

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 7 月 28 日 第 27 卷 第 14 期 (Volume 27 Number 14)



14/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 851 肠道血流的CT和MRI评估

任小军

基础研究

- 857 下调MiR-221对胃癌顺铂耐药细胞增殖及顺铂敏感性的影响及其相关机制

徐丽娜, 金莉娜

- 864 miR-567靶向TRPM8调控结直肠癌细胞增殖凋亡的分子机制

杨庆华, 陈栋

临床研究

- 872 CBX2蛋白在胃癌中的表达水平及临床意义

何怡岚, 张波

- 878 剪切波超声弹性成像测定脂肪肝患者颈动脉斑块硬度及其与血脂水平相关性

欧阳骏, 张心荣, 王小伟

- 883 抗*H. pylori*治疗对胆石症患者胆汁*H. pylori* DNA、PLA₂活性及免疫功能的影响

朱蔓然, 宁雪莲, 姚卫民, 郭勇杭, 何丽娟, 卢如相

- 889 体部立体定向放射治疗结肠癌伴肺转移的临床特点Meta分析

刘海源, 雷鑫明

文献综述

- 898 泄泻肝气乘脾证的研究进展

刘娅薇, 惠华英, 谭周进

- 903 胆囊癌的分子基因学研究进展

杨敏丽, 戴树龙

- 907 肠道产丁酸菌防治炎症性肠病的机制研究进展

陈映宇, 毛联智, 刘华缓, 孙素霞

消 息

- 856 《世界华人消化杂志》栏目设置
877 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
897 《世界华人消化杂志》外文字符标准
902 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

孔德润, 男, 教授, 博导. 安徽医科大学第一附属医院消化内科主任医师, 病区主任, 中华医学会介入与微创学组委员、中国医促会门静脉高压学组委员、徽省食管与胃静脉曲张学组副组长、安徽省医师协会消化病分会委员、安徽省学术与技术带头人、安徽省卫健委青年领军人才. 主要研究肝硬化食管胃静脉曲张出血内镜诊治技术、消化道早癌的内镜下诊治技术、TIPS治疗肝硬化门脉高压静脉曲张出血和顽固性腹水. 主持国家自然科学基金等科研课题10余项, 以第一作者或通讯作者在*Endoscopy*, *PLOS one*, *World J Gastroenterol*等发表论文100余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-07-28

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. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 14 Jul 28, 2019

EDITORIAL

- 851 CT and MRI assessment of intestinal blood flow

Ren XJ

BASIC RESEARCH

- 857 Effect of down-regulation of miR-221 on cell proliferation and cisplatin sensitivity in cisplatin-resistant gastric cancer cells and underlying mechanism

Xu LN, Jin LN

- 864 MiR-567 regulates proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells by targeting TRPM8

Yang QH, Chen D

CLINICAL RESEARCH

- 872 Clinical significance of expression of CBX2 in gastric cancer

He YL, Zhang B

- 878 Assessment of carotid plaque hardness in patients with fatty liver by shear wave elastography: Correlation with blood lipid levels

Ouyang J, Zhang XR, Wang XW

- 883 Effect of anti-*Helicobacter pylori* therapy on bile *H. pylori* DNA and PLA₂ activity and immune function in patients with cholelithiasis

Zhu MR, Ning XL, Yao WM, Guo YH, He LJ, Lu RX

- 889 A meta-analysis of stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases from colorectal cancer

Liu HY, Lei XM

REVIEW

- 898 Progress in research of syndrome of diarrhea with Ganqi Chengpi

Liu YW, Hui HY, Tan ZJ

- 903 Advances in research of molecular genetics of gallbladder cancer

Yang ML, Dai SL

- 907 Mechanism of gut butyric acid producing bacteria for prevention and treatment of inflammatory bowel disease

Chen YY, Mao LZ, Liu HH, Sun SX

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 14 Jul 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Kong de-run, male, professor, Ph.D, Chief Physician, Ward director. Department of Gastroenterology, The first Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Jixi Road 218, Hefei 230022, Anhui Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* 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 July 28, 2019

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 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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.

胆囊癌的分子基因学研究进展

杨敏丽, 戴树龙

杨敏丽, 戴树龙, 浙江省德清县人民医院普外科 浙江省湖州市 313200

杨敏丽, 主管护师, 主要从事普外科肿瘤方面疾病的研究。

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金项目, No. 2018ZYC-A82.

作者贡献分布: 本文综述由杨敏丽进行查阅文献及写作完成; 由戴树龙进行选题设计及审核。

通讯作者: 戴树龙, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 浙江省德清县人民医院外科. 13868299400@163.com
电话: 0572-8063250

收稿日期: 2019-05-07

修回日期: 2019-06-20

接受日期: 2019-07-15

在线出版日期: 2019-07-28

Advances in research of molecular genetics of gallbladder cancer

Min-Li Yang, Shu-Long Dai

Min-Li Yang, Shu-Long Dai, Department of General Surgery, Deqing County People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Supported by: Clinical Scientific Research Foundation of Zhejiang Medical Association, No. 2018ZYC-A82.

Corresponding author: Shu-Long Dai, Attending Physician, Department of General Surgery, Deqing County People's Hospital, 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. 13868299400@163.com

Received: 2019-05-07

Revised: 2019-06-20

Accepted: 2019-07-15

Published online: 2019-07-28

Abstract

Gallbladder cancer (GBC) remains a common malignant tumor in some specific regions of developing countries.

The lack of symptoms at early stage leads to difficulties in GBC diagnosis. The pathogenesis of GBC is still unclear, and an understanding of the relationship between its molecular genetics and pathogenesis can add new insights into its pathophysiology, such as Kras, TP53, ErbB2, cyclooxygenase-2, and vascular endothelial growth factor. This article provides a recent update of studies regarding the epidemiology, pathogenesis, and molecular genetics of GBC.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gallbladder cancer; Molecular genetics; Pathogenesis; Review

Yang ML, Dai SL. Advances in research of molecular genetics of gallbladder cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(14): 903-906
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i14/903.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i14.903>

摘要

胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)是预后最差的消化道恶性肿瘤之一, 发展中国家的发病率较高, 由于缺乏早期的临床表现, 发现时往往已处于肿瘤晚期。目前GBC的发病机制仍不明确, 有学者认为可能与基因及环境因素有关, 从分子基因学角度分析GBC的发病成为了一个新的研究方向, Kras, TP53, ErbB2, 环氧合酶及血管内皮生长因子等基因均是研究热点。本文针对GBC的流行病学, 发病机制及分子基因学最新研究进展进行综述。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆囊癌; 分子基因学; 发病机制; 综述

核心提要: 胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)的分子基因学治疗是一个新的研究热点, 目前发现的与GBC发病密切相关的基因有Kras, TP53, ErbB2, 环氧合酶及血管内皮生长因子等, 针对以上基因的靶向药物在临床研究中也取得了一定的进展, 并有望改善GBC患者的生存期。

杨敏丽, 戴树龙. 胆囊癌分子基因学研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(14): 903-906

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i14/903.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i14.903>

0 引言

胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)是最常见的胆道系统恶性肿瘤, 发病率因地理、种族及饮食习惯等而不同, 提示该疾病的发生可能与基因及环境等因素有关^[1]. 由于缺乏早期的临床表现, 就诊时往往已处于晚期; 此外, 由于胆囊壁缺乏浆膜层, 肿瘤易浸润至肝脏组织, 手术效果也不理想, 术后5年生存率不足5%^[2]. 因此, 进一步加强GBC的基础研究对改善GBC的诊治效果尤为重要, 本文就GBC在流行病学、病理生理学及分子基因学等方面的最新研究进展作一综述。

1 GBC的流行病学及发病机制

相对于其他消化道恶性肿瘤而言, GBC的全球总体发病率并不算高, 在消化道肿瘤中居第五位, 但病死率高, 预后差^[3]. GBC的发病率存在明显的地域差异, 其中印度人的发病率最高, 达到普通人群的十倍以上, 其次是巴基斯坦人, 我国的GBC发病率也较高. 目前全球范围内GBC的总体发病率呈下降趋势, 而我国的发病率近年来却明显升高, 以上海地区最为突出. 胆囊结石是当前公认的导致GBC变的最主要、最直接的原因, 80%以上的GBC患者与胆囊结石有关, 因此对于有症状的胆石症患者推荐尽早进行胆囊切除术^[4]. 研究表明, GBC的发生与基因及环境因素密切相关, 慢性的胆囊炎性刺激, 长期的化学药物影响及不良的饮食习惯等均是GBC发生的高危因素; 同时, 女性患者的GBC发病率是男性患者的2到3倍左右, 有学者认为这可能因为雌激素可引起胆汁胆固醇过饱和后结晶形成胆结石, 结石形成后反复刺激会导致胆囊黏膜发生不典型增生, 进而发生癌变^[5]. 当然, 关于雌激素水平的高低与GBC的发生之间存在正相关关系仍是一种假设, 需要进一步的实验研究及循证医学依据来证实. 此外, 瓷化胆囊, Mirizzi's综合征及胆汁逆流等也是GBC发生的危险因素, 有GBC家族史的患者发生GBC变的机会也较大, 长期进食油炸、酸性的食物也会增加GBC的发生风险^[6]. 目前关于GBC发生的分子

基因学研究得到了进一步的进展, 与其他恶性肿瘤类似, 相关致癌基因的过表达, 抗癌基因的抑制, DNA修复突变及甲基化异常等均与GBC的发生具有一定的相关性。

2 GBC发生的分子基因学研究

2.1 Kras基因 Kras是负责编码Kras蛋白的原癌基因, 与多种肿瘤的发生及侵袭转移密切相关, Kras活化突变可通过多种信号传导通路引起细胞持续增殖, 这一改变是肿瘤发生的关键环节. 研究表明多数GBC组织中可见Kras基因的第12, 13, 61位密码子的突变, 以第13位密码子突变最为常见, 胆囊腺肌症患者的胆囊组织中则不会发生以上突变^[7]. 而GBC患者的Kras突变检出率也存在一定的地域差异性, 以日本患者的发生率最高^[8]. 由胆囊腺瘤恶变形成的GBC患者Kras突变率在25%左右, 表明Kras突变在胆囊腺瘤癌变的过程中可能发挥重要的作用. Kazmi等^[9]认为Kras基因突变后可通过诱导相关信号因子的过度表达, 进而导致胆道变异, 胆道变异导致的胆汁及胰液返流使患者发生GBC的风险显著增加. Kras基因突变的肿瘤治疗相当困难, 患者的预后较差, 且目前缺乏有效的靶向药物, 近期有研究发现抑制AKT/ERK通路可抑制肿瘤细胞的快速增殖, 可为相应的GBC患者带来希望^[10](表1和表2).

2.2 TP53基因 TP53是一种比较常见的抗癌基因, 主要通过调控基因完整, 细胞凋亡, 基因稳定及抑制血管再生来发挥抗肿瘤的作用, TP53功能丢失后受损的组织细胞会过度增殖而导致肿瘤的发生^[11]. TP53基因突变主要发生在各种疾病(如炎症、损伤等)的后期, 突变后会导一些无功能蛋白的半衰期延长, 而绝大多数GBC组织均可见该类蛋白的过度表达. 查阅相关文献发现, 目前GBC组织发生TP53基因突变的概率在50%左右, 突变主要发生在第5号及第8号外显子的错位表达.

2.3 ErbB2基因 ErbB2基因是表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的同族体, 负责编码酪氨酸蛋白激酶. Kim等^[12]通过免疫组化法发现胆囊腺瘤组织中ErbB2基因呈阴性表达, 而GBC组织阳性表达率则可高达46%. 动物实验结果表明, 使荷瘤小鼠胆囊上皮细胞的基底膜层ErbB2过表达后会激发GBC小鼠模型的肿瘤快速进展. 因此, 可以认为ErbB2基因在GBC的发生及进展过程中均发挥重要作用, ErbB2基因的阳性表达可作为GBC预后较差的标志. Rojas-Sepúlveda等^[13]研究发现对ErbB2过度表达的GBC患者应用相应的靶向抑制剂能延缓其肿瘤的进展速度及改善其预后. 目前临床上相应的靶向药物分为酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)及单克隆抗体两类. 拉帕替尼是其中一种常用的TKI类靶向药物, 通过阻断

表 1 胆囊癌发生的基因表达形式

表达形式	基因名称
过表达	p16, ErbB2, COX-2, BCL-2, HMGA2, HIF-1 α , CCKAR, IL-6, VEGF-A等
低表达	FHIT, Rb, CD9, PSCA, OCT4等
阳性表达	VEGF-C, VEGF-D等

表 2 胆囊癌发生的分子路径

发生路径	基因名称
DNA修复路径	XPC, ERCC2, TP53, XRCC1等
激素调节路径	CCKAR, ESR, PGR, COMT, RXR等
炎症反应路径	CR1, IL-8, TNF- α , MMP-2, MMP-7等
细胞代谢路径	MTHFR, GSTT1, LPL等
组织凋亡路径	CASP8
其他	Kras, TLR2, TLR4等

EGFR与ErbB2之间的二聚化,在肿瘤发病早期发挥抑制作用;帕尼单抗能够特异性的与EGFR结合来抑制EGFR的活性.当前的研究表明单独应用以上靶向药物并不能改善GBC患者的生存期,但当靶向药物与化疗药物联合应用后能发挥更大的抗癌作用^[14].吉西他滨用于胆囊及胆管癌的化疗主要也是通过抑制EGFR及Erb B2的表达,研究表明联合应用吉西他滨与帕尼单抗后明显提高GBC患者的无瘤生存期^[15].

2.4 GBC的其他相关基因 环氧合酶(cyclooxygenase-2, COX-2)是人前列腺素合成的参与因子,通过促进前列腺素的合成来促进血管生成及抑制细胞凋亡等途径来促进肿瘤的发生及侵袭转移. Singh等^[16]研究发现GBC患者肿瘤组织中COX-2的阳性表达率明显高于正常胆囊组织.非甾体类抗炎药塞来昔布可联合吉西他滨应用于进展期GBC的治疗,但当前尚缺乏可改善患者预后的证据.血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)主要是通过特异性促进血管内皮的增生,引起肿瘤细胞的局部增殖及转移. GBC组织中VEGF的表达明显高于胆囊腺瘤及慢性胆囊炎,且阳性表达率与肿瘤的恶性程度及转移程度明显相关.贝伐单抗能竞争性地与VEGF受体相结合而达到抑制肿瘤生长及侵袭的作用,当与化疗药物吉西他滨及奥沙利铂联合用药后可明显缓解部分GBC患者的病情进展,并延长其总生存期及无瘤生存期^[15].

此外, 5-脂氧合酶(5-lipoxy genase, 5-LOX), 金属基质蛋白酶等基因的突变也与GBC的发生发展具有一定的相关性.大样本研究即是指通过反复的大量样本试验

来探讨所有的基因突变中的可能致病基因,而关于GBC致病基因的大样本研究则较为罕见, Li等^[17]报道的ErbB通路导致GBC发生所涉及的数据量相对较大,他们认为ErbB基因突变是诱发GBC的最主要原因.同时,又有学者则认为TP53及Kras基因突变与GBC的发生更为相关,出现以上结果可能是由于肿瘤的异质性造成的.

2.5 甲基化异常与GBC 对胆囊肿瘤DNA甲基化模式的理解能为改善其诊断及预后提供重要的生物学标志物,并最终用于指导治疗.肿瘤抑制基因的启动区甲基化异常会导致其功能的丢失,研究表明甲基化异常与肿瘤患者的生存质量及生存时间之间存在密切的联系,系统性分析发现MGMT基因甲基化可作为影响GBC预后的独立危险因素.

3 结论

我国近年来GBC的发病率呈明显的上升趋势,由于缺乏早期的临床表现及特异性的肿瘤标志物,患者就诊时往往已处于中晚期,部分患者为行胆囊切除术时发现,此种称为意外GBC. GBC的治疗相对困难,效果差,术后辅以放化疗等联合治疗可在一定程度上延长患者的生存期.目前关于GBC的分子基因学研究取得了一定的进展,靶向药物治疗主要是特异性针对Kras, Erb B2及VEGF等靶点.由于GBC的发生是多种因素及多信号通路基因改变造成的,单纯的靶向药物治疗效果有限,但当靶向药物与吉西他滨等化疗药联用后可明显提高肿瘤组织对化疗药物的敏感性,并显著改善其预后.同时,我们相信随着科技水平的提高,对于GBC的早期诊断和

治疗有望取得更进一步的进展.

4 参考文献

- Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3978-3998 [PMID: 28652652 DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3978]
- Zhang LF, Hou CS, Xu Z, Guo LM, Ling XF, Wang LX, Xiu DR. [Laparoscopic treatment for incidental gallbladder cancer: a retrospective 10 years study from a single institution]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2019; 57: 277-281 [PMID: 30929373 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.04.007]
- 张复波, 张雅敏. 胆囊癌发病机制及外科治疗的研究进展. *临床肝胆病杂志* 2018; 5: 1133-1136 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.045]
- Aldossary MY, Alayed AA, Amr SS, Alqahtani S, Alnahawi M, Alqahtani MS. Gallbladder cancer in Eastern Province of Saudi Arabia: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2018; 35: 117-123 [PMID: 30294442 DOI: 10.1016/j.amsu.2018.09.020]
- 石景森, 郑见宝, 马茂, 孙学军. 胆囊癌诊治中的困惑与思考. *肝胆胰外科杂志* 2016; 1: 1-4 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2016.01.001]
- Hickman L, Contreras C. Gallbladder Cancer: Diagnosis, Surgical Management, and Adjuvant Therapies. *Surg Clin North Am* 2019; 99: 337-355 [PMID: 30846038 DOI: 10.1016/j.suc.2018.12.008]
- Sharma A, Kumar A, Kumari N, Krishnani N, Rastogi N. Mutational frequency of KRAS, NRAS, IDH2, PIK3CA, and EGFR in North Indian gallbladder cancer patients. *Ecancermedalscience* 2017; 11: 757 [PMID: 28900470 DOI: 10.3332/ecancer.2017.757]
- Goldin RD, Roa JC. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. *Histopathology* 2009; 55: 218-229 [PMID: 19490172 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03192]
- Kazmi HR, Chandra A, Nigam J, Noushif M, Parmar D, Gupta V. Prognostic significance of K-ras codon 12 mutation in patients with resected gallbladder cancer. *Dig Surg* 2013; 30: 233-239 [PMID: 23838952 DOI: 10.1159/000353133]
- Yellen P, Foster DA. Inhibition of fatty acid synthase induces pro-survival Akt and ERK signaling in K-Ras-driven cancer cells. *Cancer Lett* 2014; 353: 258-263 [PMID: 25086185 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.027]
- Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, Montano-Almendras CP, Husby S, Freiburghaus C, Ek S, Pedersen A, Niemann C, Rätty R, Brown P, Geisler CH, Andersen MK, Guldberg P, Jerkeman M, Grønbaek K. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017; 130: 1903-1910 [PMID: 28819011 DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736]
- Kim YW, Huh SH, Park YK, Yoon TY, Lee SM, Hong SH. Expression of the c-erb-B2 and p53 protein in gallbladder carcinomas. *Oncol Rep* 2001; 8: 1127-1132 [PMID: 11496329 DOI: 10.3892/or.8.5.1127]
- Rojas-Sepúlveda D, Tittarelli A, Gleisner MA, Ávalos I, Pereda C, Gallegos I, González FE, López MN, Butte JM, Roa JC, Fluxá P, Salazar-Onfray F. Tumor lysate-based vaccines: on the road to immunotherapy for gallbladder cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67: 1897-1910 [PMID: 29600445 DOI: 10.1007/s00262-018-2157-5]
- 于志远, 孙岩. 胆囊癌的诊断与治疗进展. *中国普外基础与临床杂志* 2019; 3: 282-287 [DOI: 10.7507/1007-9424.201812102]
- 宋虎伟, 慎浩鑫, 陈晨, 王林, 耿智敏. 胆囊癌相关基础研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2015; 8: 574-576 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.08.017]
- Singh TD, Gupta S, Shrivastav BR, Tiwari PK. Epigenetic profiling of gallbladder cancer and gall stone diseases: Evaluation of role of tumour associated genes. *Gene* 2016; 576: 743-752 [PMID: 26456195 DOI: 10.1016/j.gene.2015.10.004]
- Li M, Zhang Z, Li X, Ye J, Wu X, Tan Z, Liu C, Shen B, Wang XA, Wu W, Zhou D, Zhang D, Wang T, Liu B, Qu K, Ding Q, Weng H, Ding Q, Mu J, Shu Y, Bao R, Cao Y, Chen P, Liu T, Jiang L, Hu Y, Dong P, Gu J, Lu W, Shi W, Lu J, Gong W, Tang Z, Zhang Y, Wang X, Chin YE, Weng X, Zhang H, Tang W, Zheng Y, He L, Wang H, Liu Y, Liu Y. Whole-exome and targeted gene sequencing of gallbladder carcinoma identifies recurrent mutations in the ErbB pathway. *Nat Genet* 2014; 46: 872-876 [PMID: 24997986 DOI: 10.1038/ng.3030]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红





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

