

2 型糖尿病患者结直肠息肉发病及癌变机制的研究进展

杨 腾, 薛君力

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(编号:2017CFB735)

作者单位: 长江大学附属荆州医院内分泌科, 荆州 434020

第一作者: 杨 腾, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 内分泌及代谢疾病的诊治。E-mail: 2296892818@qq.com

通信作者: 薛君力, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 内分泌及代谢疾病的诊治。E-mail: L10045@yangtzeu.edu.cn

[摘要] 结直肠癌发病率呈上升趋势。结直肠癌癌前病变的结直肠息肉受到了广泛关注。糖尿病是肠息肉的危险因素, 其增加了包括结直肠癌在内的各种肿瘤患病风险, 影响人们身体健康。该文对 2 型糖尿病患者结直肠息肉发病及癌变机制的研究进展作一综述。

[关键词] 结直肠息肉; 糖尿病; 恶性肿瘤; 发病机制

[中图分类号] R 735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)01-0113-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.01.21

Research progress on the pathogenesis and carcinogenesis of colorectal polyps in patients with type 2 diabetes mellitus YANG Teng, XUE Junli. Department of Endocrinology, Jingzhou Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434020, China

[Abstract] The incidence of colorectal cancer is on the rise. As a precancerous lesion of colorectal cancer, colorectal polyps have received extensive attention. Diabetes mellitus is a risk factor for intestinal polyps, which increases the risk of various tumors, including colorectal cancer, and affect people's physical health. In this paper, the research progress on the pathogenesis and carcinogenesis of colorectal polyps in patients with type 2 diabetes mellitus is reviewed.

[Key words] Colorectal polyp; Diabetes mellitus; Malignant tumor; Pathogenesis

研究显示, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率在我国消化道疾病中位居第二^[1], 结直肠息肉与其关系密切, 被认为是 CRC 的癌前病变。高风险腺瘤人群患 CRC 的概率是正常人群的 2.7 倍^[2]。结直肠息肉起病隐匿, 临床表现无特异性, 日常生活中难以察觉, 主要是通过结肠镜检查发现并切除。这种方式也是目前降低 CRC 发病风险的主要手段。肠

息肉的发病机制尚未明确。糖尿病(diabetes mellitus, DM)可增加多种癌症的发病风险。一项大型随访性研究显示, DM 患者的癌症发病率比非 DM 患者高 25%。该研究共列出了前列腺癌、乳腺癌、子宫癌等 24 种癌症, 结果显示 DM 患者共有 21 种癌症的发病率高于非 DM 患者, CRC 为 DM 患者中最常见的癌症之一^[3]。目前大多数研究认为 DM 与肠息肉存在许

[36] Behrents RG, Shelgikar AV, Conley RS, et al. Obstructive sleep apnea and orthodontics: an American Association of Orthodontists White Paper [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2019, 156(1):13-28.

[37] 聂改云, 胡红云, 梁 蓉, 等. 骨性Ⅱ类错殆畸形对上气道形态影响的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(7):737-742.

[38] 中国儿童 OSA 诊断与治疗指南制订工作组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 等. 中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南(2020)

[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(8):729-747.

[39] 任旭升, 徐 超, 李 崇. 上颌快速扩弓术后复发的研究进展[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(10):1199-1200.

[收稿日期 2023-09-22][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

汪 华, 徐卫华, 郑之峻. 上颌骨性扩弓器在成人上颌横向发育不足治疗中的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2024, 17(1):108-113.

多共同危险因素,且 DM 对肠息肉的发生、进展起着促进作用,可增加其患病率及癌变风险^[4]。本文对 DM 中发病率较高的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者结直肠息肉发病及癌变机制的研究进展进行综述。

1 T2DM 促进结直肠息肉发病及癌变的可能机制

大多数 CRC 源自上皮息肉,结直肠息肉形成及恶变的机制涉及结肠干细胞(colon stem cell, CSC)获得性突变、种系突变或炎症相关突变^[5]。其中包含很多信号通路,Wnt/ β -catenin 通路为 CRC 驱动因素,也是最具代表性的信号通路之一,其他的信号通路还有与细胞增殖、凋亡、耐药、炎症、氧化应激、血管生成、上皮间质转化和转移均密切相关的核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路,与血管生成相关的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路、法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)信号转导、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路等^[6-8]。这些信号通路繁多且相互串扰,DM 导致的机体糖代谢紊乱或其他能量代谢变化可能通过增强这些细胞信号通路,打破组织细胞因子平衡引发免疫监控机制异常,改变肠道功能,影响抑癌促癌基因表达等方面来促进肠息肉发展及恶性转变。

1.1 机体高血糖水平与氧化应激 DM 显著临床特征表现为持续性的高血糖,长期高血糖可导致患者机体器官功能障碍,引起的氧化应激是 DM 微血管和大血管并发症的主要机制。研究发现,一种被称为“Warburg 效应”的特殊代谢现象,肿瘤细胞更倾向于通过糖酵解而不是线粒体氧化磷酸化来获取能量。在低氧环境中,Akt 癌基因突变导致葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)1 和 GLUT3 等表达上调,促进肿瘤细胞利用葡萄糖作为主要能量底物^[9]。T2DM 患者血清中高浓度的葡萄糖,为肿瘤细胞提供了良好的微环境,亦可上调凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1,与氧化低密度脂蛋白结合后,激活 NF- κ B 通路,增加活性氧的产生,导致 DNA、蛋白质和其他分子的非特异性氧化,直接损伤肠道细胞。还通过二酰基甘油激活激酶 C 途径,增加己糖胺途径通量,增加晚期糖基化末端(advanced glycation end products, AGEs)产生,增加多元醇途径通量^[10],导致肠

道氧化应激水平增高。AGEs 浓度升高导致 AGEs 受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)表达上调,RAGE 和 AGEs 之间的相互作用诱导炎症细胞的募集和激活,释放炎症细胞因子。AGEs 通过激活细胞中 RAGE/ERK/特异性蛋白 1(specific protein 1, SP1)/基质金属肽酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)级联,促进 CRC 的侵袭和转移^[11-12]。高血糖还可促进细胞葡萄糖向山梨醇的酶转化,使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化剂减少,线粒体中过氧化物相对增多,清除不足^[13]。长期氧化应激最终导致胰岛 β 细胞受损和功能减退,胰岛素分泌不足和缺陷,使机体产生胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),干扰胰岛素信号转导。研究证实,IR 与 DM 患者肠道病变密切相关,IR 可影响细胞凋亡并对结直肠细胞异常增殖产生影响^[14]。

1.2 IR 与高胰岛素血症 T2DM 患者的 IR 和高胰岛素血症是促进大肠息肉发展的中心环节。IR 为 T2DM 的一个重要特点,表现为机体对胰岛素的敏感性下降,胰岛素降血糖作用减弱,进而反馈性引起胰岛素分泌增加。升高的胰岛素可结合胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)受体发挥促生长作用,还能抑制 IGF 结合蛋白^[15]。IGF-1 激活 PI3K/mTOR 信号通路,PI3K 将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate, PIP3),PIP3 信号蛋白通过作用于 Akt/苏氨酸残基激活蛋白激酶 B,靶向激活下游蛋白 mTOR,该蛋白负责细胞周期进程、增殖、延迟凋亡、生长和存活,导致肿瘤细胞存活和迁移,IGF-1 同时激活 MAPK/ERK 通路,促进肿瘤细胞代谢和增殖,通过上调 VEGF 的表达促进肿瘤血管生成,从而促进结直肠肿瘤的生长和转移;胰岛素除了具有促进有丝分裂、血管生成的作用外,还是糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)抑制剂,GSK-3 β 的下调通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来增强致癌作用^[16-18]。胰岛素促进产生的 IGF-1 还可通过删除原高血糖素表达细胞中的肿瘤抑制因子 LKB1 促进形成肠息肉。肿瘤抑制因子 LKB1 可激活腺苷酸活化蛋白激酶[adenosine monophosphate(AMP) activated protein kinase, AMPK],抑制细胞增殖分化。删除该因子促进高血糖素表达细胞向间充质转化,增殖分化为平滑肌样细胞群,如结直肠隐窝肌成纤维细胞,是具有平滑肌细胞和成纤维细胞特征的独特细

胞,分泌细胞因子、趋化因子、前列腺素、生长因子和基质成分,在炎症、生长、修复和瘤形成中发挥重要作用,其大量增殖可增加肠道出现息肉的风险^[19]。

1.3 慢性炎症 在长期慢性炎症刺激下可诱发组织增生和多种肿瘤性疾病,改变炎症免疫微环境可促使肿瘤恶性特征的表达,故炎症因素在肿瘤的发生、发展和转移中扮演着重要角色^[20]。肠道慢性炎症是影响结直肠息肉发生、发展的重要机制之一。近年来,学者们关注到一些炎症因子在疾病中的预测及评估价值。有研究显示,白细胞介素(interleukin, IL)-18 和炎症小体在肠息肉患者体内明显升高,炎症细胞因子 IL-1 β 、尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)等在影响 DM 发病的同时,也促进结直肠息肉癌变^[21-22]。T2DM 本身可引起代谢性炎症,可能通过损伤肠道黏膜细胞后,促使炎症细胞产生炎症因子,引起氧化应激,参与构成肿瘤微环境,造成 DNA 损伤及基因突变,促进细胞增殖及新生血管形成,长期的炎症刺激还使机体细胞产生免疫耐受,对异常细胞及毒性物质的清除作用减弱^[23-24]。正常情况下,免疫系统可以识别和清除异常细胞。细胞免疫在肿瘤相关免疫监测中起着主导作用。CD4⁺ T 细胞在细胞免疫中起着至关重要的作用,CD4⁺ T 细胞与 CD8⁺ T 细胞的比例是免疫系统功能的标志。一项研究发现,T2DM 患者 CD4⁺ T 细胞水平降低,CD4⁺ T 细胞/CD8⁺ T 细胞比例下降,提示 T2DM 的进展可能损害免疫系统,尤其是细胞免疫。这是 DM 患者癌症易感性增加的机制之一^[25]。

1.4 肠道微生物失调 DM 患者普遍存在肠道菌群失调,其体内糖代谢异常可导致肠道蠕动减慢,肠道毒素堆积,肠道屏障被促炎成分破坏,饮食结构不均衡导致肠道微生物结构的紊乱,主要以益生菌(双歧杆菌属等)数量减少和致病菌(拟杆菌属、副杆菌属、梭杆菌属、念珠菌属、曲霉菌属)数量增加为特征^[26]。丁酸盐为短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)之一,与丙酸盐和乙酸盐均为细菌分解各类膳食纤维产生的代谢物。DM 患者肠道产丁酸盐相关细菌数量减少^[15]。而丁酸盐除了通过抑制 NF- κ B/NOD 样受体蛋白 3 炎性小体信号通路活性、降低促炎因子表达发挥抗炎作用外^[27],还可增加由转录因子特异性蛋白-1(specific protein-1, SP-1)与紧密连接蛋白-1 启动子区域中的特异性修饰之间的相互作用,影响紧密连接蛋白-1 表达来增强肠道屏障的完整性^[28]。某些肠道微生物本身分泌的代谢产物对肠道黏膜细胞可

产生毒害,引发 DNA 损伤、染色体结构失稳定。肠道菌群可将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸,次级胆汁酸激活 FXR 和胆汁酸 G 蛋白偶联受体 5(G protein-coupled receptor 5, TGR5),刺激胰腺 IGF-1 的释放,调节肠道细胞增殖^[29]。

1.5 脂质代谢及脂肪因子 T2DM 患者通常合并肥胖及脂质代谢障碍,脂肪组织可分泌多种脂肪因子(如瘦素等)及促进免疫细胞分泌炎症因子[如 IL-1、IL-12、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等],这些因子参与构成肿瘤微环境,或通过炎症反应导致肠道通透性改变、脂质过氧化及氧化应激来促进细胞增殖及肿瘤表型^[30-31]。DM 患者体内甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白等血脂水平升高,血脂对息肉形成可能还有以下几个方面的影响:(1)促进 IR 及胰高血糖素升高^[32]。(2)激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路的下游的 KRAS 蛋白,导致细胞增殖,抑制其凋亡。(3)使胆汁酸代谢异常,次级胆汁酸增多,激活 α -蛋白激酶 C,在细胞增殖过程中起到调节作用^[33]。

1.6 胆汁酸代谢 肠道大部分菌群具有胆盐水解酶活性。具有 7 α -脱羟基酶的细菌可将初级胆汁酸转化为脱氧胆酸、石胆酸,肠道功能紊乱可能增加这类次级胆汁酸的含量。T2DM 患者体内初级胆汁酸与次级胆汁酸比值下降,胆汁性代谢的改变不只与肠道菌群紊乱相关,还与瘦素抵抗紧密联系^[34-35]。据研究,T2DM 患者体内瘦素水平升高,但瘦素与瘦素受体结合作用减弱,抑制 AMPK- α 2,再作用于胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)影响胆汁酸代谢的调节^[36]。通过检验肠息肉患者粪便发现,次级胆汁酸增多^[37]。次级胆汁酸促进结直肠息肉生长的机制除了促进 IGF-1 分泌,发挥促生长作用,还可能通过多种途径影响结肠上皮细胞结构功能,如激活蛋白激酶 C,促进前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)释放及参与氧化应激;激活 β -catenin 信号通路,促进肿瘤干细胞转化;抑制抑癌基因 p53,抑制凋亡;激活配体依赖性及非配体依赖性机制调控 EGFR 通路,影响增殖等^[38-39]。

1.7 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)作用 Hp 通常定植于人体胃黏膜表面,与胃癌等胃部疾病相关。研究发现,T2DM 患者较非 DM 患者合并 Hp 感染的比例更大,可能是由于 DM 可引起机体细胞和体液免疫损伤,进而导致免疫系统失衡,增加了 Hp 的易感性^[40]。也有研究表示,结直肠息肉和 CRC 患者的 Hp 感染率明显高于正常人群,胃部疾病及病理

改变也会增加结直肠息肉发生和 CRC 的风险^[41]。Hp 影响结直肠息肉及 CRC 发生、发展的机制主要与 Hp 的产氨作用相关, Hp 可通过产生氨气中和胃酸等途径上调胃泌素分泌, 并与胃泌素受体结合, 激活环磷酸腺苷或蛋白激酶 C 途径进行信号转导, 促进细胞增殖分化相关基因转录翻译^[42-43]。分泌增加的胃泌素同时又可促进肠道环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达, 使 PGE2 合成增加, 加强对结肠黏膜的营养作用, 促进肠道细胞修复、再生及过度增殖^[44-45]。Hp 本身产生的尿素酶及细胞毒素相关基因表达产生的空泡毒素, 可诱发自身免疫反应, 造成肠道损伤及肠道菌群紊乱, 促进细胞 DNA 损伤, 引起上皮细胞空泡变性等机制也参与了肠道病变^[46]。

1.8 其他 长病程的 DM 患者容易产生微血管病变, 累及肾脏系统后可并发 DM 肾病, 影响尿酸排泄, 导致体内尿酸含量增加, 血清尿酸通过易位蛋白介导的 NOD 样受体蛋白 3 炎性小体驱动肠道屏障功能障碍, 从而促进结直肠息肉形成及恶变^[47]。DM 是全身性疾病, 对心血管、神经、消化、运动等多个系统产生影响, 肠道疾病的发展是多种代谢途径紊乱的结果。DM 患者支链氨基酸、谷氨酸等氨基酸的代谢紊乱, 心理应激等因素也可促进肠息肉发病和恶性转化, 但目前的相关研究较少, 更多可能影响 DM 并发结直肠息肉的机制有待后续的研究继续发掘。与非 DM 合并结直肠息肉的患者相比, DM 合并上述疾病的患者体内存在高血糖刺激及 IR 信号转导异常等糖代谢紊乱引起的细胞增殖分化增加, 并且是引起肠息肉发生及恶变的主要机制, 同时 DM 合并肥胖引起的脂质代谢异常也是对比于非 DM 患者的促癌因素。在单纯的肠息肉及肠癌患者体内也存在着一定程度的氧化应激、免疫功能受损、肠道功能代谢异常、炎症反应等, 合并 DM 则导致了更高的氧化应激水平, 更多的促细胞增殖分化因子(如 AGEs、IGF-1 等), 更适宜的肿瘤微环境形成, 更高水平的促炎物质及促癌信号通路刺激因子。有研究发现在手术切除的 DM 和非 DM 结直肠肿瘤样本中, DM 肿瘤样本中最显著改变的基因与非 DM 肿瘤样本差异很大, DM 受试者的肿瘤中发现 mRNA 水平升高 2 倍, 转录水平显著高于非 DM 对照组。在 T2DM 的情况下, Wnt 信号通路的上调似乎更为明显, 如配体 Wnt7A 和 Wnt16 等基因表达增加, 而负调节因子和阻止 β -连环蛋白激活其靶基因的辅助抑制因子的表达受到抑制^[48], 提示 T2DM 改变了信号基因的表达, 可能还改变了 CRC 的生物学特性。这些复杂的因素交互作用, 最终使 DM 患者合

并结直肠息肉及 CRC 的概率增高。

2 可能预防 DM 患者结直肠息肉发病及其癌变的药物

影响 T2DM 患者肠道形成息肉及促进其恶变的机制多且复杂, 在临床上也有众多与其机制相关的药物被研究。雌激素被多项研究认为可降低 CRC 的发病率, 为 CRC 的可能预防药物之一, 其机制可能是其本身可结合 β 受体, 激活 p38/MAPK 信号途径, 进而启动半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 细胞凋亡程序^[49]。降糖药物二甲双胍, 可改善 IR, 并作用于 LKB1 下游的 AMPK 相关蛋白^[19], 直接或间接发挥抑制结直肠息肉发展作用。非甾体抗炎药阿司匹林可能抑制 COX-2 催化生成 PGE2, 同样起到抑制增殖促进凋亡作用。他汀类药物也被某些研究证明可预防肠道肿瘤形成, 这可能与调控机体血脂代谢, 抑制氧化应激等原因相关。肠道益生菌制剂、具有胰岛素增敏作用的脂联素可能成为预防结直肠息肉及进展的药物。

3 结语

DM 患者并发结直肠息肉及促进息肉向恶性肿瘤发展的原因与高浓度血糖、IGF-1、胆汁酸、Hp、脂肪因子、尿酸等众多因子引起的肠道细胞微观反应有紧密关系, 涉及氧化应激、IR、炎症免疫、肠道菌群失调等, 机制复杂且互相影响。雌激素、改善 IR 药物、非甾体抗炎药物、他汀类降脂药物、肠道益生菌制剂等药物在预防息肉的发生发展上的作用需要进一步观察。

参考文献

- [1] Chen H, Li N, Ren J, et al. Participation and yield of a population-based colorectal cancer screening programme in China[J]. Gut, 2019, 68(8):1450-1457.
- [2] Shin HS, Cho YJ. Insulin levels are associated with risk of colon adenoma and not nonadenomatous polyps: a retrospective, hospital-based study[J]. Medicine(Baltimore), 2022, 101(34):e30200.
- [3] Gurney J, Stanley J, Teng A, et al. Cancer and diabetes co-occurrence: a national study with 44 million person-years of follow-up[J]. PLoS One, 2022, 17(11):e0276913.
- [4] 刘道江, 何国辉, 刘 鹏, 等. 结直肠息肉发生危险因素的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(6):389-393.
- [5] Miller Q, Saeed O, Mesa H. Clinical, pathologic, and molecular-genetic aspects of colorectal polyps[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2022, 32(2):313-328.
- [6] Ahmad R, Singh JK, Wunnavu A, et al. Emerging trends in colorectal cancer: dysregulated signaling pathways (review)[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(3):14.
- [7] Zhao H, Ming T, Tang S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer:

- pathogenic role and therapeutic target[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):144.
- [8] Mirzaei S, Saghari S, Bassiri F, et al. NF- κ B as a regulator of cancer metastasis and therapy response: a focus on epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(7):2770–2795.
- [9] Zhong X, He X, Wang Y, et al. Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):160.
- [10] Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(6):809–824.
- [11] Deng R, Wu H, Ran H, et al. Glucose-derived AGEs promote migration and invasion of colorectal cancer by up-regulating Sp1 expression[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(5 Pt A):1065–1074.
- [12] Sun SY, Crago A. MDM2 implications for potential molecular pathogenic therapies of soft-tissue tumors[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(11):3638.
- [13] 赵悦. 长期高脂高糖饮食通过氧化应激诱发 2 型糖尿病的发病机制研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2022.
- [14] Farahani H, Mahmoudi T, Asadi A, et al. Insulin resistance and colorectal cancer risk: the role of elevated plasma resistin levels[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2020, 51(2):478–483.
- [15] Wong P, Weiner MG, Hwang WT, et al. Insulin therapy and colorectal adenomas in patients with diabetes mellitus[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(10):1833–1840.
- [16] Yu GH, Li SF, Wei R, et al. Diabetes and colorectal cancer risk: clinical and therapeutic implications[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022:1747326.
- [17] Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, et al. Diabetes and colorectal cancer risk: a new look at molecular mechanisms and potential role of novel antidiabetic agents[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12409.
- [18] Tewari D, Patni P, Bishayee A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: a novel therapeutic strategy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80:1–17.
- [19] Sayers SR, Reimann F, Gribble FM, et al. Proglucagon promoter Cre-mediated AMPK deletion in mice increases circulating GLP-1 levels and oral glucose tolerance[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0149549.
- [20] 胡诗琪, 潘德键. 系统免疫炎症指数与结直肠癌患者术后复发的关联性研究[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(8):787–791.
- [21] 贺芝兰, 谢文瑞, 何君连, 等. 白介素 18、炎症小体在大肠腺瘤性息肉患者体内的表达及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(23):3644–3649.
- [22] Noureldein M, Nawfal R, Bitar S, et al. Intestinal microbiota regulates diabetes and cancer progression by IL-1 β and NOX4 dependent signaling cascades[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(9):502.
- [23] Suchanek S, Grega T, Ngo O, et al. How significant is the association between metabolic syndrome and prevalence of colorectal neoplasia? [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(36):8103–8111.
- [24] 李怡璇, 刘洋, 闻德亮. 肥胖相关代谢性炎症研究进展[J]. *现代预防医学*, 2022, 49(17):3246–3251.
- [25] Dworacki G, Urazayev O, Bekmukhambetov Y, et al. Thymic emigration patterns in patients with type 2 diabetes treated with metformin[J]. *Immunology*, 2015, 146(3):456–469.
- [26] Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. *EBioMedicine*, 2020, 51:102590.
- [27] 冯婧, 刘建成, 张安仁. 丁酸盐与 β -羟基丁酸盐在脊髓损伤中的抗炎作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(9):1149–1155.
- [28] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6):1332–1345.
- [29] Ding L, Sousa KM, Jin L, et al. Vertical sleeve gastrectomy activates GPBAR-1/TGR5 to sustain weight loss, improve fatty liver, and remit insulin resistance in mice[J]. *Hepatology*, 2016, 64(3):760–773.
- [30] 臧玉琴, 刘诗琦, 赵如倩, 等. 脂肪因子对肿瘤代谢调节作用的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(14):748–752.
- [31] 郭敏, 刘娜, 曾漫霞, 等. 肠道菌群介导肥胖结肠癌患者的炎症和肠道通透性改变的机制研究[J]. *中国微生物学杂志*, 2021, 33(9):1030–1036.
- [32] Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137:111315.
- [33] 王辰, 王建安. 内科学(上册)[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:498–501.
- [34] Wewalka M, Patti ME, Barbato C, et al. Fasting serum taurine-conjugated bile acids are elevated in type 2 diabetes and do not change with intensification of insulin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4):1442–1451.
- [35] 谷洋, 吕洪亮, 戴春雷, 等. 腹腔镜空肠回肠吻合术后 2 型糖尿病患者瘦素水平的变化[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(8):1151–1153.
- [36] 何静宇, 温剑, 杨闯, 等. 瘦素调节胆汁酸代谢影响胆石形成[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(12):1723–1728.
- [37] 杜文晋, 邢华冰, 白秀平. 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者的血清总胆汁酸水平变化及其相关因素研究[J]. *中国医药*, 2022, 17(11):1657–1661.
- [38] Tian F, Huang S, Xu W, et al. Compound K attenuates hyperglycemia by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion through activating TGR5 via the remodeling of gut microbiota and bile acid metabolism[J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(6):780–789.
- [39] 邓蓓莹, 田山, 董卫国. 胆汁酸在结直肠癌发生发展过程中的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(2):140–142.
- [40] Wan Z, Song L, Hu L, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with diabetes among Chinese adults[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(1):199–205.
- [41] Wang M, Kong WJ, Zhang JZ, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with colorectal polyps and malignancy in China[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(5):582–591.
- [42] Yuan L, Zhao JB, Zhou YL, et al. Type I and type II *Helicobacter pylori* infection status and their impact on gastrin and pepsinogen level in a gastric cancer prevalent area[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(25):3673–3685.

骨髓间充质干细胞治疗骨关节炎的研究进展

刘昱航, 林金盈

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会课题(编号:Z20180761)

作者单位: 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)风湿免疫科, 南宁 530021

第一作者: 刘昱航, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 干细胞移植与骨关节炎的研究。E-mail: l339501484@163.com

通信作者: 林金盈, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 干细胞移植与骨关节炎的研究。E-mail: jinyinglin@sina.com

[摘要] 骨关节炎(OA)是全球最普遍且高致残率的疾病之一,特征是累及全关节的病变,包括软骨退化、骨重塑、骨赘形成和滑膜炎。目前OA的非手术治疗均不能阻止OA的进展。骨髓间充质干细胞(BMSCs)是从骨髓中提取出的一种多能成体干细胞,具有多向分化、自我增殖、内分泌、旁分泌因子调节细胞和组织的增殖、凋亡、免疫反应等特点,发挥诱导细胞增殖、刺激血管生成、保护细胞免于凋亡和免疫调节等作用。在OA的治疗中BMSCs也得到越来越多的应用。该文对近年来BMSCs治疗OA的研究进展作一综述。

[关键词] 骨关节炎; 骨髓间充质干细胞; 软骨; 外泌体

[中图分类号] R 684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)01-0118-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.01.22

Advances in the study of bone marrow mesenchymal stem cells therapy on osteoarthritis LIU Yuhang, LIN Jinying. Department of Rheumatology and Immunology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

[Abstract] Osteoarthritis(OA) is one of the most prevalent and highly disabling diseases worldwide, characterized by lesions involving the entire joint, including cartilage degeneration, bone remodeling, osteophyte formation, and synovial inflammation. At present, non-operative treatment of OA can not prevent the progression of OA. Bone marrow mesenchymal stem cells(BMSCs) are pluripotent stem cells derived from bone marrow that have the ability of multidirectional differentiation, self-proliferation, endocrine and paracrine factors to regulate cell and tissue proliferation, apoptosis, and immune response, etc. They play the role in inducing cell proliferation, stimulating angiogenesis, protecting cells from apoptosis and immune regulation. BMSCs have been increasingly used in the treatment of OA. This paper reviews the research progress of BMSCs in treatment of osteoarthritis in recent years.

[Key words] Osteoarthritis(OA); Bone marrow mesenchymal stem cells(BMSCs); Cartilage; Exosomes

[43] Serio G, Dell'Anna A, Debeneditis A, et al. Gastric neuroendocrine tumor with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis[J]. Int J Surg Case Rep, 2020, 75:361-366.

[44] 宝令玉,魏倩因,王慧芹,等. 结直肠癌Hp感染与COX-2和G-17及PINP的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(4):569-572.

[45] Cheng H, Huang H, Guo Z, et al. Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration[J]. Theranostics, 2021, 11(18):8836-8854.

[46] Youssefi M, Tafaghodi M, Farsiani H, et al. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune diseases; Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(3):359-369.

[47] Lv Q, Xu D, Ma J, et al. Uric acid drives intestinal barrier dysfunction through TSP0-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. Inflamm Res, 2021, 70(1):127-137.

[48] Elek Z, Rónai Z, Keszler G, et al. Correlation between expression profiles of key signaling genes in colorectal cancer samples from type 2 diabetic and non-diabetic patients[J]. Life(Basel), 2020, 10(9):216.

[49] Caiazza F, Galluzzo P, Lorenzetti S, et al. 17 β -Estradiol induces ER β up-regulation via p38/MAPK activation in colon cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 359(1):102-107.

[收稿日期 2023-02-22][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

杨腾,薛君力. 2型糖尿病患者结直肠息肉发病及癌变机制的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2024, 17(1):113-118.