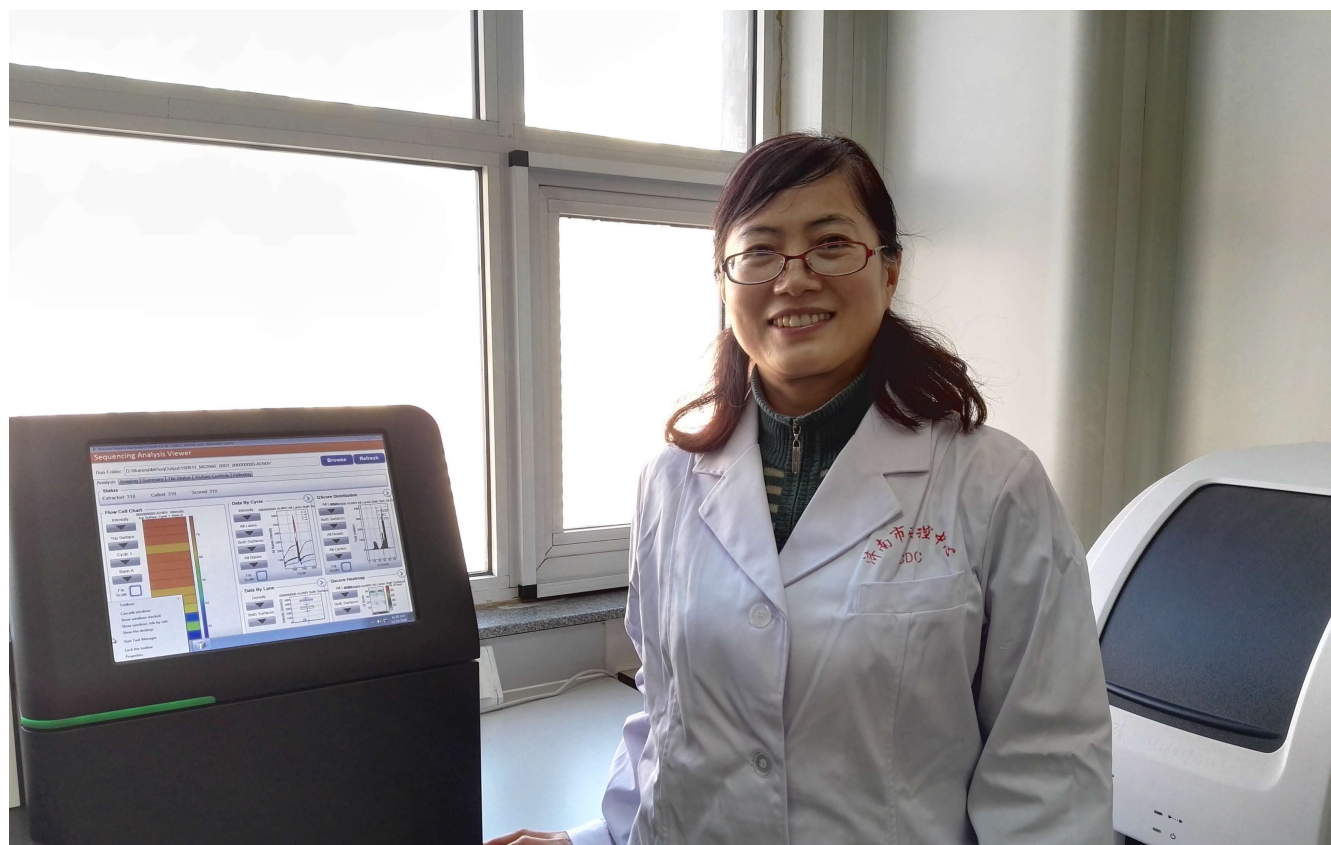


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 12 月 28 日 第 26 卷 第 36 期 (Volume 26 Number 36)



36 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

2083 肝窦阻塞综合征的影像学表现

徐婷, 杨小倩, 宋宇虎

2088 抑癌基因甲基化与结直肠癌风险因素的研究进展

邓伟, 芦永福

临床研究

2096 胃食管反流病患者食管动力及酸暴露特点分析

张亚军, 黎永军, 李桂芹, 马潇潇, 李玥

2102 大肠侧向发育型肿瘤的临床特征及内镜下手术治疗效果观察

张艳, 张伟, 张莹

文献综述

2109 肝细胞癌的鞘脂组学研究进展

蒋莹莹, 郑素军

2115 血清胃蛋白酶原对胃部疾病的诊断价值

甘建, 程荣贵, 王韶峰

临床实践

2120 中西医结合治疗在脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎患者中的应用效果观察

朱微微, 姚憬, 池美华, 王忠建

2127 3DSTI评估胃癌患者经蒽环类药物化疗后左心室功能变化的临床应用

张玮, 黄敬垣, 李浩

消 息

- 2087 《世界华人消化杂志》栏目设置
2101 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2114 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2126 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2132 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王春荣, 副主任技师, 1998年山东农业大学硕士研究生毕业后进入济南市疾病预防控制中心工作, 2004年考入山东大学攻读博士研究生, 2008年毕业获博士学位. 2008年9月任济南市疾病预防控制中心病毒性肝炎检验所副所长, 主要从事分子病毒学研究. 主研课题3项, 参研课题6项, 其中1项获济南市科技进步二等奖. 此外, 发表SCI论文6篇, 国内核心期刊论文30余篇. 目前, 兼任山东大学硕士学位研究生合作导师、山东省食品科学技术学会理事.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 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 2018-12-28

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
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@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<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: 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. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》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90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 36 Dec 28, 2018

EDITORIAL

- 2083 Imaging manifestations of hepatic sinusoidal obstruction syndrome

Xu T, Yang XQ, Song YH

- 2088 Methylation of tumor suppressor genes and risk factors of colorectal cancer

Deng W, Lu YF

CLINICAL RESEARCH

- 2096 Characteristics of esophageal motility and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease

Zhang YJ, Li YJ, Li GQ, Ma XX, Li Y

- 2102 Laterally spreading tumors: Clinical features and curative effects of endoscopic surgery

Zhang Y, Zhang W, Zhang Y

REVIEW

- 2109 Progress in research of sphingolipids in hepatocellular carcinoma

Jiang YY, Zheng SJ

- 2115 Diagnostic value of serum pepsinogen in gastric diseases

Gan J, Cheng RG, Wang SF

CLINICAL PRACTICE

- 2120 Therapeutic effect of combined traditional Chinese and Western medicine treatment in patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type

Zhu WW, Yao J, Chi MH, Wang ZJ

- 2127 Clinical application of three-dimensional speckle tracking imaging in evaluating left ventricular function in patients with gastric cancer after anthracycline chemotherapy

Zhang W, Huang JY, Li H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 36 Dec 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Rong Wang, Deputy Director Technician, Jinan Center for Disease Control and Prevention, No. 2 Weiliu Road of Huaiyin District, Jinan 250021, Shandong Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* 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 December 28, 2018

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://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

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 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.

抑癌基因甲基化与结直肠癌风险因素的研究进展

邓伟, 芦永福

邓伟, 芦永福, 青海大学附属医院消化内科 青海省西宁市 810000

芦永福, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床及内镜诊疗相关研究.

作者贡献分布: 本文述评由邓伟完成; 芦永福负责审校.

通讯作者: 芦永福, 教授, 主任医师, 810000, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院消化内科. gyxb123@163.com
电话: 0971-6162715

收稿日期: 2018-09-14

修回日期: 2018-10-17

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-28

Methylation of tumor suppressor genes and risk factors of colorectal cancer

Wei Deng, Yong-Fu Lu

Wei Deng, Yong-Fu Lu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China

Corresponding author: Yong-Fu Lu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810000, Qinghai Province, China. gyxb123@163.com

Received: 2018-09-14

Revised: 2018-10-17

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-28

Abstract

Although the diagnostic methods and treatment options are continuously optimized, the incidence and mortality of colorectal cancer (CRC) are still rising. Therefore, "preventive treatment of disease" is the key to solving this problem. In recent years, hypermethylation of

promoter CpG islands (CGIs) in tumor suppressor genes has been a hot research topic because it is reversible and early events in the development of CRC, and affects drug resistance, disease treatment, and patient prognosis. CRC risk factors such as poor dietary choice, lack of physical activity, excessive drinking, and unhealthy weight can regulate promoter CGI hypermethylation, which will help develop new methylation-related cancer prevention strategies. This article mainly introduces the significance and regulatory mechanism of methylation of tumor suppressor genes and its relationship with risk factors in CRC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Tumor suppressor genes; CpG islands; Methylation; Risk factors

Deng W, Lu YF. Methylation of tumor suppressor genes and risk factors of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2088-2095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2088.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2088>

摘要

虽然诊断及治疗方案不断优化, 但结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率及死亡率仍在不断攀升. 因此“治未病”才是解决问题的关键, 近年来抑癌基因启动子CpG岛(CpG islands, CGI)高甲基化由于其有可逆性特点及其是CRC发生发展的早期事件, 并且影响药物耐药性、疾病治疗及患者预后, 一直是研究的热点. 此外研究表明不良饮食选择、缺乏身体活动、过量饮酒和不健康体重等CRC危险因素调节启动子CGI高甲基化, 这将有助于开发新的与甲基化相关的癌症预防策略. 本文主要从抑癌基因甲基化与CRC风险因素相关关系、意义及调节机制方面

做相关介绍。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 抑癌基因; CpG岛; 甲基化; 危险因素

核心提要: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)高发病率及死亡率, 预防CRC发生才是关键。抑癌基因高甲基化作为CRC的早期事件及受CRC危险因素因素的调节, 因此深入研究甲基化与CRC危险因素间的机制, 制定相关预防策略具有重要意义。

邓伟, 芦永福. 抑癌基因甲基化与结直肠癌危险因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(36): 2088–2095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2088.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2088>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最常见的癌症类型之一, 占据全球新发恶性肿瘤病例的10%^[1]。而在我国新发CRC病例从2012年25.3万例到2015年攀升到37.6万例, 发病率显著上升, 并且多数患者发现时已属中晚期^[2]。虽然治疗方案的不断改进, 但CRC的死亡率仍在不断上升, 因此如何去预防CRC发生才是重中之重。CRC是由结直肠黏膜细胞中遗传和表观遗传改变的积累而致。并且CRC是一种复杂的异质性疾病, 其特征是复杂的多因子表型受宿主因子的影响。这些包括年龄、性别、饮食、环境、微生物、遗传和表观遗传等因素^[3]。DNA甲基化(DNA Methylation), 作为目前研究的最清楚及最重要的表观遗传学(epigenetics)改变。抑癌基因启动子CGI高甲基化是肿瘤发生发展的早期事件, 并且影响药物耐药性、疾病治疗及患者预后。DNA甲基化改变是一个可逆的过程, 而且受到CRC危险因素因素的调节。CRC的风险因素除了性别及年龄外均是可变因素, 因此两个“可变”因素间又有怎样的联系? 又会给我们防治CRC带来什么样新策略?

1 CGI甲基化与CRC

1.1 CGI甲基化与基因沉默 DNA甲基化主要是在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)作用下, 由S-腺苷酰-L-甲硫氨酸提供的甲基团, 与胞嘧啶5号碳原子上可逆的结合形成5-甲基胞嘧啶, DNA甲基化可分为高、低甲基化两大类型, DNA低甲基化主要是引起基因组稳定性改变, 导致突变率增加、杂合子丢失致染色体重组率增加、癌基因激活及促癌相关基因表达上调等而导致肿瘤的发生^[4]。DNA高甲基化常发生在基因启动

子CGI上, 在正常细胞中基因启动子CGI二核苷酸的短序列常不被甲基化使这些基因处于转录的就绪状态, 而非启动子CGI二核苷酸短序列经常被甲基化, 导致基因沉默从而避免潜在的有害转录, 维持了基因组的完整性并保护正常细胞转化^[5-7]。抑癌基因启动子CGI高甲基化后将启动子的染色质结构转变为闭合结构, 使其不能被转录因子接近并导致基因失活沉默而致病。

1.2 CIMP 目前认为CRC有三种不同的分子途径: 染色体的不稳定性(chromosomal instability, CIN)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)及CGI甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP), 尽管MSI和CIMP相关性很好, 但三者间并不相互排斥^[8]。CRC有两条致癌途径: 一是腺瘤-癌途径, 约占结肠直肠癌病例的75%, 主要与CIN相关; 二是锯齿状瘤-癌途径, 主要与CIMP-High(CIMP-H)、MSI和致癌基因B-Raf(BRAF)突变有关^[9,10]。CIMP其特征在于许多肿瘤抑制基因和DNA修复基因启动子CGI高甲基化, CIMP的分类根据定义和方法而不同, 通常分为CIMP-H, CIMP-Low(CIMP-L)和CIMP-0, 或CIMP阳性和CIMP阴性^[8]。然而, 之前的研究也报道了CIMP-L和CIMP-0没有差异, 并将其归类为非CIMP或CIMP-0, 因此目前对CIMP的最佳定义缺乏共识^[11]。

2 抑癌基因甲基化与CRC危险因素

2.1 年龄 年龄增长是CRC发生最重要的危险因素。随着年龄的增长, 肠道黏膜的不断老化, 结直肠尤其容易发生由体细胞突变和表观遗传学改变而致癌^[12]。癌细胞被认为是老化细胞甲基化而致, 当年龄反映干细胞复制的数量时, 甲基化可以认为是一个反映细胞老化的分子生物钟, 正常老化影响基因特异性甲基化, 从而改变某些老化干细胞的生理特性, 并使这些细胞易于获得引发癌症发生的遗传和表观遗传改变^[13]。最初Toyota等^[14]提出了甲基化基因分类: 年龄相关性CGI甲基化的基因(A型), 如ERα和MYOD等和仅在癌症发展期间CGI甲基化的基因(C型), 如P16和MLH1等。然而随着研究的不断深入, 归类为C型的基因的CGI甲基化水平与年龄增长也相关, 因而反对将甲基化的基因简单分类为A型或C型, 并认为甲基化水平的差异是定量的而不是定性的^[15]。老化的肠黏膜表现为基因CGI高甲基化, CGI甲基化不仅使基因沉默后致癌, 此外还诱导Wnt途径拮抗剂沉默而成为“表观遗传守门人”, 导致Wnt途径活化, 并且可能在特定上皮细胞中“成瘾”至其过度活跃, 从而可能有利于下游因子突变^[16]。而且基因甲基化后还与人类恶性肿瘤中最常被激活的细胞内致癌信号通路PI3K/Akt有关^[17], 最终促进肿瘤发生进展。因此随着年龄增长, 肠

黏膜不断老化, 从而表现出基因CGI高甲基化, 导致抑癌基因的失活, 与此同时激活相关致癌信号通路最终导致CRC。

2.2 性别 根据流行病学调查指出全球CRC在男性中的发病率高于女性, 表明性别是CRC危险因素之一, 此外绝经后妇女激素替代疗法可降低CRC发病率, 因此性激素(雌激素和黄体酮)在该疾病中具有保护作用^[18]。Malkhosyan等^[19]指出老年妇女近端结肠肿瘤的高发病率与MLH1基因的甲基化有关, 提示女性与特定的DNA甲基化改变有直接关系, 研究者认为染色体X连锁基因的遗传缺陷可能与性别对特异DNA甲基化的易感性有关。另一种解释是在绝经期雌激素的缺乏可能导致许多雌激素信号传导途径下游靶基因的沉默, DNA甲基化可能在其中一些基因启动子中积累, 特别是那些基因组中被指定为“甲基化中心”的位点的基因, 这些基因通常是高甲基化的^[13]。这一假说也得到Leu等^[20]发现的支持, 该研究表明雌激素信号传导途径的破坏导致下游多个靶基因的沉默, 这一过程伴随着广泛的染色质、重塑及包括基因启动子高甲基化。此外Belshaw等^[16]研究指出CRC患者正常黏膜中WIF1、SFRP1和MGMT基因CGI高甲基化水平与男性相关, 而后研究者通过对数据进行分层并调整年龄表明与男性相关的WIF1和SFRP1基因CGI高甲基化仅适用于无瘤形成的受试者。而有趣的是, Kawakami等^[15]指出CRC患者正常黏膜中ER α 和MYOD基因CGI高甲基化水平与女性相关。且最近一项系统评价和Meta分析也指出CRC患者p16、THBS和MLH1等基因CGI高甲基化水平与女性的性别相关联^[11], 但具体机制未知。因此性别与基因CGI高甲基化间具体的分子机制仍需要继续研究。

2.3 BMI 最近对CRC与BMI之间关系的荟萃分析表明, 随着BMI指数升高患CRC的风险也同样会增加^[9]。高BMI影响CRC风险的生物学机制可能与炎症细胞因子、雌激素、胰岛素及胰岛素样生长因子-1等浓度改变相关, 此外高BMI的个体也具有高水平的C-反应蛋白, 并且系统评价发现C反应蛋白与患CRC高风险存在直接关联^[21]。过度的肥胖, 特别是腹部肥胖, 通过雄激素(雄烯二酮)的芳构化产生雌激素(雌酮)并诱导胰岛素抵抗, 导致激素和代谢紊乱, 由此产生的高胰岛素血症抑制肝脏产生激素结合蛋白(例如SHBG, IGFBP); 因此肥胖的后果是增加了人体内总生物可利用的雌激素、胰岛素和胰岛素样生长因子-1的循环浓度, 而胰岛素和胰岛素样生长因子-1有增强组织的增殖和抑制细胞凋亡致癌的作用^[22]。Noreen等^[23]观察到在正常女性肠道黏膜中高BMI会增加hMLH1和MGMT启动子甲基化水平, 从而增加患CRC风险, 因此控制体重有益于降低CRC

风险。研究者通过只研究女性BMI与甲基化虽然能够排除与性别相关的甲基化差异, 但是仍有局限性, 并且也限制了全球甲基化的检测。Weisenberger等^[24]研究表明在超重和肥胖状态仅对女性CRC患者的CACNA1G、IGF2、NEUROG1、RUNX3和SOCS1启动子高甲基化相关, 并且随着BMI指数升高甲基化水平呈显著增加趋势, 但肥胖影响甲基化的机制还不得而知。

2.4 吸烟 吸烟是CRC发生的另一个重要危险因素, 吸烟可以改变基因甲基化频率。与不吸烟相比, 每天吸烟超过20支促进hMLH1、p16、MINT1、2和31基因CGI甲基化, 并使得患CRC风险增加约两倍(OR = 2.06, 95%CI: 1.43-2.97)^[25]。Drew等^[26]在一项吸烟和同时性多原发CRC发病率的前瞻性研究中, 与从不吸烟者相比, 吸烟史和吸烟包年数的增加与同时性多原发CRC的风险增加相关, 这比单发CRC有更高的风险; 此外吸烟与单纯CRC的MSI高或CIMP-H的风险显著增加有关, 患同时性多原发CRC的风险显著更明显。然而有趣的是, Paun等^[27]研究证明相对于非吸烟者, 吸烟者正常直肠黏膜中MGMT和RAR- β 甲基化程度显著降低, 研究者认为是以下因果关系链: 吸烟倾向于减少至少几个基因的甲基化, 这反过来又导致腺瘤发展, 这表明正常黏膜中关键基因的异常甲基化可能是有助于后续腺瘤发展。可能机制是吸烟与低叶酸水平关系, 因为吸烟可以增加叶酸的使用和/或代谢从而使得吸烟者血液中叶酸含量更低, 因此低叶酸水平导致基因甲基化水平减少^[28]。

而从戒烟方面研究, Nishihara等^[29]一项前瞻性研究表明, 戒烟对CRC特定表观基因型(即CIMP-H)的改变有预防作用。与目前的吸烟者相比, 戒烟可以显著降低CIMP-H, 此外与不吸烟者相比, 吸烟40年包或更多与CIMP-H增加相关。虽然具体的吸烟与基因甲基化的分子机制仍然不清, 但研究者推断香烟烟雾含有超过4000种有毒化学物质, 其中许多物质可以诱导DNA损伤, 香烟烟雾关键致癌物质尼古丁衍生的亚硝胺酮诱导的AKT/GSK3 β /pTrCP/hnRNP-U通路导致DNMT1的积累, 最终导致启动子高甲基化而致肿瘤发生^[30]。此外Wang等^[31]指出肺癌患者StAR启动子中存在对尼古丁敏感的CpG甲基化结合位点的Pax6结合基序。目前这些推断都是基于肺组织、支气管上皮或肺癌患者血液标本, 而在CRC中是否具有不同或相同的分子机制, 需要进一步的研究来阐明吸烟对表观遗传改变的确切影响机制。

2.5 饮酒 饮酒也是CRC危险因素, 乙醇及其代谢产物通过氧化应激和脂质过氧化、诱导表观遗传改变、引起上皮屏障功能障碍和免疫调节作用导致癌症促进级联的激活^[32]。乙醇及其代谢产物对DNA甲基化的影响包括

降低叶酸水平和抑制单碳代谢中的关键酶(如甲硫氨酸合成酶、蛋氨酸腺苷转移酶等), 最终导致较低的S-腺苷甲硫氨酸水平, 以及抑制DNMT活性导致全球DNA低甲基化, 进而导致染色体不稳定而致癌^[33,34]。然而参与单碳代谢的几种基因的多态性影响着与酒精相关的致癌风险, Engeland等^[35]指出低叶酸摄入量/高酒精摄入量的CRC患者APC-1A、p14ARF、p16INK4a、hMLH1和MGMT等基因启动子CGI甲基化频率更高。产生这样矛盾结果就是由于甲硫氨酸合成酶多态性引起叶酸代谢基因功能多态性, 叶酸的缺乏对促进启动子甲基化的影响可能更强^[34,35]。然而大多数研究依赖于观察个体基因或有限数量的基因上, 需要进一步扩大基因数量, 甚至全基因组DNA甲基化分析探讨发现与酒精相关致癌作用中DNA甲基化变化的综合图谱。

2.6 叶酸 叶酸被认为具有降低患CRC风险作用, 但叶酸摄入与腺瘤复发或CRC风险之间关系的流行病学研究仍具有争议。叶酸通过2个主要途径增强遗传稳定性来发挥保护作用: 防止尿嘧啶错误掺入导致DNA链断裂, 和/或防止导致DNA基因表达改变的DNA甲基化减少^[36]。Kennedy等^[37]指出CRC风险与叶酸状态呈负相关, 叶酸摄入量高者患CRC风险降低8%-15%。然而Moazzen等^[38]Meta分析强调个体化叶酸补充剂摄入量和持续时间的重要性, 因为高于补充效益阈值量或者更高剂量, 裨益仍有争议的。虽然较高的叶酸摄入量通常被认为是保护性的, 但一些干预研究报道指出特别是在较高剂量时, 可加速癌前病变或恶性肿瘤的发展^[36]。

叶酸对于维持正常的DNA甲基化是必不可少的, 并且叶酸代谢在实验条件下可改变表观遗传机制。叶酸在生物合成氨基酸和核苷酸过程中促进单碳单元的交流, 并形成主要的甲基供体S-腺苷蛋氨酸(S-Adenosyl methionine, SAM); SAM在许多甲基化反应中作为甲基供体, 包括形成5-甲基胞嘧啶, 甲基供给后SAM转化为S-腺苷同型半胱氨酸(S-Adenosyl-L-homocysteine, SAH), 它是一种有效的甲基转移酶抑制剂, 因此SAM:SAH胞浆比率是细胞促进甲基化活性的潜在决定性决定因素^[12]。虽然某些基因组中的甲基化有助于细胞保护, 但CpG岛等特定基因启动子中的甲基化被认为是正常黏膜肿瘤发生的触发器。Donk等^[39]在一项随机对照试验中给86例先前切除的息肉患者每天服用5 mg叶酸, 观察补充6 mo后, 与结直肠肿瘤病相关的6个基因(APC、p14、p16、RASSF1A和MGMT)甲基化频率明显增加。但目前大多数证据表明, 人体大肠黏膜中的DNA甲基化水平对短期补充叶酸相对无反应。在一个更大的研究中, 336名正常男性和女性中, Hanks等^[40]发现血浆叶酸、红细胞叶酸或血浆同型半胱氨酸对ESR1、

MYOD1、IGF2、N33、APC和MLH1的CGI甲基化没有影响, 但他们确实观察到血清叶酸与MGMT甲基化之间弱的反向关系。事实上, 单碳代谢的数学模型支持了叶酸可能通过增加细胞内SAM供应来“驱动”DNA甲基化的可能性^[41]。此外由于甲硫氨酸合成酶多态性引起叶酸代谢基因功能多态性, 叶酸的缺乏对促进启动子甲基化的影响可能更强^[35]。迫切需要进一步研究以了解叶酸状态、DNA甲基化和CRC发生之间的关系。

2.7 维生素D 自从Garland等^[42]首次提出维生素D可能预防CRC的发生以来, 随着研究深入根据流行病学研究报告, 维生素D与CRC发病率、死亡率及存活率具有相关性^[43]。维生素D在人体内主要形式是25(OH)D, 而25(OH)D转化为1, 25(OH)₂D和1, 25(OH)₂D₃等, 进一步激活维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)以影响各种基因表达而起到抗肿瘤作用^[44,45], 这种保护作用的推定机制包括通过拮抗Wnt信号通路抑制细胞增殖或通过诱导E-钙黏蛋白的DNA去甲基化依赖性表达^[45,46]。此外维生素D还可以维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)影响活性25(OH)D的生物利用度, DBP是一种有效的巨噬细胞活化因子的前体分子, 这种细胞具有高度杀伤肿瘤细胞、刺激攻击肿瘤的炎症产生及抑制内皮血管生成等作用^[47]。Tapp等^[41]观察到正常结直肠组织中APC、MOYDI等基因CGI的甲基化程度随着维生素D的增加而降低。Rawson等^[48]发现CRC患者饮食中维生素D的摄入量与DKK1启动子甲基化之间的反向关联, 并且高水平的维生素D摄入与早期肿瘤中甲基化降低有关, 而在晚期肿瘤中则没有。Aguilera等^[45]研究证明1, 25(OH)₂D₃通过与VDR结合后改变甲基化水平而上调DKK-1表达, 形成VDR-β-连环蛋白相互作用的分子基础, 从而作为抑制Wnt-β-连环蛋白信号传导途径的第三种机制保护结肠上皮细胞免于恶性转化。然而有趣的是, Ashktorab等^[49]研究表明DKK1甲基化与维生素补充剂产生的维生素D摄入量没有显著相关性, 但研究中DKK-1甲基化是在血细胞中测定的, 血细胞基本上未甲基化, 而不是肠上皮细胞。所以应进一步探索以确定某些类型的维生素D是否可选择性地影响DKK1启动子甲基化。维生素D对DNA甲基化的潜在作用机制尚有待阐明, 但已表明维生素D可能是与VDR结合形成复合物后通过p21和AP-1基因竞争DNMT1活性结合位点来影响基因甲基化而发挥作用^[50]。

2.8 NSAIDs 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)具有降低CRC的发病率、改善患者预后的作用。研究者认为NSAIDs抗CRC主要是通过两个途径: COX途径和非COX途径, 一是NSAIDs通过COX途径抑制前列腺素、脂氧素等物质生成, 而

这些物质具有引起细胞增殖、迁移和侵袭性、促进血管生成及抗细胞凋亡物质的合成等作用; 此外还可逆转肿瘤细胞的免疫逃避并减弱COX-2-介导的致癌物质的活化, 如多环芳烃; 再次是通过阻断旁分泌脂质和蛋白介质的释放来恢复抗肿瘤反应性及抑制血栓素介导的促进肿瘤生长、新生血管形成的生物活性脂质鞘氨醇-1-磷酸的释放; 二是直接调节致癌基因诱导的转录因子表达, 如核因子 κ B(NF κ B)和亚精胺/精胺N1-乙酰转移酶; NSAIDs还可能通过与肿瘤启动基因、抑制基因及DNA修复基因的复杂相互作用和调节Wnt/ β -连环蛋白途径来增加肿瘤细胞的凋亡^[51,52]。

阿司匹林的不良反应与药物剂量有着明显的相关性, 即使最低剂量也会引起胃肠道副作用。因此对于阿司匹林的服用剂量、持续时间与药物不良反应仍然是一个至关重要的问题。Rothwell等^[53]得出阿司匹林每日服用至少75 mg的阿司匹林可降低CRC发病率和死亡率, 但增大剂量并未获得更多益处。Flossmann等^[54]认为长期使用阿司匹林是降低CRC风险的必要条件。对于许多人来说, 长期使用每日阿司匹林预防疾病的益处可能超过胃肠道出血带来的相关后果。Pereira等^[55]用塞来昔布可以使ER- α 基因高甲基化水平得到显著逆转, NSAIDs通过下调c-myc基因导致组蛋白乙酰化酶的募集减少, 使得组蛋白乙酰化减少和周围染色质的缩合, 从而减少ER- α 基因的甲基化。在最近对来自女性正常结直肠组织的研究中, 使用阿司匹林可以降低MGMT和hMLH1基因启动子高甲基化水平, 研究者认为阿司匹林可以稳定基因甲基化来控制肿瘤发生的关键途径来降低CRC发生风险^[23]。Bailie等^[21]报道在长期使用阿司匹林可以使DNA启动子甲基化水平降低50%, 因此认为经常使用阿司匹林会稳定基因甲基化水平, 控制癌症的关键途径而患降低CRC的风险。

2.9 肠道菌群 人体大肠是一种复杂的细菌生态系统, 在健康和疾病中起着重要作用。越来越多的证据表明, 肠道菌群失调后肿瘤形成机制遵循两种模型: 细菌诱导的慢性炎症导致细胞增殖而致癌及毒力因子直接诱导肿瘤形成。流行病学研究表明核梭杆菌、产肠毒素脆弱拟杆菌和大肠杆菌等肠道细菌与CRC发生有明显相关性^[60,61]。核梭杆菌可为CRC细胞的存活提供微环境, 主要是增强肿瘤细胞生长和存活、免疫逃避及激活自噬诱导癌细胞的化疗抗性, 因此促进CRC发生发展和复发, 并影响晚期CRC患者生存期长短及化疗效果。Tahara等^[62]研究表明核梭杆菌促进SFRP1、MYOD1和MGMT等基因高甲基化。其原因可能是核梭杆菌对结肠黏膜的慢性感染诱导ROS和其他促炎因子(包括IL-6和PGE2)的产生, 其中IL-6诱导促癌基因Stat3途径

活化并激活参与癌症生长的增殖、抗细胞凋亡和促血管生成的基因, 而ROS在基因启动子CGI处产生大量的碱基7,8-二氢-8-氧代鸟嘌呤(8-oxoG), 进而募集DNMT1和DMNT3B促进CGI甲基化, 最终导致CGI的高甲基化^[62,63]。Wu等^[64]用产肠毒素脆弱拟杆菌接种小鼠产生结肠炎相关的CRC, 并且产肠毒素脆弱拟杆菌诱导的CRC中发现具有更多基因高甲基化, 研究者发现感染脆弱拟杆菌的小鼠的结肠上皮细胞中含有大量8-oxoG从而导致基因甲基化增加。此外产肠毒素脆弱拟杆菌产生的类毒素通过特定但尚未知的结肠上皮细胞表面蛋白受体起作用, 进而使E-钙黏蛋白降解使结肠上皮细胞屏障渗透性增加, 促进肿瘤转移潜能及促进结肠上皮细胞增殖, 而且增强了 β -连环蛋白核信号通路诱导癌基因c-myc, 此外还可以诱导抗凋亡蛋白cIAP2、多胺催化剂精胺氧化酶及触发NF- κ B的激活, 进而触发ROS产生、DNA损伤和细胞增殖而致癌^[65]。由于样本量小及研究的菌种少使得这些结果有一定局限性, 需要在未来的前瞻性研究中进一步验证。因此肠道菌群失调产生的微生物聚生体和微生物代谢物都会促进抑癌基因高甲基化导致肿瘤微环境改变而致癌。

3 结论

除了NSAIDs及维生素D对CRC有明确保护作用外, 叶酸及女性性别仍具有争议性, 肥胖、吸烟、饮酒及紊乱的肠道菌群是CRC危险因素。抑癌基因甲基化受到CRC风险因素调节, 然而相关的精确分子机制还尚待进一步研究, 因此还需要大样本、多中心研究寻找更充分的循证医学依据。但是抑癌基因CGI甲基化受到年龄、性别、NSAIDs、肠道微生物及生活方式等风险因素调节也为环境如何调节CRC风险提供了新的范例。与基因突变不同, 表观遗传改变是可逆的, 通过可变的NSAIDs、肠道菌群及生活方式等因素调节基因启动子CGI高甲基化的将有助于开发定制与甲基化相关的癌症预防策略。通过预测健康个体的CRC风险才能做到“治未病”。面对高发病率及死亡率的CRC, 如何去防治CRC? 我们需要健康的体重、积极的生活方式、健康饮食习惯及限制甚至不饮酒等。

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 国家卫生计生委医政医管局. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). *中华胃肠外科杂志* 2018; 1: 92-106
- 3 Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, Burnett-Hartman AN, Weisenberger DJ, Laird PW, Sinicrope FA, Rosty C, Buchanan DD, Potter JD, Newcomb PA. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival.

- Gastroenterology* 2015; 148: 77-87.e2 [PMID: 25280443 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.038]
- 4 邓伟, 芦永福, 王学红. TGFBI启动子高甲基化在肿瘤中的研究进展. *中国肿瘤* 2018; 27: 514-520 [DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.07.A006]
 - 5 Biswas S, Rao CM. Epigenetics in cancer: Fundamentals and Beyond. *Pharmacol Ther* 2017; 173: 118-134 [PMID: 28188812 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.011]
 - 6 Chaber R, Gurgul A, Wróbel G, Haus O, Tomoń A, Kowalczyk J, Szmatola T, Jasielczuk I, Rybka B, Ryzan-Krawczyk R, Duszeńko E, Stąpor S, Ciebiera K, Paszek S, Potocka N, Arthur CJ, Zawlik I. Whole-genome DNA methylation characteristics in pediatric precursor B cell acute lymphoblastic leukemia (BCP ALL). *PLoS One* 2017; 12: e0187422 [PMID: 29125853 DOI: 10.1371/journal.pone.0187422]
 - 7 Rhee YY, Kim KJ, Kang GH. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. *Gut Liver* 2017; 11: 38-46 [PMID: 27885175 DOI: 10.5009/gnl15535]
 - 8 Simons CC, Hughes LA, Smits KM, Khalid-de Bakker CA, de Bruïne AP, Carvalho B, Meijer GA, Schouten LJ, van den Brandt PA, Weijenberg MP, van Engeland M. A novel classification of colorectal tumors based on microsatellite instability, the CpG island methylator phenotype and chromosomal instability: implications for prognosis. *Ann Oncol* 2013; 24: 2048-2056 [PMID: 23532114 DOI: 10.1093/annonc/mdt076]
 - 9 Burnett-Hartman AN, Passarelli MN, Adams SV, Upton MP, Zhu LC, Potter JD, Newcomb PA. Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 625-637 [PMID: 23459948 DOI: 10.1093/aje/kws282]
 - 10 Yamane L, Scapulatempo-Neto C, Reis RM, Guimarães DP. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2634-2640 [PMID: 24627599 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2634]
 - 11 Advani SM, Advani P, DeSantis SM, Brown D, VonVille HM, Lam M, Loree JM, Mehrvarz Sarshekeh A, Bressler J, Lopez DS, Daniel CR, Swartz MD, Kopetz S. Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transl Oncol* 2018; 11: 1188-1201 [PMID: 30071442 DOI: 10.1016/j.tranon.2018.07.008]
 - 12 Johnson IT, Belshaw NJ. The effect of diet on the intestinal epigenome. *Epigenomics* 2014; 6: 239-251 [PMID: 24811792 DOI: 10.2217/epi.14.8]
 - 13 Kondo Y, Issa JP. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 29-39 [PMID: 15000147]
 - 14 Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8681-8686 [PMID: 10411935]
 - 15 Kawakami K, Ruzsiewicz A, Bennett G, Moore J, Griew F, Watanabe G, Iacopetta B. DNA hypermethylation in the normal colonic mucosa of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 593-598 [PMID: 16421593 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602940]
 - 16 Belshaw NJ, Elliott GO, Foxall RJ, Dainty JR, Pal N, Coupe A, Garg D, Bradburn DM, Mathers JC, Johnson IT. Profiling CpG island field methylation in both morphologically normal and neoplastic human colonic mucosa. *Br J Cancer* 2008; 99: 136-142 [PMID: 18542073 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604432]
 - 17 Galamb O, Kalmár A, Barták BK, Patai ÁV, Leiszter K, Péterfia B, Wichmann B, Valcz G, Veres G, Tulassay Z, Molnár B. Aging related methylation influences the gene expression of key control genes in colorectal cancer and adenoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10325-10340 [PMID: 28058013 DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10325]
 - 18 Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5842-5848 [PMID: 23965904 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0325]
 - 19 Malkhosyan SR, Yamamoto H, Piao Z, Perucho M. Late onset and high incidence of colon cancer of the mutator phenotype with hypermethylated hMLH1 gene in women. *Gastroenterology* 2000; 119: 598 [PMID: 10960275]
 - 20 Leu YW, Yan PS, Fan M, Jin VX, Liu JC, Curran EM, Welshons WV, Wei SH, Davuluri RV, Plass C, Nephew KP, Huang TH. Loss of estrogen receptor signaling triggers epigenetic silencing of downstream targets in breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 8184-8192 [PMID: 15548683 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2045]
 - 21 Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 92-104 [PMID: 27639804 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.003]
 - 22 Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, Hu FB, Giovannucci EL. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 [PMID: 25618901 DOI: 10.1093/jnci/dju428]
 - 23 Noreen F, Rössli M, Gaj P, Pietrzak J, Weis S, Urfer P, Regula J, Schär P, Truninger K. Modulation of age- and cancer-associated DNA methylation change in the healthy colon by aspirin and lifestyle. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 [PMID: 24973978 DOI: 10.1093/jnci/dju161]
 - 24 Weisenberger DJ, Levine AJ, Long TI, Buchanan DD, Walters R, Clendenning M, Rosty C, Joshi AD, Stern MC, LeMarchand L, Lindor NM, Daftary D, Gallinger S, Selander T, Bapat B, Newcomb PA, Campbell PT, Casey G, Ahnen DJ, Baron JA, Haile RW, Hopper JL, Young JP, Laird PW, Sigmund KD; Colon Cancer Family Registry. Association of the colorectal CpG island methylator phenotype with molecular features, risk factors, and family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 512-519 [PMID: 25587051 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1161]
 - 25 Samowitz WS, Albertsen H, Sweeney C, Herrick J, Caan BJ, Anderson KE, Wolff RK, Slattery ML. Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1731-1738 [PMID: 17148775 DOI: 10.1093/jnci/dij468]
 - 26 Drew DA, Nishihara R, Lochhead P, Kuchiba A, Qian ZR, Mima K, Nosho K, Wu K, Wang M, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. A Prospective Study of Smoking and Risk of Synchronous Colorectal Cancers. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 493-501 [PMID: 28117362 DOI: 10.1038/ajg.2016.589]
 - 27 Paun BC, Kukuruga D, Jin Z, Mori Y, Cheng Y, Duncan M, Stass SA, Montgomery E, Hutcheon D, Meltzer SJ. Relation between normal rectal methylation, smoking status, and the presence or absence of colorectal adenomas. *Cancer* 2010; 116: 4495-4501 [PMID: 20572039 DOI: 10.1002/cncr.25348]
 - 28 Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: modification by caffeine intake and cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 740-743 [PMID: 15767361 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0581]
 - 29 Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Lochhead P, Yamauchi M, Liao X, Imamura Y, Nosho K, Shima K, Kawachi I, Qian ZR, Fuchs CS, Chan AT, Giovannucci E, Ogino S. A prospective study of duration of smoking cessation

- and colorectal cancer risk by epigenetics-related tumor classification. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 84-100 [PMID: 23788674 DOI: 10.1093/aje/kws431]
- 30 Lin RK, Hsieh YS, Lin P, Hsu HS, Chen CY, Tang YA, Lee CF, Wang YC. The tobacco-specific carcinogen NNK induces DNA methyltransferase 1 accumulation and tumor suppressor gene hypermethylation in mice and lung cancer patients. *J Clin Invest* 2010; 120: 521-532 [PMID: 20093774 DOI: 10.1172/JCI40706]
 - 31 Wang T, Chen M, Liu L, Cheng H, Yan YE, Feng YH, Wang H. Nicotine induced CpG methylation of Pax6 binding motif in StAR promoter reduces the gene expression and cortisol production. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 257: 328-337 [PMID: 21971485 DOI: 10.1016/j.taap.2011.09.016]
 - 32 Rossi M, Jahanzaib Anwar M, Usman A, Keshavarzian A, Bishehsari F. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules. *Cancers* (Basel) 2018; 10 [PMID: 29385712 DOI: 10.3390/cancers10020038]
 - 33 Na HK, Lee JY. Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28538665 DOI: 10.3390/ijms18061116]
 - 34 Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res* 2013; 35: 25-35 [PMID: 24313162]
 - 35 van Engeland M, Weijenberg MP, Roemen GM, Brink M, de Bruïne AP, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Baylin SB, de Goeij AF, Herman JG. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 3133-3137 [PMID: 12810640]
 - 36 O'Reilly SL, McGlynn AP, McNulty H, Reynolds J, Wasson GR, Molloy AM, Strain JJ, Weir DG, Ward M, McKerr G, Scott JM, Downes CS. Folic Acid Supplementation in Postpolypectomy Patients in a Randomized Controlled Trial Increases Tissue Folate Concentrations and Reduces Aberrant DNA Biomarkers in Colonic Tissues Adjacent to the Former Polyp Site. *J Nutr* 2016; 146: 933-939 [PMID: 27075913 DOI: 10.3945/jn.115.222547]
 - 37 Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, Koren G. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 2-10 [PMID: 21177150 DOI: 10.1016/j.canep.2010.11.004]
 - 38 Moazzen S, Dolatkah R, Tabrizi JS, Shaarbafi J, Alizadeh BZ, de Bock GH, Dastgiri S. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2017 [PMID: 29132834 DOI: 10.1016/j.clnu.2017.10.010]
 - 39 van den Donk M, Pellis L, Crott JW, van Engeland M, Friederich P, Nagengast FM, van Bergeijk JD, de Boer SY, Mason JB, Kok FJ, Keijer J, Kampman E. Folic acid and vitamin B-12 supplementation does not favorably influence uracil incorporation and promoter methylation in rectal mucosa DNA of subjects with previous colorectal adenomas. *J Nutr* 2007; 137: 2114-2120 [PMID: 17709451 DOI: 10.1093/jn/137.9.2114]
 - 40 Hanks J, Ayed I, Kukreja N, Rogers C, Harris J, Gheorghiu A, Liu CL, Emery P, Pufulete M. The association between MTHFR 677C>T genotype and folate status and genomic and gene-specific DNA methylation in the colon of individuals without colorectal neoplasia. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1564-1574 [PMID: 24108782 DOI: 10.3945/ajcn.113.061432]
 - 41 Tapp HS, Commene DM, Bradburn DM, Arasaradnam R, Mathers JC, Johnson IT, Belshaw NJ. Nutritional factors and gender influence age-related DNA methylation in the human rectal mucosa. *Aging Cell* 2013; 12: 148-155 [PMID: 23157586 DOI: 10.1111/acer.12030]
 - 42 Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; 9: 227-231 [PMID: 7440046]
 - 43 Giovannucci E. Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 11-19 [PMID: 23094917]
 - 44 Grant WB. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. *Anticancer Res* 2018; 38: 1121-1136 [PMID: 29374749 DOI: 10.21873/anticancer.12331]
 - 45 Aguilera O, Peña C, García JM, Larriba MJ, Ordóñez-Morán P, Navarro D, Barbáchano A, López de Silanes I, Ballestar E, Fraga MF, Esteller M, Gamallo C, Bonilla F, González-Sancho JM, Muñoz A. The Wnt antagonist DICKKOPF-1 gene is induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 associated to the differentiation of human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1877-1884 [PMID: 17449905 DOI: 10.1093/carcin/bgm094]
 - 46 Park JY, Mitrou PN, Keogh RH, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Self-reported and measured anthropometric data and risk of colorectal cancer in the EPIC-Norfolk study. *Int J Obes* (Lond) 2012; 36: 107-118 [PMID: 21427695 DOI: 10.1038/ijo.2011.61]
 - 47 Zhu Y, Wang PP, Zhai G, Bapat B, Savas S, Woodrow JR, Campbell PT, Li Y, Yang N, Zhou X, Dicks E, McLaughlin JR, Parfrey PS. Association of rs2282679 A>C polymorphism in vitamin D binding protein gene with colorectal cancer risk and survival: effect modification by dietary vitamin D intake. *BMC Cancer* 2018; 18: 155 [PMID: 29409465 DOI: 10.1186/s12885-018-4026-1]
 - 48 Rawson JB, Sun Z, Dicks E, Daftary D, Parfrey PS, Green RC, Gallinger S, McLaughlin JR, Wang PP, Knight JA, Bapat B. Vitamin D intake is negatively associated with promoter methylation of the Wnt antagonist gene DKK1 in a large group of colorectal cancer patients. *Nutr Cancer* 2012; 64: 919-928 [PMID: 22966878 DOI: 10.1080/01635581.2012.711418]
 - 49 Ashktorab H, Nguza B, Fatemi M, Nouraie M, Smoot DT, Schäffer AA, Kupfer SS, Camargo CA Jr, Brim H. Case-control study of vitamin D, dickkopf homolog 1 (DKK1) gene methylation, VDR gene polymorphism and the risk of colon adenoma in African Americans. *PLoS One* 2011; 6: e25314 [PMID: 22022386 DOI: 10.1371/journal.pone.0025314]
 - 50 Stefanska B, Karlic H, Varga F, Fabianowska-Majewska K, Haslberger A. Epigenetic mechanisms in anti-cancer actions of bioactive food components--the implications in cancer prevention. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 279-297 [PMID: 22536923 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02002.x]
 - 51 Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 461-472 [PMID: 22122763 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.10.015]
 - 52 Hamada T, Cao Y, Qian ZR, Masugi Y, Nowak JA, Yang J, Song M, Mima K, Kosumi K, Liu L, Shi Y, da Silva A, Gu M, Li W, Keum N, Zhang X, Wu K, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Giannakis M, Rodig SJ, Freeman GJ, Nevo D, Wang M, Chan AT, Fuchs CS, Nishihara R, Ogino S. Aspirin Use and Colorectal Cancer Survival According to Tumor CD274 (Programmed Cell Death 1 Ligand 1) Expression Status. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1836-1844 [PMID: 28406723 DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7547]
 - 53 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1741-1750 [PMID: 20970847 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61543-7]
 - 54 Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and

- the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007; 369: 1603-1613 [PMID: 17499602 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60747-8]
- 55 Pereira MA, Tao L, Wang W, Li Y, Umar A, Steele VE, Lubet RA. Modulation by celecoxib and difluoromethylornithine of the methylation of DNA and the estrogen receptor-alpha gene in rat colon tumors. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1917-1923 [PMID: 15205357 DOI: 10.1093/carcin/bgh209]
 - 56 Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132: 3456S-3464S [PMID: 12421870 DOI: 10.1093/jn/132.11.3456S]
 - 57 Wolin KY, Lee IM, Colditz GA, Glynn RJ, Fuchs C, Giovannucci E. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women. *Int J Cancer* 2007; 121: 2776-2781 [PMID: 17722094 DOI: 10.1002/ijc.23009]
 - 58 Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100: 611-616 [PMID: 19209175 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604917]
 - 59 Slattery ML, Curtin K, Sweeney C, Levin TR, Potter J, Wolff RK, Albertsen H, Samowitz WS. Diet and lifestyle factor associations with CpG island methylator phenotype and BRAF mutations in colon cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 656-663 [PMID: 17096326 DOI: 10.1002/ijc.22342]
 - 60 Sun J, Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Genes Dis* 2016; 3: 130-143 [PMID: 28078319 DOI: 10.1016/j.gendis.2016.03.004]
 - 61 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 317-328 [PMID: 24629338 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.007]
 - 62 Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, An B, Shureiqi I, Toyota M, Kondo Y, Estécio MR, Issa JP. Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 1311-1318 [PMID: 24385213 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1865]
 - 63 Koi M, Okita Y, Carethers JM. Fusobacterium nucleatum Infection in Colorectal Cancer: Linking Inflammation, DNA Mismatch Repair and Genetic and Epigenetic Alterations. *J Anus Rectum Colon* 2018; 2: 37-46 [PMID: 30116794 DOI: 10.23922/jarc.2017-055]
 - 64 Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, Housseau F, Pardoll DM, Sears CL. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15: 1016-1022 [PMID: 19701202 DOI: 10.1038/nm.2015]
 - 65 Sears CL, Geis AL, Housseau F. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest* 2014; 124: 4166-4172 [PMID: 25105360 DOI: 10.1172/JCI72334]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





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
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

