

- ment for acute gastric variceal bleeding induced by non-EUS-guided variceal glue injection (with video) [J]. Endosc Int Open, 2019, 7 (3): E380 – E383.
- [35] Rowley MW, Suarez J. Coil migration after EUS-guided coil embolization of gastric varices [J]. Gastrointest Endosc, 2021, 93 (3): 764 – 765.
- [36] Boregowda U, Umapathy C, Halim N, et al. Update on the management of gastrointestinal varices [J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2019, 10 (1): 1 – 21.
- [37] Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, et al. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos) [J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74 (5): 1019 – 1125.
- [38] McCarty TR, Bazarbashi AN, Hathorn KE, et al. Combination therapy versus monotherapy for EUS-guided management of gastric varices: a systematic review and meta-analysis [J]. Endosc Ultrasound, 2020, 9 (1): 6 – 15.
- [收稿日期 2021-04-14] [本文编辑 韦 颖 韦所苏]

本文引用格式

周庆南,郭先文,张 国,等.消化内镜下治疗胃静脉曲张的研究进展 [J].中国临床新医学,2021,14(6):620 – 624.

新进展综述

肝吸虫引发胆管细胞癌发病机制的研究进展

谢红丹(综述), 曹 聪(审校)

基金项目: 广西自然科学基金项目(编号:2020JJA140192); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(编号:2020KY13020); 广西研究生教育创新计划项目广西学位与研究生教育改革课题(编号:JGY2020166)

作者单位: 533000 广西,右江民族医学院研究生学院(谢红丹); 533000 广西,右江民族医学院附属医院全科医学科(曹 聪)

作者简介: 谢红丹(1993 -),女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:消化系统疾病基础与临床。E-mail:1061157684@qq.com

通讯作者: 曹 聪(1983 -),男,医学硕士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:消化系统疾病基础与临床。E-mail:281261971@qq.com

[摘要] 肝吸虫病是一种危害性极大的食源性寄生虫病。全世界感染肝吸虫的人数大约有3 500万,约有11亿人存在感染风险。长期肝吸虫感染引起最严重的并发症是胆管细胞癌(CCA),世界卫生组织国际癌症研究署已经将肝吸虫列为CCA的I类致癌性病原体。近年来,有许多学者对肝吸虫感染的致病机制做了相应的临床及实验研究,但至今其致病机制尚未明晰。该文就肝吸虫引发CCA的发病机制作一综述。

[关键词] 肝吸虫; 胆管细胞癌; 发病机制

[中图分类号] R 575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)06-0624-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.06.22

Research progress in the pathogenesis of cholangiocarcinoma caused by liver flukes XIE Hong-dan, CAO Cong. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi 533000, China

[Abstract] Clonorchiasis is a kind of food-borne parasitic diseases with great harmfulness. There are about 35 million people infected with liver flukes in the world, and about 1.1 billion people are at risk of infection. Cholangiocarcinoma (CCA) is the most serious complication caused by long-term infection of liver flukes. Therefore, World Health Organization International Cancer Research Agency has listed liver flukes as a class I carcinogenic pathogen of CCA. In recent years, many scholars have done the corresponding clinical and experimental studies on the carcinogenic mechanisms of liver flukes infection, but so far their carcinogenic mechanisms are not very clear. In this paper, we review the pathogenesis of CCA caused by liver flukes.

[Key words] Liver flukes; Cholangiocarcinoma (CCA); Pathogenesis

肝吸虫病主要受华支睾吸虫或麝猫后睾吸虫感染所致。华支睾吸虫多在中国、越南、韩国流行,广东、广西、黑龙江是我国主要流行地区;而麝猫后睾吸虫多见于东南亚国家^[1]。我国感染者与患者人数大

概有1 500万,约11亿人存在感染风险。因此,华支睾吸虫病已成为我国现如今最严重的食源性寄生虫病^[2-3]。其病理学基础主要是机械性损伤、排泄-分泌代谢产物(excretory-secretory products, ESPs)产生

的免疫炎症改变、进行性胆管周围纤维化及胆管上皮细胞的增生。胆管细胞癌(cholangiocarcinoma, CCA)是肝吸虫感染导致的最严重的并发症,其发病率在原发性肝癌病理分型中位居第二,疾病特征为早期缺乏临床症状、病情快速进展且病死率高^[4]。因此,2012 年,华支睾吸虫被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)国际癌症研究署正式列为 CCA 的 I 类致癌物^[5]。肝吸虫感染和 CCA 之间的致病联系包括由吸虫的取食和迁移活动引起胆管上皮的机械性损伤、感染相关炎症引起的免疫病理学改变及其 ESPs 的直接影响,这些机制共同导致胆管上皮增生和腺瘤性改变,继而胆管上皮细胞逐渐向恶性转化^[6]。近年来有许多学者对肝吸虫感染的致癌机制做了相应的临床及实验研究,但至今其致癌机制尚未明晰。本文就肝吸虫引发 CCA 的发病机制作一综述。

1 机械性损伤

当内含肝吸虫囊蚴的生/半生的淡水鱼被人摄食进入十二指肠后,囊蚴与胰蛋白酶接触并排出幼虫,随后幼虫经胆汁趋化性快速迁移到肝内胆管,并逐渐发育为成虫。虫体移动、ESPs 及其免疫病理改变可使胆管上皮损伤。随着虫体体积增大及数量增多,胆管上皮损伤渐进性加重,致使胆道壁变厚、胆道狭窄、胆道内压增加,而后胆管上皮逐渐形成溃疡。虫卵从溃疡口进入胆管周围组织后,许多炎症细胞浸润并逐步发展为嗜酸性肉芽肿性炎,致使胆管周围纤维化。研究^[7]发现,华支睾吸虫感染组家兔肝内胆管明显增粗,镜下见汇管区增大并有胶原成分积聚,肝内胆管增粗、胆管壁增厚,胆管及周围组织炎症,胆管内皮局部可见低级到高级的上皮内瘤变。长期华支睾吸虫感染引起的机械损伤与慢性炎症反应致使的胆管上皮病理性增生是胆管上皮癌前病变和腺瘤样改变的标志^[8]。此外,肝吸虫长期寄生于宿主的外周胆管中,引起胆管和周围肝组织的病理变化,包括炎症、黏膜中产生黏蛋白的细胞化生、进行性胆管周围纤维化和上皮细胞增生,尤其是肝吸虫机械和化学刺激引起的胆管上皮持续性损伤和炎症反应,有助于肝吸虫相关性 CCA 的发生^[9]。

2 肝吸虫 ESPs 的作用

肝吸虫将 ESPs 的成分通过体表排泄口排出并渗入胆管上皮和肝脏组织,形成一种 ESPs 微环境,这在宿主与寄生虫的相互作用中产生重要的影响。在 ESPs 微环境下的细胞呈现出多种病理改变,如氧化还原失调、增殖、凋亡及炎症反应^[10-11]。研究者通过分析经 ESPs 处理的人 CCA 细胞系(human cholan-

giocarcinoma cell line, HuCCT1)的差异转录和蛋白质组发现,被调控的基因或蛋白质参与了细胞信号转导、凋亡、癌变、代谢和氧化还原稳态,这表明 ESPs 在宿主细胞的病理改变过程中起着多重作用^[12]。华支睾吸虫 ESPs 的成分中一些已鉴定的蛋白质,如解毒酶、肌红蛋白、蛋白酶、蛋白酶抑制剂、哺乳动物生长因子的同源物和抗凋亡蛋白,具有高度的免疫原性,在人类宿主中具有同源物^[13]。重组麝猫后睾吸虫 ESPs 的蛋白质如硫氧还蛋白、颗粒样生长因子被人胆管细胞内化,并调节与凋亡信号、伤口愈合和癌症途径相关的基因/蛋白表达,这说明了 ESPs 的蛋白质成分可能在肝吸虫相关 CCA 的致病机理中起着至关重要的作用^[14]。据报道^[15],源于华支睾吸虫的 ESPs 诱导组蛋白乙酰转移酶募集和微小染色体维持蛋白 7 的反式激活,可能通过组蛋白乙酰化修饰改变致癌靶基因的转录调节,从而导致正常细胞向 CCA 细胞转化。此外,肝吸虫产生的 ESPs 还能推动 CCA 细胞的迁移和侵袭,这是导致 CCA 进展至关重要的环节。Pak 等^[16]的研究表明,ESPs 依赖性基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 的活性增强与核因子-κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB)、NF-κB-α 抑制蛋白(inhibitor of NF-κB-α, IκB-α)的活性诱导可能有助于 CCA 的进展,在慢性华支睾吸虫病相关肝胆损害的情况下,细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2-NF-κB-MMP-9 信号通路的组成性失调或许可以促使正常胆管细胞向恶性转化,进而获得如 CCA 细胞等更具侵袭性的表型。据报道^[17],经 ESPs 处理的 HuCCT1 细胞能促使其三维侵入相邻的细胞外基质(extracellular matrix, ECM),同时增加了局灶性黏附蛋白和金属蛋白酶的表达水平,表明 ESPs 可能改变 CCA 细胞的细胞-细胞和细胞-ECM 黏附特性,ESPs 的刺激通过促进局部黏附形成和增强 ECM 降解能力,促进了 HuCCT1 细胞的侵袭。Kim 等^[18]的研究表明,华支睾吸虫的 ESPs 在体外诱导环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-2 表达,促进 CCA 细胞的增殖及其细胞周期从 S 向 G₂/M 转换,导致细胞表型变化,抵消小白菊内酯的抗癌作用。在 CCA 细胞与胆管细胞共培养的更为复杂的肿瘤微环境中,由于胆管细胞、CCA 细胞和华支睾吸虫 ESPs 之间的协调相互作用,梯度电刺激可促进 HuCCT1 细胞侵袭正常胆管细胞形成胆管板,并以浓度依赖的方式形成 I 型胶原基质,这导致了暴露于 ESPs 的细胞中白介素(interleukin, IL)-6 和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β₁

的分泌增加，并引起细胞钙黏蛋白转换，从而促进了更具侵袭性的CCA细胞表型^[10,19]。

3 免疫炎症反应

3.1 细胞因子的产生 在肝吸虫感染过程中，胆管上皮细胞持续被刺激后产生细胞因子参与免疫炎症反应^[19]。细胞因子识别并结合膜受体后启动信号转导通路，致使免疫细胞活化、细胞增殖、迁移、分化与凋亡。炎性细胞因子通常分为促炎性：IL-12、IL-1、IL-15、IL-4、IL-17、IL-6、IL-23、干扰素（interferon, IFN）- α 、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）- α ，以及抗炎性：IL-10、TGF- β ^[20]。肝吸虫感染可依次激活不同宿主细胞中促炎性细胞因子的表达^[13,21]。促炎性细胞因子的增加可能促使胆管上皮与周围肝组织的免疫炎症反应，最终导致更严重的慢性肝胆损伤甚至CCA的发展^[21]。研究^[22]表明，华支睾吸虫感染引起的肝损伤和炎症反应，激活了IFN- α 1、IL-2、IL-1b及TGF- β_2 等细胞因子的表达，持续提高了免疫网络分泌的呈时间依赖性的IL-3和IL-6浓度。IL-6作为一种重要的调节性细胞因子，其参与人体对病原微生物的天然免疫反应和慢性炎症反应，在各种炎症性疾病的发病机制中发挥着不可或缺的作用。血循环中IL-6水平的升高显著增加了麝猫后睾吸虫感染引起的胆管周围纤维化及CCA的风险，IL-6可能在慢性致病过程中通过创造一个刺激胆管纤维沉积和癌变的持续性炎症环境发挥关键作用^[23]。一项体外实验^[24]证明，IL-6和TGF- β_1 参与了CCA炎症条件下的串扰，CCA细胞通过Smad家族蛋白（SMAD family member, Smad）4功能从促进细胞凋亡向增强恶性转变，获得侵袭、转移、耐药和上皮-间充质转变等恶性特征。IL-17a可经过刺激血管形成、集聚中性粒细胞促进肿瘤的发展。Su等^[25]研究表明，IL-17a在肿瘤内或瘤旁组织中的表达在肝吸虫感染的CCA患者中明显高于无肝吸虫感染的CCA患者，IL-17a的上调与肝吸虫感染有关，提示肝吸虫感染本身是CCA发展的危险因素，肝吸虫感染引起的炎症反应有助于CCA的发展。

3.2 细胞因子的失调 尽管炎性细胞因子的产生是宿主抵抗感染或损伤的一种防御机制，但在慢性华支睾吸虫病相关肝胆系统异常的情况下，这些多效性细胞因子的持续和失调的产生被认为是促发性的，它们调节抗肿瘤反应和诱导恶性细胞转化，炎性细胞因子的组成性失调可能会增强胆管及其周围肝组织中更具侵袭性的病理过程，从而导致CCA的发生^[13,21]。例如，TNF- α 最初被认为是引起肿瘤坏死

的一个相对高浓度因子，它在慢性和中度水平上的活性可以促进肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。对于分泌的IL-1 β ，低浓度的IL-1 β 诱导局部炎症反应并激活保护性免疫，而高浓度的IL-1 β 诱导广泛炎症反应并伴有组织损伤和恶性细胞侵袭性增加。IL-1 β 和TNF- α 的组成性失调的产生归因于炎症相关的组织损伤以及随后的肿瘤发生和进展^[13]。在华支睾吸虫感染小鼠模型中^[21]，血循环TNF- α 和IL-6浓度的峰值出现时间为感染后1周和2周，而IL-1 β 的峰值出现时间为感染后8周，这意味着在华支睾吸虫感染期间，促炎细胞因子的表达可能受到免疫反应的差异调节。研究^[26-27]证明，华支睾吸虫感染小鼠的CD4 $^+$ CD25 $^+$ Foxp3 $^+$ 调节性T细胞（regulatory T cells, Treg）/IL-17分泌性T细胞（IL-17-secreting helper T cells, Th17）升高，提示Treg与Th17比值的异常可能对华支睾吸虫病引起肝纤维化的进展产生重要的影响，一旦Treg与Th17之间的平衡被破坏，炎症细胞的数量就会减少，胶原沉积会随着感染的发展而急剧增加。

3.3 氧化自由基的产生 肝吸虫感染引起的慢性炎症会产生大量能破坏细胞生物分子的氧化自由基，如活性氧（reactive oxygen species, ROS）、活性氮（reactive nitrogen species, RNS），导致氧化产物的形成，发生突变、遗传不稳定、表观遗传变化和基因表达的改变^[28]。研究^[29]发现，用ESPs处理的人CCA细胞，可以激活COX、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthetase, iNOS)、黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)、NADPH氧化酶[nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADPH) oxidase, NOX]及脂氧合酶，并呈时间依赖性，从而引发自由基的增加。据报道^[12]，ESPs介导了ROS的产生，这表明在华支睾吸虫ESPs的反应中产生的ROS导致了HuCCT1细胞中硫氧还蛋白和过氧还蛋白亚型等抗氧化蛋白的表达升高，而肝吸虫通过线粒体膜去极化引起大鼠嗜酸细胞凋亡。这意味着来自肝吸虫的ESPs触发了自由基的产生，这些自由基与宿主细胞的初始病理生理反应有关。在暴露于华支睾吸虫ESPs的HuCCT1细胞中，由NOX、XO和iNOS活化产生的自由基参与了NF- κ B的活化，自由基的增加显著促进胞浆降解I κ B- α 及NF- κ B亚基RelA与p50的核易位，并增加了NF- κ B共有DNA结合活性，这表明酶促产生的自由基是宿主NF- κ B介导的炎症反应的关键触发因子^[11]。氧化损伤产物通过iNOS诱导局部一氧化氮生成，并积聚在胆管周围的慢性炎症部

位。胆管上皮细胞一直处于高浓度的氧化损伤环境中,致使CCA的发生和(或)进展^[30]。在炎症反应中生成多余的自由基导致脂质过氧化(lipid peroxidation,LPO),致使大量的氧化性DNA损伤和细胞稳态失调。研究^[21]表明,华支睾吸虫感染由于产生LPO而破坏宿主的氧化还原平衡,从而创造了一种促进癌症的微环境,这有利于华支睾吸虫相关CCA的发生与发展。宿主细胞氧化还原稳态的破坏以及自由基和Toll样受体激活之间的内源性相互作用的延长加重了胆管上皮和周围肝组织的慢性炎症环境,最终导致更严重的肝胆损害^[9]。除了ROS和RNS直接修饰DNA外,LPO产物如反式-4-羟基-2-壬醛、丙二醛以及巴豆醛也能修饰DNA碱基,形成各种外环加合物,导致细胞突变以及致癌性损伤。自由基和LPO产物还可以调节信号分子,改变参与炎症和癌变的转录因子和酶的功能^[31]。

4 胆管周围纤维化

肝吸虫感染可以导致胆管周围纤维化,慢性反复感染或重度感染还能进展至肝硬化。在感染早期阶段,幼虫的ESPs刺激胆管上皮增殖,并沿胆道系统触发炎症反应;而到感染后期,胆管上皮增生逐渐进展为腺体增生和胆管上皮中腺瘤性增生;在重度感染中,胆管周围纤维化向上延伸至胆管毛细血管,向下延伸至门脉区域;长期慢性感染的条件下,一些病例形成的胆管周围纤维化还能够发展成胆汁性肝硬化^[10]。这些腺瘤性增生、胆管周围纤维化或肝硬化的形成最终可导致CCA。长期慢性肝损伤时,肝星状细胞(hepatic stellate cells,HSCs)处于包括氧化应激、凋亡体、细胞因子在内的自分泌或旁分泌信号的微环境中,并转变成活化的肌成纤维细胞,这在发生肝纤维化的过程中是一个至关重要的环节。HSCs的活化可产生细胞因子及生长因子并导致ECM的生成与积累,从而推动肝纤维化的进展^[32-34]。研究^[35]结果显示,华支睾吸虫溶血磷脂酶A(lysophospholipase A of *Clonorchis sinensis*,CsLysoPLA)在成虫及其ESPs引起的机械和化学损伤后渗透毛细血管,然后通过蛋白激酶A依赖的B型丝/苏氨酸蛋白激酶(B-type serine/threonine protein kinase,B-Raf)/ERK1/2途径上调巨噬细胞IL-25激活HSCs,从而促进肝纤维化。通过免疫定位分析^[36],CsLysoPLA定位于实验感染大鼠肝内胆管内的腺瘤样增生组织中,腺瘤样增生是由胆管细胞恶性转化而成,它和上皮增生共同参与了细胞增殖介导的CCA的发生。此外,CsLysoPLA还上调了HSCs中促纤维化基因的表达。华支睾吸虫

慢性感染导致的胆管周围纤维化受到TGF-β/Smad信号通路的密切调控,随着感染的发展,胶原沉积逐渐增加^[26]。据报道^[37],华支睾吸虫ESPs成分中的分泌型磷脂酶A2还能促使HSCs的增殖与活化,从而参与肝纤维化的形成与发展。华支睾吸虫感染小鼠模型的研究结果显示,Th2和Treg细胞亚群的增加可能在肝纤维化的形成中起重要作用^[38]。华支睾吸虫感染诱导的IL-13和ESPs中糖基化T2核糖核酸酶的免疫也可能有利于肝纤维化的发生^[39]。

5 展望

肝吸虫在我国广泛分布,有着严重的危害性,CCA的发生发展与长期迁延性的肝吸虫感染有密不可分的联系。肝吸虫感染与CCA致病关系的相关研究已经持续了100多年,其致癌机制的研究也取得了重要进展,但目前二者的因果关系仍未十分明确。在这分子生物学、免疫学及科学实验技术飞快发展的时代,各学科、各领域之间相互影响、相互促进,因此研究者还可从不同角度进一步深入探究肝吸虫诱发CCA的分子生物学及基因组学机制,这有助于降低肝吸虫相关CCA的发病率和病死率,为其治疗、药物研制等提供相关科学理论依据。

参考文献

- [1] 孙青松,于妮娜,尚信池,等.华支睾吸虫病在我国的流行及诊断方法研究进展[J].动物医学进展,2019,40(8):84-88.
- [2] 陈庭金,黄艳,余新炳.肝吸虫病:严峻挑战与防治对策的思考[J].中华疾病控制杂志,2016,20(1):1-4,12.
- [3] 吴忠道,黄艳,宋兰桂.我国人体寄生虫病防治的新挑战:食源性寄生虫病的防治[J].中国热带医学,2019,19(1):1-3.
- [4] Fouassier L, Marzoni M, Afonso MB, et al. Signalling networks in cholangiocarcinoma: molecular pathogenesis, targeted therapies and drug resistance[J]. Liver Int, 2019,39(Suppl 1):43-62.
- [5] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens[J]. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2012,100(Pt E):1-538.
- [6] Sripa B, Brindley PJ, Mulvenna J, et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*—multiple pathways to cancer [J]. Trends Parasitol, 2012,28(10):395-407.
- [7] 方竟,周忠洋,廖锦元.华支睾吸虫感染致胆管损伤肝纤维化的实验研究[J].新发传染病电子杂志,2019,4(2):112-116.
- [8] Kim TS, Pak JH, Kim JB, et al. *Clonorchis sinensis*, an oriental liver fluke, as a human biological agent of cholangiocarcinoma: a brief review[J]. BMB Rep, 2016,49(11):590-597.
- [9] Bahk YY, Pak JH. Toll-like receptor-mediated free radical generation in *Clonorchis sinensis* excretory-secretory product-treated cholangiocarcinoma cells[J]. Korean J Parasitol, 2016,54(5):679-684.
- [10] Na BK, Pak JH, Hong SJ. *Clonorchis sinensis* and clonorchiasis [J]. Acta Trop, 2020,203:105309.

- [11] Nam JH, Moon JH, Kim IK, et al. Toll-like receptor-mediated free radical generation in *Clonorchis sinensis* excretory-secretory product-treated cholangiocarcinoma cells[J]. *Int J Parasitol*, 2012, 42(1): 103–113.
- [12] Pak JH, Moon JH, Hwang SJ, et al. Proteomic analysis of differentially expressed proteins in human cholangiocarcinoma cells treated with *Clonorchis sinensis* excretory-secretory products[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 108(6): 1376–1388.
- [13] Pak JH, Lee JY, Jeon BY, et al. Cytokine production in cholangiocarcinoma cells in response to *Clonorchis sinensis* excretory-secretory products and their putative protein components[J]. *Korean J Parasitol*, 2019, 57(4): 379–387.
- [14] Matchimakul P, Rinaldi G, Suttiprapa S, et al. Apoptosis of cholangiocytes modulated by thioredoxin of carcinogenic liver fluke[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 65: 72–80.
- [15] Kim DW, Kim JY, Moon JH, et al. Transcriptional induction of minichromosome maintenance protein 7 (Mcm7) in human cholangiocarcinoma cells treated with *Clonorchis sinensis* excretory-secretory products[J]. *Mol Biochem Parasitol*, 2010, 173(1): 10–16.
- [16] Pak JH, Shin J, Song IS, et al. *Clonorchis sinensis* excretory-secretory products regulate migration and invasion in cholangiocarcinoma cells via extracellular signal-regulated kinase 1/2/nuclear factor- κ B-dependent matrix metalloproteinase-9 expression[J]. *Int J Parasitol*, 2017, 47(1): 51–59.
- [17] Won J, Ju JW, Kim SM, et al. *Clonorchis sinensis* infestation promotes three-dimensional aggregation and invasion of cholangiocarcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110705.
- [18] Kim YJ, Choi MH, Hong ST, et al. Resistance of cholangiocarcinoma cells to parthenolide-induced apoptosis by the excretory-secretory products of *Clonorchis sinensis*[J]. *Parasitol Res*, 2009, 104(5): 1011–1016.
- [19] Won J, Cho Y, Lee D, et al. *Clonorchis sinensis* excretory-secretory products increase malignant characteristics of cholangiocarcinoma cells in three-dimensional co-culture with biliary ductal plates[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(5): e1007818.
- [20] Inclan-Rico JM, Siracusa MC. First responders: innate immunity to helminths[J]. *Trends Parasitol*, 2018, 34(10): 861–880.
- [21] Maeng S, Lee HW, Bashir Q, et al. Oxidative stress-mediated mouse liver lesions caused by *Clonorchis sinensis* infection[J]. *Int J Parasitol*, 2016, 46(3): 195–204.
- [22] Choi W, Chu J. The characteristics of the expression of heat shock proteins and COX-2 in the liver of hamsters infected with *Clonorchis sinensis*, and the change of endocrine hormones and cytokines[J]. *Folia Parasitol (Praha)*, 2012, 59(4): 255–263.
- [23] Sripa B, Thinkhamrop B, Mairiang E, et al. Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by *Opisthorchis viverrini*[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012, 6(5): e1654.
- [24] Yamada D, Kobayashi S, Wada H, et al. Role of crosstalk between interleukin-6 and transforming growth factor-beta 1 in epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in biliary tract cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(7): 1725–1740.
- [25] Su SB, Zhang JF, Huang FF, et al. Large numbers of interleukins-22- and -17A-producing T helper cells in cholangiocarcinoma related to liver fluke infection[J]. *Microbiol Immunol*, 2017, 61(8): 345–354.
- [26] Yan C, Wang L, Li B, et al. The expression dynamics of transforming growth factor- β /Smad signaling in the liver fibrosis experimentally caused by *Clonorchis sinensis*[J]. *Parasit Vectors*, 2015, 8: 70.
- [27] Yan C, Zhang BB, Hua H, et al. The dynamics of Treg/Th17 and the imbalance of Treg/Th17 in *Clonorchis sinensis*-infected mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e143217.
- [28] Thanan R, Techasen A, Hou B, et al. Development and characterization of a hydrogen peroxide-resistant cholangiocyte cell line: a novel model of oxidative stress-related cholangiocarcinoma genesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(1): 182–188.
- [29] Pak JH, Kim IK, Kim SM, et al. Induction of cancer-related microRNA expression profiling using excretory-secretory products of *Clonorchis sinensis*[J]. *Parasitol Res*, 2014, 113(12): 4447–4455.
- [30] Kim EM, Bae YM, Choi MH, et al. Cyst formation, increased anti-inflammatory cytokines and expression of chemokines support for *Clonorchis sinensis* infection in FVB mice[J]. *Parasitol Int*, 2012, 61(1): 124–129.
- [31] Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11): 1603–1616.
- [32] Yin C, Evans KJ, Asahina K, et al. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 1902–1910.
- [33] Iwaisako K, Brenner DA, Kisseleva T. What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(Suppl 2): 65–68.
- [34] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(6): 1655–1669.
- [35] Zhou L, Shi M, Zhao L, et al. *Clonorchis sinensis* lysophospholipase A upregulates IL-25 expression in macrophages as a potential pathway to liver fibrosis[J]. *Parasit Vectors*, 2017, 10(1): 295.
- [36] Zhang F, Liang P, Chen W, et al. Stage-specific expression, immunolocalization of *Clonorchis sinensis* lysophospholipase and its potential role in hepatic fibrosis[J]. *Parasitol Res*, 2013, 112(2): 737–749.
- [37] Wu Y, Li Y, Shang M, et al. Secreted phospholipase A2 of *Clonorchis sinensis* activates hepatic stellate cells through a pathway involving JNK signalling[J]. *Parasit Vectors*, 2017, 10(1): 147.
- [38] Zhang BB, Yan C, Fang F, et al. Increased hepatic Th2 and Treg subsets are associated with biliary fibrosis in different strains of mice caused by *Clonorchis sinensis*[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171005.
- [39] Xu Y, Liang P, Bian M, et al. Interleukin-13 is involved in the formation of liver fibrosis in *Clonorchis sinensis*-infected mice[J]. *Parasitol Res*, 2016, 115(7): 2653–2660.

[收稿日期 2020-09-04] [本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

谢红丹, 曹聪. 肝吸虫引发胆管细胞癌发病机制的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(6): 624–628.