通路, 包括 p50 和 p65, 也可激活非典型 NF- κ B 信号通路, 包括 p52 和 RelB。并在多项研究中发现可促进肿瘤发生。多项研究表明, CIN 诱导的 NF- κ B 信号传导与肿瘤相关。研究发现 CIN 通过 STING 诱导的非典型 NF- κ B 信号传导促进转移。此外, 非典型 NF- κ B 信号被发现是诱导 CIN 表型的癌细胞存活所必需的^[124]。另一方面, 肿瘤抑制作用也有报道。例如, 研究发现急性诱导 CIN 可抑制几种(癌症)细胞系的侵袭行为, 这与非典型 NF- κ B 和下游炎症信号的激活相吻合。在非整倍体癌细胞系中, 尽管 NF- κ B 信号上调, 但自然杀伤细胞介导的消除并未被诱导, 这表明非整倍体癌细胞可以规避免疫激活^[129]。因此, 为了更好地了解 NF- κ B 信号在何种条件下对 CIN 肿瘤具有抑癌或致癌作用, 还需要进一步的研究。

6 结论

在全球范围内, 工业化国家和发展中国家都认为癌症是一个严重的公共卫生问题。2018 年, 约有 1810 万人被诊断患有癌症, 预计到 2030 年, 这一数字将上升至 2360 万。

近 10 多年的研究结果已有众多的证据表明, 慢性炎症可导致各种癌症。炎症与癌症最直接的关联是器官 DNA 受损, 导致 DNA 突变, 诱发癌症。炎症诱导的肿瘤促进发生在肿瘤发展的所有阶段, 并导致潜伏多年的癌前病变的激活, 反过来癌症又可促进炎症的发生, 它们相互串扰, 错综复杂。慢性炎症促进了癌症的发生发展, 参与了癌症发生、生长、转移过程中的各种病理过程。乳

腺癌、胃癌、肺癌、前列腺癌、肝癌、食管癌、胰腺癌、黑色素瘤、结肠癌等都与早期慢性炎症有关, 由于持续炎症的作用, 肿瘤微环境会逐渐形成, 大量的促炎因子、细胞因子等会被释放到这个环境中, 肿瘤微环境中的炎症促进了恶性细胞的增殖和存活、血管生成、转移、适应性免疫的破坏, 促进肿瘤细胞的形成、发展和扩散。

目前, 越来越多的研究人员致力于探索非编码 RNA 在肿瘤中的作用, 尤其是 lncRNA 和 circRNA, 因为它们体内数量丰富, 广泛参与肿瘤的发生、发展和转移。到目前为止, lncRNA MINCR 与 Myc 一样被认为是一种致癌基因。MINCR 已被证明通过调节致癌基因 Myc 以及不同的 miRNA、信号通路和蛋白质, 在一些人类癌症中发挥致癌基因的作用。MINCR 有潜力作为一种新的临床生物标志物和治疗人类癌症的靶点, 这需要进行进一步的验证。

线粒体参与多种细胞功能, 包括 ATP 的产生、细胞凋亡、钙信号、线粒体自噬和 mtROS 信号传导, 在细胞存活中起着重要作用。在这里, 我们关注线粒体和 mtROS 对肿瘤微环境中癌症和免疫细胞的影响及其与癌症免疫治疗相关。许多研究发现, 线粒体长-活性氧(long-ROS)促进异常细胞增殖、迁移、血管生成、细胞凋亡抵抗和炎症。通过 mtROS 刺激的血管生成、迁移以及炎症细胞因子和 mtDNA/EV 的分泌, 癌细胞与肿瘤微环境中的不同成分相互作用以逃离免疫抑制微环境。

据报道利用两种相反的策略已被尝试调节肿瘤氧化还原, 作为一种预防或治疗癌症的方法。一种方法是通过抗氧化剂减少氧化应激来减少 ROS 的促肿瘤作用。另一种方法是通过增加癌细胞中的活性氧水平来增加癌细胞的死亡。高水平的活性氧诱导细胞损伤甚至细胞死亡。低至中等水平的 ROS 促进细胞增殖、上皮-间质转化、血管生成和炎症。肿瘤微环境中来自癌细胞和各种类型骨髓细胞的 ROS 增加是慢性炎症的特征, 与癌症的发生和进展密切相关。肿瘤细胞、免疫抑制巨噬细胞和树突状细胞利用肿瘤微环境中的 ROS 为肿瘤创造免疫耐受环境, 抑制抗肿瘤免疫治疗。

虽然目前主流的癌症治疗仍是手术、化疗或靶向治疗, 但新的癌症治疗理念是试图使肿瘤处于免疫治疗的 “热” 状态, 并找到癌细胞生存的非癌性成瘾的弱点, 避免转移和复发。目前新兴的调节策略与肿瘤免疫治疗的联合治疗增强了抗肿瘤效果。肿瘤微环境中 ROS 应激的平衡和免疫监视功能将提高免疫治疗根除肿瘤的疗效。ROS 调节剂与免疫疗法的合理结合是一种很有前景的癌症治疗策略。因此迫切需要进一步研究 ROS 调节剂。

在 CIN 的癌细胞中, 细胞内的炎症信号分别由 STAT3 (和 NF- κ B) 和 STAT1 信号介导, 具有促癌和抑癌作

用。重要的是, CIN⁺癌细胞与其免疫微环境之间的相互作用可能为用CIN靶向癌症提供新的机会。为了开发这样的疗法, 首先需要更好地了解这种炎症反应的许多下游效应, 它们的确切时间尺度, 以及它们如何相互作用。因此, 进一步揭示具有CIN的癌细胞如何以及何时触发炎症反应以及具有CIN的癌症如何消除这种免疫反应是关键。另外, 在CIN⁺癌症中, STAT1介导的免疫信号的再激活可能提供一种选择性治疗非整倍体癌症的策略。然而, 在这些疗法进入临床之前, 还需要进一步的进行体内研究和临床试验来证实这些假设。

癌症的发展一直是延长寿命的障碍。尽管在过去十年中有了重大的治疗进展, 一些患者受益于基因治疗和免疫治疗, 但总体生存率保持不变。因此, 有必要针对不同的癌症发现新的临床生物标志物和治疗靶点。癌基因Myc是一个重要的治疗靶点。在这一人群中靶向MINCR可能会在治疗表达MINCR的肿瘤方面取得新的突破。

目前, 鉴于炎症导致肿瘤的发病机制尚不完全明了, 因此, 从基础到临床加强发病机制的研究, 从中寻求更多的治疗靶, 期望在肿瘤的防治中不断出现新的突破。

7 参考文献

- Hibino S, Kawazoe T, Kasahara H, Itoh S, Ishimoto T, Sakata-Yanagimoto M, Taniguchi K. Inflammation-Induced Tumorigenesis and Metastasis. *Int J Mol Sci* 2021; 22:5241 [PMID: 34063828 DOI: 10.3390/ijms22115421]
- Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal-redux. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1-11 [PMID: 25568067 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0209]
- Chen Z, Zhou L, Liu L, Hou Y, Xiong M, Yang Y, Hu J, Chen K. Single-cell RNA sequencing highlights the role of inflammatory cancer-associated fibroblasts in bladder urothelial carcinoma. *Nat Commun* 2020; 11: 5077 [PMID: 33033240 DOI: 10.1038/s41467-020-18916-5]
- Izar B, Tirosch I, Stover EH, Wakiro I, Cuoco MS, Alter I, Rodman C, Leeson R, Su MJ, Shah P, Iwanicki M, Walker SR, Kanodia A, Melms JC, Mei S, Lin JR, Porter CBM, Slyper M, Waldman J, Jerby-Arnon L, Ashenberg O, Brinker TJ, Mills C, Rogava M, Vigneau S, Sorger PK, Garraway LA, Konstantinopoulos PA, Liu JF, Matulonis U, Johnson BE, Rozenblatt-Rosen O, Rotem A, Regev A. A single-cell landscape of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Med* 2020; 26: 1271-1279 [PMID: 32572264 DOI: 10.1038/s41591-020-0926-0]
- Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med* 2018; 23: 50 [PMID: 30340457 DOI: 10.1186/s12199-018-0740-1]
- Zhang YG, Niu JT, Wu HW, Si XL, Zhang SJ, Li DH, Bian TT, Li YF, Yan XK. Actin-Binding Proteins as Potential Biomarkers for Chronic Inflammation-Induced Cancer Diagnosis and Therapy. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2021; 2021: 6692811 [PMID: 34194957 DOI: 10.1155/2021/6692811]
- Anuja K, Roy S, Ghosh C, Gupta P, Bhattacharjee S, Banerjee B. Prolonged inflammatory microenvironment is crucial for pre-neoplastic growth and genome instability: a detailed review. *Inflamm Res* 2017; 66: 119-128 [PMID: 27653961 DOI: 10.1007/s00011-016-0985-3]
- Vallée A, Lecarpentier Y. Crosstalk Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma and the Canonical WNT/ β -Catenin Pathway in Chronic Inflammation and Oxidative Stress During Carcinogenesis. *Front Immunol* 2018; 9: 745 [PMID: 29706964 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00745]
- Vallée A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Curcumin: a therapeutic strategy in cancers by inhibiting the canonical WNT/ β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 323 [PMID: 31331376 DOI: 10.1186/s13046-019-1320-y]
- Sobolewski C, Cerella C, Dicato M, Ghibelli L, Diederich M. The role of cyclooxygenase-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies. *Int J Cell Biol* 2010; 2010: 215158 [PMID: 20339581 DOI: 10.1155/2010/215158]
- Wu Y, Antony S, Meitzler JL, Doroshov JH. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. *Cancer Lett* 2014; 345: 164-173 [PMID: 23988267 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.014]
- Vanevskii VL, Ivaneev MD. [Interhospital transportation of children in critical condition in the Leningrad region]. *Anesteziol Reanimatol* 1989; 60-62 [PMID: 2534263 DOI: 10.1038/nrc3818]
- Masri S, Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. *Nat Med* 2018; 24: 1795-1803 [PMID: 30523327 DOI: 10.1038/s41591-018-0271-8]
- Thomas F, Fisher D, Fort P, Marie JP, Daoust S, Roche B, Grunau C, Cosseau C, Mitta G, Baghdiguian S, Rousset F, Lassus P, Assenat E, Grégoire D, Missé D, Lorz A, Billy F, Vainchenker W, Delhommeau F, Koscielny S, Itzykson R, Tang R, Fava F, Ballesta A, Lepoutre T, Krasinska L, Dulic V, Raynaud P, Blache P, Quittau-Prevostel C, Vignal E, Trauchessec H, Perthame B, Clairambault J, Volpert V, Solary E, Hübner U, Hochberg ME. Applying ecological and evolutionary theory to cancer: a long and winding road. *Evol Appl* 2013; 6: 1-10 [PMID: 23397042 DOI: 10.1111/eva.12021]
- Liu W, Deng Y, Li Z, Chen Y, Zhu X, Tan X, Cao G. Cancer Evo-Dev: A Theory of Inflammation-Induced Oncogenesis. *Front Immunol* 2021; 12: 768098 [PMID: 34880864 DOI: 10.3389/fimmu.2021.768098]
- Deng Y, Du Y, Zhang Q, Han X, Cao G. Human cytidine deaminases facilitate hepatitis B virus evolution and link inflammation and hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 343: 161-171 [PMID: 24120759 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.09.041]
- Siriwardena SU, Chen K, Bhagwat AS. Functions and Malfunctions of Mammalian DNA-Cytosine Deaminases. *Chem Rev* 2016; 116: 12688-12710 [PMID: 27585283 DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00296]
- Liu W, Wu J, Yang F, Ma L, Ni C, Hou X, Wang L, Xu A, Song J, Deng Y, Xian L, Li Z, Wang S, Chen X, Yin J, Han X, Li C, Zhao J, Cao G. Genetic Polymorphisms Predisposing the Interleukin 6-Induced APOBEC3B-UNG Imbalance Increase HCC Risk via Promoting the Generation of APOBEC-Signature HBV Mutations. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5525-5536 [PMID: 31152021 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3083]
- Ding Q, Chang CJ, Xie X, Xia W, Yang JY, Wang SC, Wang Y, Xia J, Chen L, Cai C, Li H, Yen CJ, Kuo HP, Lee DF, Lang J, Huo L, Cheng X, Chen YJ, Li CW, Jeng LB, Hsu JL, Li LY, Tan A, Curley SA, Ellis LM, Dubois RN, Hung MC. APOBEC3G promotes liver metastasis in an orthotopic mouse model of colorectal cancer and predicts human hepatic metastasis. *J Clin Invest* 2011; 121: 4526-4536 [PMID: 21985787 DOI: 10.1172/jci45008]
- Tan X, Zheng S, Liu W, Liu Y, Kang Z, Li Z, Li P, Song J, Hou J, Yang B, Han X, Wang F, Jing C, Cao G. Effect of APOBEC3A functional polymorphism on renal cell carcinoma is influenced by tumor necrosis factor- α and transcriptional repressor ETS1. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 4347-4363 [PMID: 34659891]
- Oh S, Bournique E, Bowen D, Jalili P, Sanchez A, Ward I, Dananberg A, Manjunath L, Tran GP, Semler BL, Maciejowski J, Seldin M, Buisson R. Genotoxic stress and viral infection induce transient expression of APOBEC3A and pro-inflammatory genes through two distinct pathways. *Nat Commun* 2021; 12: 4917

- [PMID: 34389714 DOI: 10.1038/s41467-021-25203-4]
- 22 Deng Y, Li P, Liu W, Pu R, Yang F, Song J, Yin J, Han X, Li C, Zhao J, Wang H, Cao G. The genetic polymorphism down-regulating HLA-DRB1 enhancer activity facilitates HBV persistence, evolution and hepatocarcinogenesis in the Chinese Han population. *J Viral Hepat* 2020; 27: 1150-1161 [PMID: 32568442 DOI: 10.1111/jvh.13353]
 - 23 Li Z, Hou X, Cao G. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV infection? *Emerg Microbes Infect* 2015; 4: e30 [PMID: 26060603 DOI: 10.1038/emi.2015.30]
 - 24 Pan JW, Zabidi MMA, Chong BK, Meng MY, Ng PS, Hasan SN, Sandey B, Bahnu S, Rajadurai P, Yip CH, Rueda OM, Caldas C, Chin SF, Teo SH. Germline APOBEC3B deletion increases somatic hypermutation in Asian breast cancer that is associated with Her2 subtype, PIK3CA mutations and immune activation. *Int J Cancer* 2021; 148: 2489-2501 [PMID: 33423300 DOI: 10.1002/ijc.33463]
 - 25 Chen Z, Wen W, Bao J, Kuhs KL, Cai Q, Long J, Shu XO, Zheng W, Guo X. Integrative genomic analyses of APOBEC-mutational signature, expression and germline deletion of APOBEC3 genes, and immunogenicity in multiple cancer types. *BMC Med Genomics* 2019; 12: 131 [PMID: 31533728 DOI: 10.1186/s12920-019-0579-3]
 - 26 Ben X, Tian D, Liang J, Wu M, Xie F, Zheng J, Chen J, Fei Q, Guo X, Weng X, Liu S, Xie X, Ying Y, Qiao G, Jing C. APOBEC3B deletion polymorphism and lung cancer risk in the southern Chinese population. *Ann Transl Med* 2021; 9: 656 [PMID: 33987354 DOI: 10.21037/atm-21-989]
 - 27 Chen TW, Lee CC, Liu H, Wu CS, Pickering CR, Huang PJ, Wang J, Chang IY, Yeh YM, Chen CD, Li HP, Luo JD, Tan BC, Chan TEH, Hsueh C, Chu LJ, Chen YT, Zhang B, Yang CY, Wu CC, Hsu CW, See LC, Tang P, Yu JS, Liao WC, Chiang WF, Rodriguez H, Myers JN, Chang KP, Chang YS. APOBEC3A is an oral cancer prognostic biomarker in Taiwanese carriers of an APOBEC deletion polymorphism. *Nat Commun* 2017; 8: 465 [PMID: 28878238 DOI: 10.1038/s41467-017-00493-9]
 - 28 Middlebrooks CD, Banday AR, Matsuda K, Udquim KI, Onabajo OO, Paquin A, Figueroa JD, Zhu B, Koutros S, Kubo M, Shuin T, Freedman ND, Kogevinas M, Malats N, Chanock SJ, Garcia-Closas M, Silverman DT, Rothman N, Prokunina-Olsson L. Association of germline variants in the APOBEC3 region with cancer risk and enrichment with APOBEC-signature mutations in tumors. *Nat Genet* 2016; 48: 1330-1338 [PMID: 27643540 DOI: 10.1038/ng.3670]
 - 29 Gansmo LB, Romundstad P, Hveem K, Vatten L, Nik-Zainal S, Lønning PE, Knappskog S. APOBEC3A/B deletion polymorphism and cancer risk. *Carcinogenesis* 2018; 39: 118-124 [PMID: 29140415 DOI: 10.1093/carcin/bgx131]
 - 30 Fane M, Weeraratna AT. How the ageing microenvironment influences tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2020; 20: 89-106 [PMID: 31836838 DOI: 10.1038/s41568-019-0222-9]
 - 31 Webster MR, Xu M, Kinzler KA, Kaur A, Appleton J, O'Connell MP, Marchbank K, Valiga A, Dang VM, Perego M, Zhang G, Slipicevic A, Keeney F, Lehrmann E, Wood W 3rd, Becker KG, Kossenkova AV, Frederick DT, Flaherty KT, Xu X, Herlyn M, Murphy ME, Weeraratna AT. Wnt5A promotes an adaptive, senescent-like stress response, while continuing to drive invasion in melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28: 184-195 [PMID: 25407936 DOI: 10.1111/pcmr.12330]
 - 32 Powers AA, Jones KE, Eisenberg SH, Rigatti LH, Ryan JP, Luketich JD, Lotze MT, LaRue AC, Dhupar R, Soloff AC. Experimental respiratory exposure to putative Gulf War toxins promotes persistent alveolar macrophage recruitment and pulmonary inflammation. *Life Sci* 2021; 282: 119839 [PMID: 34293400 DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119839]
 - 33 Ferriere A, Santa P, Garreau A, Bandopadhyay P, Blanco P, Ganguly D, Sisirak V. Self-Nucleic Acid Sensing: A Novel Crucial Pathway Involved in Obesity-Mediated Metaflammation and Metabolic Syndrome. *Front Immunol* 2020; 11: 624256 [PMID: 33574823 DOI: 10.3389/fimmu.2020.624256]
 - 34 Iyengar NM, Zhou XK, Mendieta H, Giri DD, El-Hely O, Winston L, Falcone DJ, Wang H, Meng L, Landa J, Pollak M, Kirstein L, Morrow M, Dannenberg AJ. Effects of Adiposity and Exercise on Breast Tissue and Systemic Metabo-Inflammatory Factors in Women at High Risk or Diagnosed with Breast Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021; 14: 541-550 [PMID: 33648942 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0507]
 - 35 Ke J, Lin T, Liu X, Wu K, Ruan X, Ding Y, Liu W, Qiu H, Tan X, Wang X, Chen X, Li Z, Cao G. Glucose Intolerance and Cancer Risk: A Community-Based Prospective Cohort Study in Shanghai, China. *Front Oncol* 2021; 11: 726672 [PMID: 34527591 DOI: 10.3389/fonc.2021.726672]
 - 36 Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol* 2021; 15: 790-800 [PMID: 32741068 DOI: 10.1002/1878-0261.12772]
 - 37 Rossi JF, Lu ZY, Massart C, Levon K. Dynamic Immune/Inflammation Precision Medicine: The Good and the Bad Inflammation in Infection and Cancer. *Front Immunol* 2021; 12: 595722 [PMID: 33708198 DOI: 10.3389/fimmu.2021.595722]
 - 38 Verschoor CP, Johnstone J, Millar J, Dorrington MG, Habibagahi M, Lelic A, Loeb M, Bramson JL, Bowdish DM. Blood CD33(+)/HLA-DR(-) myeloid-derived suppressor cells are increased with age and a history of cancer. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 633-637 [PMID: 23341539 DOI: 10.1189/jlb.0912461]
 - 39 Degtyareva NP, Saini N, Sterling JF, Placentra VC, Klimczak LJ, Gordenin DA, Doetsch PW. Mutational signatures of redox stress in yeast single-strand DNA and of aging in human mitochondrial DNA share a common feature. *PLoS Biol* 2019; 17: e3000263 [PMID: 31067233 DOI: 10.1371/journal.pbio.3000263]
 - 40 Wakae K, Kondo S, Pham HT, Wakisaka N, Que L, Li Y, Zheng X, Fukano K, Kitamura K, Watashi K, Aizaki H, Ueno T, Moriyama-Kita M, Ishikawa K, Nakanishi Y, Endo K, Muramatsu M, Yoshizaki T. EBV-LMP1 induces APOBEC3s and mitochondrial DNA hypermutation in nasopharyngeal cancer. *Cancer Med* 2020; 9: 7663-7671 [PMID: 32815637 DOI: 10.1002/cam4.3357]
 - 41 Wang S, Zhang J, Jiao W, Li J, Xun X, Sun Y, Guo X, Huan P, Dong B, Zhang L, Hu X, Sun X, Wang J, Zhao C, Wang Y, Wang D, Huang X, Wang R, Lv J, Li Y, Zhang Z, Liu B, Lu W, Hui Y, Liang J, Zhou Z, Hou R, Li X, Liu Y, Li H, Ning X, Lin Y, Zhao L, Xing Q, Dou J, Li Y, Mao J, Guo H, Dou H, Li T, Mu C, Jiang W, Fu Q, Fu X, Miao Y, Liu J, Yu Q, Li R, Liao H, Li X, Kong Y, Jiang Z, Chourrout D, Li R, Bao Z. Scallop genome provides insights into evolution of bilaterian karyotype and development. *Nat Ecol Evol* 2017; 1: 120 [PMID: 28812685 DOI: 10.1038/s41559-017-0120]
 - 42 Kumar R, DiMenna L, Schrodde N, Liu TC, Franck P, Muñoz-Descalzo S, Hadjantonakis AK, Zarrin AA, Chaudhuri J, Elemento O, Evans T. AID stabilizes stem-cell phenotype by removing epigenetic memory of pluripotency genes. *Nature* 2013; 500: 89-92 [PMID: 23803762 DOI: 10.1038/nature12299]
 - 43 Rogozin IB, Lada AG, Goncarencu A, Green MR, De S, Nudelman G, Panchenko AR, Koonin EV, Pavlov YI. Activation induced deaminase mutational signature overlaps with CpG methylation sites in follicular lymphoma and other cancers. *Sci Rep* 2016; 6: 38133 [PMID: 27924834 DOI: 10.1038/srep38133]
 - 44 Marín-Hernández Á, Gallardo-Pérez JC, Hernández-Reséndiz I, Del Mazo-Monsalvo I, Robledo-Cadena DX, Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S. Hypoglycemia Enhances Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasiveness, and Restrains the Warburg Phenotype, in Hypoxic HeLa Cell Cultures and Microspheroids. *J Cell Physiol* 2017; 232: 1346-1359 [PMID: 27661776 DOI: 10.1002/jcp.25617]

- 45 Yin C, Li DY, Guo X, Cao HY, Chen YB, Zhou F, Ge NJ, Liu Y, Guo SS, Zhao Z, Yang HS, Xing JL. NGS-based profiling reveals a critical contributing role of somatic D-loop mtDNA mutations in HBV-related hepatocarcinogenesis. *Ann Oncol* 2019; 30: 953-962 [PMID: 30887045 DOI: 10.1093/annonc/mdz105]
- 46 Lamkin DM, Garland T Jr. Translating Preclinical Research for Exercise Oncology: Take It to the VO(2max). *Front Oncol* 2020; 10: 575657 [PMID: 33123481 DOI: 10.3389/fonc.2020.575657]
- 47 Sellami M, Gasmi M, Denham J, Hayes LD, Stratton D, Padulo J, Bragazzi N. Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in the Elderly Aged: Can Physical Activity Counteract the Effects of Aging? *Front Immunol* 2018; 9: 2187 [PMID: 30364079 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02187]
- 48 Hadanny A, Daniel-Kotovsky M, Suzin G, Boussi-Gross R, Catalogna M, Dagan K, Hachmo Y, Abu Hamed R, Sasson E, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenya K, Friedman M, Tal S, Zemel Y, Bechor Y, Efrati S. Cognitive enhancement of healthy older adults using hyperbaric oxygen: a randomized controlled trial. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 13740-13761 [PMID: 32589613 DOI: 10.18632/aging.103571]
- 49 Bian S, Hou Y, Zhou X, Li X, Yong J, Wang Y, Wang W, Yan J, Hu B, Guo H, Wang J, Gao S, Mao Y, Dong J, Zhu P, Xiu D, Yan L, Wen L, Qiao J, Tang F, Fu W. Single-cell multiomics sequencing and analyses of human colorectal cancer. *Science* 2018; 362: 1060-1063 [PMID: 30498128 DOI: 10.1126/science.aao3791]
- 50 Chatila WK, Walch H, Hechtman JF, Moyer SM, Sgambati V, Faleck DM, Srivastava A, Tang L, Benhamida J, Ismailgeci D, Campos C, Wu F, Chang Q, Vakiani E, de Stanchina E, Weiser MR, Widmar M, Yantiss RK, Shah MA, Bass AJ, Stadler ZK, Katz LH, Mellinghoff IK, Sethi NS, Schultz N, Ganesh K, Kelsen D, Yaeger R. Integrated clinical and genomic analysis identifies driver events and molecular evolution of colitis-associated cancers. *Nat Commun* 2023; 14: 110 [PMID: 36611031 DOI: 10.1038/s41467-022-35592-9]
- 51 Li R, Zhou R, Wang H, Li W, Pan M, Yao X, Zhan W, Yang S, Xu L, Ding Y, Zhao L. Gut microbiota-stimulated cathepsin K secretion mediates TLR4-dependent M2 macrophage polarization and promotes tumor metastasis in colorectal cancer. *Cell Death Differ* 2019; 26: 2447-2463 [PMID: 30850734 DOI: 10.1038/s41418-019-0312-y]
- 52 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidéle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragon L, Jacquellot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]
- 53 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 54 Xing L, Zhang Y, Li S, Tong M, Bi K, Zhang Q, Li Q. A Dual Coverage Monitoring of the Bile Acids Profile in the Liver-Gut Axis throughout the Whole Inflammation-Cancer Transformation Progressive: Reveal Hepatocellular Carcinoma Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 36901689 DOI: 10.3390/ijms24054258]
- 55 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
- 56 Wang K, Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res* 2015; 128: 173-196 [PMID: 26216633 DOI: 10.1016/bs.acr.2015.04.014]
- 57 Kwak T, Wang F, Deng H, Condamine T, Kumar V, Perego M, Kossenkova A, Montaner LJ, Xu X, Xu W, Zheng C, Schuchter LM, Amaravadi RK, Mitchell TC, Karakousis GC, Mulligan C, Nam B, Masters G, Hockstein N, Bennett J, Nefedova Y, Gabrilovich DI. Distinct Populations of Immune-Suppressive Macrophages Differentiate from Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cancer. *Cell Rep* 2020; 33: 108571 [PMID: 33378668 DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108571]
- 58 Hamarshah S, Groß O, Brummer T, Zeiser R. Immune modulatory effects of oncogenic KRAS in cancer. *Nat Commun* 2020; 11: 5439 [PMID: 33116132 DOI: 10.1038/s41467-020-19288-6]
- 59 Wellenstein MD, Coffelt SB, Duits DEM, van Miltenburg MH, Slagter M, de Rink I, Henneman L, Kas SM, Prekovic S, Hau CS, Vrijland K, Drenth AP, de Korte-Grimmerink R, Schut E, van der Heijden I, Zwart W, Wessels LFA, Schumacher TN, Jonkers J, de Visser KE. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. *Nature* 2019; 572: 538-542 [PMID: 31367040 DOI: 10.1038/s41586-019-1450-6]
- 60 Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene* 2016; 35: 5931-5941 [PMID: 27086930 DOI: 10.1038/ncr.2016.104]
- 61 Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovinsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012; 491: 254-258 [PMID: 23034650 DOI: 10.1038/nature11465]
- 62 Gartung A, Yang J, Sukhatme VP, Bielenberg DR, Fernandes D, Chang J, Schmidt BA, Hwang SH, Zurakowski D, Huang S, Kieran MW, Hammock BD, Panigrahy D. Suppression of chemotherapy-induced cytokine/lipid mediator surge and ovarian cancer by a dual COX-2/sEH inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 1698-1703 [PMID: 30647111 DOI: 10.1073/pnas.1803999116]
- 63 Green DR. Ghostly metabolic messages from dying cells. *Nature* 2020; 580: 36-37 [PMID: 32203357 DOI: 10.1038/d41586-020-00641-0]
- 64 Kuo CL, Ponneri Babuharisankar A, Lin YC, Lien HW, Lo YK, Chou HY, Tangeda V, Cheng LC, Cheng AN, Lee AY. Mitochondrial oxidative stress in the tumor microenvironment and cancer immunoescape: foe or friend? *J Biomed Sci* 2022; 29: 74 [PMID: 36154922 DOI: 10.1186/s12929-22-00859-2]
- 65 Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022; 12: 31-46 [PMID: 35022204 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059]
- 66 Voos W, Pollecker K. The Mitochondrial Lon Protease: Novel Functions off the Beaten Track? *Biomolecules* 2020; 10 [PMID: 32046155 DOI: 10.3390/biom10020253]
- 67 Naresh NU, Haynes CM. Signaling and Regulation of the Mitochondrial Unfolded Protein Response. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2019; 11 [PMID: 30617048 DOI: 10.1101/cshperspect.a033944]
- 68 Deng P, Haynes CM. Mitochondrial dysfunction in cancer: Potential roles of ATF5 and the mitochondrial UPR. *Semin Cancer Biol* 2017; 47: 43-49 [PMID: 28499833 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.05.002]
- 69 Kim W, Ryu J, Kim JE. CCAR2/DBC1 and Hsp60 Positively Regulate Expression of Survivin in Neuroblastoma Cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30609639 DOI: 10.3390/ijms20010131]
- 70 Li J, Agarwal E, Bertolini I, Seo JH, Caino MC, Ghosh JC, Kossenkova AV, Liu Q, Tang HY, Goldman AR, Languino LR, Speicher DW, Altieri DC. The mitophagy effector FUNDC1 controls mitochondrial reprogramming and cellular plasticity in cancer cells. *Sci Signal* 2020; 13 [PMID: 32723812 DOI: 10.1126/scisignal.aaz8240]

- 71 Bota DA, Ngo JK, Davies KJ. Downregulation of the human Lon protease impairs mitochondrial structure and function and causes cell death. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 665-677 [PMID: 15683722 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.017]
- 72 Gibellini L, Pinti M, Bartolomeo R, De Biasi S, Cormio A, Musicco C, Carnevale G, Pecorini S, Nasi M, De Pol A, Cossarizza A. Inhibition of Lon protease by triterpenoids alters mitochondria and is associated to cell death in human cancer cells. *Oncotarget* 2015; 6: 25466-25483 [PMID: 26314956 DOI: 10.18632/oncotarget.4510]
- 73 Kuo CL, Chou HY, Chiu YC, Cheng AN, Fan CC, Chang YN, Chen CH, Jiang SS, Chen NJ, Lee AY. Mitochondrial oxidative stress by Lon-PYCR1 maintains an immunosuppressive tumor microenvironment that promotes cancer progression and metastasis. *Cancer Lett* 2020; 474: 138-150 [PMID: 31987921 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.01.019]
- 74 Sung YJ, Kao TY, Kuo CL, Fan CC, Cheng AN, Fang WC, Chou HY, Lo YK, Chen CH, Jiang SS, Chang IS, Hsu CH, Lee JC, Lee AY. Mitochondrial Lon sequesters and stabilizes p53 in the matrix to restrain apoptosis under oxidative stress via its chaperone activity. *Cell Death Dis* 2018; 9: 697 [PMID: 29899330 DOI: 10.1038/s41419-018-0730-7]
- 75 Wang H, Liu C, Zhao Y, Zhang W, Xu K, Li D, Zhou Y, Li H, Xiao G, Lu B, Gao G. Inhibition of LONP1 protects against erastin-induced ferroptosis in Pancreatic ductal adenocarcinoma PANC1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 522: 1063-1068 [PMID: 31822343 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.187]
- 76 Tangeda V, Lo YK, Babuharisankar AP, Chou HY, Kuo CL, Kao YH, Lee AY, Chang JY. Lon upregulation contributes to cisplatin resistance by triggering NCLX-mediated mitochondrial Ca(2+) release in cancer cells. *Cell Death Dis* 2022; 13: 241 [PMID: 35296653 DOI: 10.1038/s41419-022-04668-1]
- 77 Gibellini L, Losi L, De Biasi S, Nasi M, Lo Tartaro D, Pecorini S, Patergnani S, Pinton P, De Gaetano A, Carnevale G, Pisciotto A, Mariani F, Roncucci L, Iannone A, Cossarizza A, Pinti M. LonP1 Differently Modulates Mitochondrial Function and Bioenergetics of Primary Versus Metastatic Colon Cancer Cells. *Front Oncol* 2018; 8: 254 [PMID: 30038898 DOI: 10.3389/fonc.2018.00254]
- 78 Chang TP, Poltoratsky V, Vancurova I. Bortezomib inhibits expression of TGF- β 1, IL-10, and CXCR4, resulting in decreased survival and migration of cutaneous T cell lymphoma cells. *J Immunol* 2015; 194: 2942-2953 [PMID: 25681335 DOI: 10.4049/jimmunol.1402610]
- 79 Ishikawa F, Kaneko E, Sugimoto T, Ishijima T, Wakamatsu M, Yuasa A, Sampei R, Mori K, Nose K, Shibamura M. A mitochondrial thioredoxin-sensitive mechanism regulates TGF- β -mediated gene expression associated with epithelial-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 821-827 [PMID: 24342608 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.050]
- 80 Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, Yamazaki T, Galluzzi L. Mitochondrial control of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2023; 23: 159-173 [PMID: 35879417 DOI: 10.1038/s41577-022-00760-x]
- 81 Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity* 2015; 42: 406-417 [PMID: 25786173 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.002]
- 82 Lee YG, Kim HW, Nam Y, Shin KJ, Lee YJ, Park DH, Rhee HW, Seo JK, Chae YC. LONP1 and ClpP cooperatively regulate mitochondrial proteostasis for cancer cell survival. *Oncogenesis* 2021; 10: 18 [PMID: 33637676 DOI: 10.1038/s41389-021-00306-1]
- 83 Cheng AN, Cheng LC, Kuo CL, Lo YK, Chou HY, Chen CH, Wang YH, Chuang TH, Cheng SJ, Lee AY. Mitochondrial Lon-induced mtDNA leakage contributes to PD-L1-mediated immunoescape via STING-IFN signaling and extracellular vesicles. *J Immunother Cancer* 2020; 8 [PMID: 33268351 DOI: 10.1136/jitc-2020-001372]
- 84 Wang J, Huang J, Wang L, Chen C, Yang D, Jin M, Bai C, Song Y. Urban particulate matter triggers lung inflammation via the ROS-MAPK-NF- κ B signaling pathway. *J Thorac Dis* 2017; 9: 4398-4412 [PMID: 29268509 DOI: 10.21037/jtd.2017.09.135]
- 85 Lu H, Chen I, Shimoda LA, Park Y, Zhang C, Tran L, Zhang H, Semenza GL. Chemotherapy-Induced Ca(2+) Release Stimulates Breast Cancer Stem Cell Enrichment. *Cell Rep* 2017; 18: 1946-1957 [PMID: 28228260 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.001]
- 86 Rhyu DY, Yang Y, Ha H, Lee GT, Song JS, Uh ST, Lee HB.. Role of reactive oxygen species in TGF-beta1-induced mitogen-activated protein kinase activation and epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 667-675 [PMID: 15677311 DOI: 10.1681/ASN.2004050425]
- 87 Bailly C. Regulation of PD-L1 expression on cancer cells with ROS-modulating drugs. *Life Sci* 2020; 246: 117403 [PMID: 32035131 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117403]
- 88 Shima T, Shimoda M, Shigenobu T, Ohtsuka T, Nishimura T, Emoto K, Hayashi Y, Iwasaki T, Abe T, Asamura H, Kanai Y. Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in tumor programmed death-ligand 1 expression in early lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2020; 111: 727-738 [PMID: 31821665 DOI: 10.1111/cas.14272]
- 89 Maj T, Wang W, Crespo J, Zhang H, Wang W, Wei S, Zhao L, Vatan L, Shao I, Szeliga W, Lyssiotis C, Liu JR, Kryczek I, Zou W. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor. *Nat Immunol* 2017; 18: 1332-1341 [PMID: 29083399 DOI: 10.1038/ni.3868]
- 90 Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci* 2016; 41: 211-218 [PMID: 26778478 DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.001]
- 91 van Gisbergen MW, Offermans K, Voets AM, Lieuwes NG, Biemans R, Hoffmann RF, Dubois LJ, Lambin P. Mitochondrial Dysfunction Inhibits Hypoxia-Induced HIF-1 α Stabilization and Expression of Its Downstream Targets. *Front Oncol* 2020; 10: 770 [PMID: 32509579 DOI: 10.3389/fonc.2020.00770]
- 92 Hernansanz-Agustín P, Choya-Foces C, Carregal-Romero S, Ramos E, Oliva T, Villa-Piña T, Moreno L, Izquierdo-Álvarez A, Cabrera-García JD, Cortés A, Lechuga-Vieco AV, Jardiya P, Navarro E, Parada E, Palomino-Antolín A, Tello D, Acín-Pérez R, Rodríguez-Aguilera JC, Navas P, Cogolludo Á, López-Montero I, Martínez-Del-Pozo Á, Egea J, López MG, Elrod JW, Ruiz-Cabello J, Bogdanova A, Enríquez JA, Martínez-Ruiz A. Na(+) controls hypoxic signalling by the mitochondrial respiratory chain. *Nature* 2020; 586: 287-291 [PMID: 32728214 DOI: 10.1038/s41586-020-2551-y]
- 93 Wang C, Dai X, Wu S, Xu W, Song P, Huang K. FUNDC1-dependent mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes are involved in angiogenesis and neoangiogenesis. *Nat Commun* 2021; 12: 2616 [PMID: 33972548 DOI: 10.1038/s41467-021-22771-3]
- 94 Park JE, Dutta B, Tse SW, Gupta N, Tan CF, Low JK, Yeoh KW, Kon OL, Tam JP, Sze SK. Hypoxia-induced tumor exosomes promote M2-like macrophage polarization of infiltrating myeloid cells and microRNA-mediated metabolic shift. *Oncogene* 2019; 38: 5158-5173 [PMID: 30872795 DOI: 10.1038/s41388-019-0782-x]
- 95 Augustin RC, Delgoffe GM, Najjar YG. Characteristics of the Tumor Microenvironment That Influence Immune Cell Functions: Hypoxia, Oxidative Stress, Metabolic Alterations. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 33348579 DOI: 10.3390/cancers12123802]
- 96 Ou L, Zhang A, Cheng Y, Chen Y. The cGAS-STING Pathway: A Promising Immunotherapy Target. *Front Immunol* 2021; 12: 795048 [PMID: 34956229 DOI: 10.3389/fimmu.2021.795048]
- 97 Bao D, Zhao J, Zhou X, Yang Q, Chen Y, Zhu J, Yuan P, Yang J, Qin T, Wan S, Xing J. Mitochondrial fission-induced mtDNA stress promotes tumor-associated macrophage infiltration and HCC progression. *Oncogene* 2019; 38: 5007-5020 [PMID: 30894684]

- DOI: 10.1038/s41388-019-0772-z]
- 98 Li Y, Chen H, Yang Q, Wan L, Zhao J, Wu Y, Wang J, Yang Y, Niu M, Liu H, Liu J, Yang H, Wan S, Wang Y, Bao D. Increased Drp1 promotes autophagy and ESCC progression by mtDNA stress mediated cGAS-STING pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2022; 41: 76 [PMID: 35209954 DOI: 10.1186/s13046-022-02262-z]
 - 99 Hu M, Zhou M, Bao X, Pan D, Jiao M, Liu X, Li F, Li CY. ATM inhibition enhances cancer immunotherapy by promoting mtDNA leakage and cGAS/STING activation. *J Clin Invest* 2021; 131 [PMID: 33290271 DOI: 10.1172/JCI139333]
 - 100 Maimela NR, Liu S, Zhang Y. Fates of CD8+ T cells in Tumor Microenvironment. *Comput Struct Biotechnol J* 2019; 17: 1-13 [PMID: 30581539 DOI: 10.1016/j.csbj.2018.11.004]
 - 101 Horibe S, Ishikawa K, Nakada K, Wake M, Takeda N, Tanaka T, Kawauchi S, Sasaki N, Rikitake Y. Mitochondrial DNA mutations are involved in the acquisition of cisplatin resistance in human lung cancer A549 cells. *Oncol Rep* 2022; 47 [PMID: 34935060 DOI: 10.3892/or.2021.8243]
 - 102 Theodoraki MN, Yerneni SS, Hoffmann TK, Gooding WE, Whiteside TL. Clinical Significance of PD-L1(+) Exosomes in Plasma of Head and Neck Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 896-905 [PMID: 29233903 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664]
 - 103 Chao C, Tang R, Zhao J, Di D, Qian Y, Wang B. Oncogenic roles and related mechanisms of the long non-coding RNA MINCR in human cancers. *Front Cell Dev Biol* 2023; 11: 1087337 [PMID: 37215074 DOI: 10.3389/fcell.2023.1087337]
 - 104 Hu X, Li F, He J, Yang J, Jiang Y, Jiang M, Wei D, Chang L, Hejtmancik JF, Hou L, Ma X. LncRNA NEAT1 Recruits SFPQ to Regulate MITF Splicing and Control RPE Cell Proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62: 18 [PMID: 34787639 DOI: 10.1167/iovs.62.14.18]
 - 105 Yu Y, Chang Z, Han C, Zhuang L, Zhou C, Qi X, Peng Z. Long non-coding RNA MINCR aggravates colon cancer via regulating miR-708-5p-mediated Wnt/ β -catenin pathway. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110292 [PMID: 32535381 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110292]
 - 106 Thng DKH, Toh TB, Chow EK. Capitalizing on Synthetic Lethality of MYC to Treat Cancer in the Digital Age. *Trends Pharmacol Sci* 2021; 42: 166-182 [PMID: 33422376 DOI: 10.1016/j.tips.2020.11.014]
 - 107 Chen S, Gu T, Lu Z, Qiu L, Xiao G, Zhu X, Li F, Yu H, Li G, Liu H. Roles of MYC-targeting long non-coding RNA MINCR in cell cycle regulation and apoptosis in non-small cell lung Cancer. *Respir Res* 2019; 20: 202 [PMID: 31481083 DOI: 10.1186/s12931-019-1174-z]
 - 108 Wang J, Ding M, Zhu H, Cao Y, Zhao W. Up-regulation of long noncoding RNA MINCR promotes non-small cell of lung cancer growth by negatively regulating miR-126/SLC7A5 axis. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 508: 780-784 [PMID: 30528230 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.11.162]
 - 109 Li H, Yuan R, Wang H, Li C, Wei J. LncRNA MINCR promotes the development of liver cancer by regulating microRNA-107/ β -catenin. *J BUON* 2020; 25: 972-980 [PMID: 32521894]
 - 110 Bai S, Li Y, Wang Y, Zhou G, Liu C, Xiong W, Chen J. Long non-coding RNA MINCR regulates the growth and metastasis of human osteosarcoma cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Acta Biochim Pol* 2022; 69: 551-557 [PMID: 35767742 DOI: 10.18388/abp.2020_5804]
 - 111 Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Li W, Rao X, Liu Y, Zhao L, Pu J, Gui S, Yang D, Fang L, Xie P. Integrative Analysis of Long Non-coding RNAs, Messenger RNAs, and MicroRNAs Indicates the Neurodevelopmental Dysfunction in the Hippocampus of Gut Microbiota-Dysbiosis Mice. *Front Mol Neurosci* 2021; 14: 745437 [PMID: 35087377 DOI: 10.3389/fnmol.2021.745437]
 - 112 Ballantyne MD, McDonald RA, Baker AH. lncRNA/MicroRNA interactions in the vasculature. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99: 494-501 [PMID: 26910520 DOI: 10.1002/cpt.355]
 - 113 Jahangiri L, Pucci P, Ishola T, Trigg RM, Williams JA, Pereira J, Cavanagh ML, Turner SD, Gkoutos GV, Tsaprouni L. The Contribution of Autophagy and LncRNAs to MYC-Driven Gene Regulatory Networks in Cancers. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34445233 DOI: 10.3390/ijms22168527]
 - 114 Hiremath IS, Goel A, Warrier S, Kumar AP, Sethi G, Garg M. The multidimensional role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in human malignancies. *J Cell Physiol* 2022; 237: 199-238 [PMID: 34431086 DOI: 10.1002/jcp.30561]
 - 115 Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, Zhou Z, Shu G, Yin G. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 3 [PMID: 34980884 DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6]
 - 116 Lyu Q, Jin L, Yang X, Zhang F. LncRNA MINCR activates Wnt/ β -catenin signals to promote cell proliferation and migration in oral squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 924-930 [PMID: 30777615 DOI: 10.1016/j.prp.2019.01.041]
 - 117 van den Brink A, Suárez Peredo Rodríguez MF, Foijer F. Chromosomal instability and inflammation: a catch-22 for cancer cells. *Chromosome Res* 2023; 31: 19 [PMID: 37561163 DOI: 10.1007/s10577-023-09730-y]
 - 118 Li J, Duran MA, Dhanota N, Chatila WK, Bettigole SE, Kwon J, Sriram RK, Humphries MP, Salto-Tellez M, James JA, Hanna MG, Melms JC, Vallabhaneni S, Litchfield K, Usaite I, Biswas D, Bareja R, Li HW, Martin ML, Dorsaint P, Cavallo JA, Li P, Pauli C, Gottesdiener L, DiPardo BJ, Hollmann TJ, Merghoub T, Wen HY, Reis-Filho JS, Riaz N, Su SM, Kalbasi A, Vasan N, Powell SN, Wolchok JD, Elemento O, Swanton C, Shoushtari AN, Parkes EE, Izar B, Bakhoun SF. Metastasis and Immune Evasion from Extracellular cGAMP Hydrolysis. *Cancer Discov* 2021; 11: 1212-1227 [PMID: 33372007 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0387]
 - 119 Ippolito MR, Martis V, Martin S, Tijhuis AE, Hong C, Wardenaar R, Dumont M, Zerbib J, Spierings DCJ, Fachinetti D, Ben-David U, Foijer F, Santaguida S. Gene copy-number changes and chromosomal instability induced by aneuploidy confer resistance to chemotherapy. *Dev Cell* 2021; 56: 2440-2454.e6 [PMID: 34352223 DOI: 10.1016/j.devcel.2021.07.006]
 - 120 Zhou L, Jilderda LJ, Foijer F. Exploiting aneuploidy-imposed stresses and coping mechanisms to battle cancer. *Open Biol* 2020; 10: 200148 [PMID: 32873156 DOI: 10.1098/RSOB.200148]
 - 121 Beernaert B, Parkes EE. cGAS-STING signalling in cancer: striking a balance with chromosomal instability. *Biochem Soc Trans* 2023; 51: 539-555 [PMID: 36876871 DOI: 10.1042/BSI20220838]
 - 122 Wang RW, Viganò S, Ben-David U, Amon A, Santaguida S. Aneuploid senescent cells activate NF- κ B to promote their immune clearance by NK cells. *EMBO Rep* 2021; 22: e52032 [PMID: 34105235 DOI: 10.15252/EMBR.202052032]
 - 123 Cheon H, Wang Y, Wightman SM, Jackson MW, Stark GR. How cancer cells make and respond to interferon-I. *Trends Cancer* 2023; 9: 83-92 [PMID: 36216730 DOI: 10.1016/j.trecan.2022.09.003]
 - 124 Hong C, Schubert M, Tijhuis AE, Requesens M, Roorda M, van den Brink A, Ruiz LA, Bakker PL, van der Sluis T, Pieters W, Chen M, Wardenaar R, van der Vegt B, Spierings DCJ, de Bruyn M, van Vugt MATM, Foijer F. cGAS-STING drives the IL-6-dependent survival of chromosomally unstable cancers. *Nature* 2022; 607: 366-373 [PMID: 35705809 DOI: 10.1038/s41586-022-04847-2]
 - 125 Tolomeo M, Cascio A. The Multifaced Role of STAT3 in Cancer and Its Implication for Anticancer Therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33435349 DOI: 10.3390/IJMS22020603]
 - 126 Vasiyani H, Mane M, Rana K, Shinde A, Roy M, Singh J, Gohel D, Currim F, Srivastava R, Singh R. DNA damage induces STING mediated IL-6-STAT3 survival pathway in triple-negative breast cancer cells and decreased survival of breast cancer patients. *Apoptosis* 2022; 27: 961-978 [PMID: 36018392 DOI: 10.1007/S10495-

- 022-01763-8/FIGURES/6]
- 127 Zhang JM, Genois MM, Ouyang J, Lan L, Zou L. Alternative lengthening of telomeres is a self-perpetuating process in ALT-associated PML bodies. *Mol Cell* 2021; 81: 1027-1042.e4 [PMID: 33453166 DOI: 10.1016/j.molcel.2020.12.030]
- 128 Suter MA, Tan NY, Thiam CH, Khatoo M, MacAry PA, Angeli V, Gasser S, Zhang YL. cGAS-STING cytosolic DNA sensing pathway is suppressed by JAK2-STAT3 in tumor cells. *Sci Rep* 2021; 11: 7243 [PMID: 33790360 DOI: 10.1038/s41598-021-86644-x]
- 129 Santaguida S, Richardson A, Iyer DR, M'Saad O, Zasadil L, Knouse KA, Wong YL, Rhind N, Desai A, Amon A. Chromosome Mis-segregation Generates Cell-Cycle-Arrested Cells with Complex Karyotypes that Are Eliminated by the Immune System. *Dev Cell* 2017; 41: 638-651.e5 [PMID: 28633018 DOI: 10.1016/j.devcel.2017.05.022]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 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, 修改并最终审核复核稿; (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、补充或删节时, 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, 须经得《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.



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

