

本文引文格式:柳章艳,黄桂柳,黄赞松,等.慢性多因素疾病与肿瘤相关性的研究进展[J].

右江民族医学院学报,2023,45(6):944-948.

【医学综述】

慢性多因素疾病与肿瘤相关性的研究进展

柳章艳^{1,2,3},黄桂柳^{1,2},黄赞松^{1,2,3},黄俊玲⁴

1. 右江民族医学院附属医院消化内科,广西 百色 533000;

2. 广西肝胆疾病临床医学研究中心,广西 百色 533000;

3. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;

4. 右江民族医学院附属医院全科医学科,广西 百色 533000)

摘要: 多因素疾病是由遗传和环境因素以及随年龄增长积累的各种危险因素共同引起的疾病。心血管疾病、慢性肾脏病、慢性阻塞性肺病、代谢(功能障碍)相关脂肪肝和癌症是最常见的慢性多因素疾病,并造成相当大的社会及医疗负担。临床研究发现一种疾病会影响另一种疾病,从而导致恶性循环,影响患者的预后,已有资料显示多因素疾病通常是肿瘤发生的诱因或病因。慢性多因素疾病与肿瘤相关性的机制研究取得不少进展,本文检索了近年来中英文数据库中有关的慢性多因素疾病与肿瘤相关的文献,对多因素疾病和肿瘤之间双向关系的研究资料进行综述,为临床医生提高对多因素疾病患者患癌风险的认识提供参考。

关键词: 多因素疾病;肿瘤学;慢性病

中图分类号: R73-3

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2023)06-0944-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.06.020

多因素疾病是由遗传和环境因素及各种危险因素共同引起的疾病。心血管疾病、慢性肾脏病、慢性阻塞性肺病、代谢(功能障碍)相关脂肪肝和癌症是最常见的多因素疾病,并给社会造成相当大的医疗负担。现有资料表明肿瘤患者常合并有多因素疾病,如胃癌常常合并慢性胃炎,尤其是幽门螺杆菌感染的慢性萎缩性胃炎的更容易发生胃癌,肝硬化的患者容易发生肝癌等。宋鹏等^[1]对36 015例65岁及以上老年肿瘤住院患者的共病种类及分布进行分析,结果发现恶性肿瘤患者平均共病数量为1.73种,前5位共病分别为高血压(26.6%)、2型糖尿病(13.1%)、缺血性心脏病(7.8%)、脂肪肝(6.8%)、慢性病毒性肝炎(6.1%)。不同性别比较,高血压、2型糖尿病、缺血性心脏病、脂肪肝、慢性病毒性肝炎等在男性和女性老年恶性肿瘤住院人群中的患病百分比均较高。目前慢性多因素疾病与肿瘤相关性的机制研究取得不少进展,但其确切机制有待进一步探索。本文检索了近年来中英文数据库中有关的慢性多因素疾病与肿瘤相关的文献,对多因素疾病和肿瘤之间双向关系的研究资料进行综述,

为临床医生提高对多因素疾病患者患癌风险的认识提供参考。

1 慢性多因素疾病、肿瘤概述

多因素疾病是由多重遗传学因素和环境因素等联合作用所引起的疾病,一类是遗传疾患(由基因突变或染色体变异所致),其病种较少。另一类是在成年期发病的慢性疾病(例如高血压、慢性肾脏病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等)后者又称慢性多因素疾病。肿瘤是当今社会危害人类最严重的疾病之一,有资料表明^[2],我国目前肿瘤患者近5年的相对生存率约为40.5%。肿瘤是机体细胞长期在不同致癌因素作用下,发生病理性增殖及分化而形成的新生物,肿瘤发生风险随慢性多因素疾病风险的增加而增加。目前认为主要慢性病包括恶性肿瘤、心脑血管疾病、慢性呼吸系统疾病和糖尿病。随着我国老龄化社会的到来,代谢性指标等危险因素的大幅流行,可能增加肿瘤发病率,慢性病的发病率、致残率和死亡率不断增高,已成为全人类健康的主要威胁之一。因此探讨多因素疾病与肿瘤的关系不仅有理论意义,而且帮助和指导临床的诊治和分析。

基金项目:广西科技基地和人才专项(2021GXNSFAA325002);广西医药卫生计划课题(Z20170224);广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2021KY0562)

第一作者简介:柳章艳(1997-),女,在读硕士研究生,研究方向:全科医学慢病与肿瘤关系研究,E-mail:2752098420@qq.com

通讯作者简介:黄赞松(1962-),男,医学硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,广西科协决策咨询专家库专家,广西高校优秀人才,研究方向:①肝癌基础与临床研究;②幽门螺杆菌致病与耐药机制研究,E-mail:1019846481@qq.com

2 慢性多因素疾病与肿瘤相关性研究

2.1 慢性肾脏病与肾癌

2.1.1 慢性肾脏病与肾癌的发病情况 慢性肾脏病 (chronic kidney diseases, CKD) 患者的增加是一个重要的公共卫生问题。CKD 与肾细胞癌的联系也引起了社会各界学者的关注。最近的研究表明,终末期肾病 (end-stage kidney diseases, ESKD) 患者血液透析和肾移植会增加患肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 和尿道癌症的风险^[3]。此外,也有学者指出,较低的估计肾小球滤过率与较高的肾癌风险及相关死亡率独立相关^[4]。这表明 CKD 对肾脏细胞具有致癌作用。

2.1.2 慢性肾脏病与肾癌的发病原因及机制 尽管 CKD 和 RCC 之间的流行病学联系已经确立,但其机制仍是未知的。目前提出有几种途径发挥作用,包括 DNA 损伤和修复、致癌性尿毒症毒素、代谢超负荷、染色质重塑、慢性炎症和氧化应激以及相对免疫缺陷^[5]。PEIRED A J 等^[6]通过 Notch 通路证明了肾损伤和乳头状 RCC 之间的直接联系。在小鼠模型中,缺血性肾损伤会上调 Notch1 信号蛋白,导致肾祖母细胞的克隆扩增,并最终通过腺瘤-癌序列导致乳头状 RCC^[6]。此外,CKD 患者持续的低度慢性炎症会影响肠道微生物群和肠道屏障的组成导致菌群失衡和细菌移位并激活多形核中性粒细胞和单核巨噬细胞增加毒素的产生,从而促进活性氧的产生并启动氧化应激^[7],导致细胞结构和功能严重受损,并诱发体细胞突变和肿瘤形成。有研究指出,ESKD 患者血液中的致癌化合物和含氮物质例如 2-aminodipyrido[1,2-a:3',2'-d] 咪唑 (Glu-P-2) 含量较高^[8],可能与 DNA 结合并导致 DNA 损伤,从而诱发癌症。

2.2 糖尿病与肾癌

2.2.1 糖尿病与肾癌的发病情况 随着代谢性疾病的增加,有资料表明,患有糖尿病和肾癌的患者有相关性,美国德克萨斯州居民患有糖尿病和肾癌的患者比例占 25.4%。在女性中,这种关联更为明显(女性共病率为 31.4%,男性为 20.8%; $P=0.01$)^[9]。这表明,糖尿病不仅影响 RCC 的发生,而且会影响其预后。

2.2.2 糖尿病与肾癌的发病原因及机制 糖尿病是胰岛素相对或绝对缺乏和胰岛素抵抗引起的疾病。目前被认为糖尿病和 RCC 之间关联的主要机制是糖尿病未控制的慢性高血糖状态和病程中不可逆的慢性高胰岛素血症。长期升高的胰岛素水平通过胰岛素对其同源受体和 IGF 系统的影响而导致癌症。目前 IGF1 已被证明可以促进肾脏生长、肾小球滤过和肾功能^[10]。当然,IGF1 及其受体存在于肾脏中,因此,它们可能都参与了 RCC 的发生发展。另一种机制,强调

慢性高血糖是糖尿病和 RCC 之间关联的机制。研究表明,在合并糖尿病的 RCC 患者肾皮质组织中,高血糖导致 Akt/mTOR 信号通路过度激活、OGG1 酶(tuberin 导致 DNA 修复酶减少)减少以及 DNA 损伤。这些激活的蛋白质主要在肾小管细胞-肾细胞癌形成的细胞中被识别出来。同时,肾小管细胞长期暴露于高血糖可能会导致 DNA 修复机制紊乱,从而导致 RCC 发展^[11]。

2.3 糖尿病与肝癌

2.3.1 糖尿病与肝癌的发病情况 II 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种慢性代谢紊乱性疾病。糖尿病的高增长对肝癌的增长构成了严重的威胁。随着全球 T2DM 的逐步增加,对不同人群的研究报道称,糖尿病与原发性肝细胞癌 (hepatocellular cancer, HCC) 风险增加 2~3 倍相关,且男性高于女性^[12]。糖尿病病程的长短可能与 HCC 风险的增加有关,但糖尿病与 HCC 风险之间的关系尚未明确。

2.3.2 糖尿病与肝癌的发病原因及机制 目前的研究表明^[13],非酒精性脂肪肝是糖尿病和肝癌之间关系的桥梁,T2DM 通过促进非酒精性脂肪肝进展为肝硬化,进而发展为肝癌。脂肪组织功能障碍和炎症(与肠道来源的内毒素、氧化应激和线粒体功能障碍有关)是 T2DM 和非酒精性脂肪肝发病机制中关键的始动因素。有研究发现^[14],过量的脂肪酸流入肝脏引起的胰岛素抵抗水平升高、氧化应激、慢性低促炎症水平和脂肪毒性是 T2DM 和非酒精性脂肪肝之间存在的最强指标,因为 IL-1、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子- α 和肿瘤生长 β 因子的增加是胰岛素抵抗和脂肪毒性发展的结果。此外,糖尿病患者血管活性因子和促氧化分子升高,导致肝细胞生长和增殖,抑制细胞凋亡,最终导致肝癌^[15]。另外,有研究证据表明肠道微生物群的改变导致 T2DM、非酒精性脂肪肝和肥胖的发病机制有多种证明肠道菌群可能与肝癌发生有关^[16]。

2.4 慢性阻塞性肺病与肺癌

2.4.1 慢性阻塞性肺病与肺癌的发病情况 肺癌是癌症之首,吸烟是目前已知为慢性阻塞性肺疾病和肺癌的共同危险因素。有研究显示,慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 轻度通气功能障碍患者比中、重度通气功能障碍患者更容易患肺癌。与肺功能正常的人相比,患有中度和重度通气功能障碍的患者更容易患肺癌^[17]。因此,肺癌发病率和死亡率的增加可能与气道阻塞和肺功能损害的存在有关。

2.4.2 慢性阻塞性肺病与肺癌的发病原因及机制 表观遗传修饰是 COPD 与肺癌之间的重要联系。在肺癌和 COPD 患者中观察到常见的 DNA 高甲基化导

致许多癌基因和抑癌基因表达的变化。其中编码肿瘤抑制因子 P16 的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (CDKN2A) 和 O-6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT), 是 COPD 和肺癌共有的甲基化靶点^[18]。此外, 对 COPD 相关肺癌中 DNA 甲基化模式的生物信息学分析揭示了先天免疫和淋巴细胞运输的失调^[19]。这支持了 COPD 的炎症环境通过破坏表观遗传修饰影响肺癌的观点。COPD 是伴有气流受限的慢性肺部炎症。有人提出炎症是 COPD 和肺癌之间的联系, 炎症介质通过促细胞增殖、抗细胞凋亡、侵袭和转移来促进癌症。例如, TNF- α 在 COPD 患者中上调, 并促进肿瘤细胞增殖和分化^[20]。此外, 基质金属蛋白酶 (MMP-9 和 MMP-2), 在 COPD 患者中过度表达, 参与组织重塑、肺气肿发展、癌细胞增殖、侵袭和转移^[21-22]。另一个联系机制是氧化应激, 它被确定为肺癌细胞增殖的原因, 氧化应激失衡会使气道和肺实质中线粒体的功能障碍, 这会加剧慢性炎症并促进癌变^[23]。

2.5 代谢(功能障碍)相关脂肪肝疾病与肝癌

2.5.1 代谢(功能障碍)相关脂肪肝疾病与肝癌的发病情况

代谢相关脂肪肝疾病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD), 以前称为非酒精性脂肪性肝病。MAFLD 是一个总称, 涵盖了从脂肪变性到代谢性脂肪性肝炎到与 MAFLD 相关的肝硬化和 HCC 的一系列肝病状态^[24]。目前, MAFLD 已成为肝细胞癌的主要原因之一, 大多数 MAFLD 诱发的 HCC 处于早期/即刻阶段, 大约 43% 的癌症存在微浸润^[24]。

2.5.2 MAFLD 与 HCC 的发病原因及机制

目前关于 MAFLD 与 HCC 关系的机制还未完全明确。胰岛素抵抗、氧化应激、免疫反应及肠道菌群改变等与 MAFLD 患者患 HCC 有关^[25]。就代谢组学来说, MAFLD 相关 HCC 与三大营养素代谢密不可分。糖尿病可通过高胰岛素血症、高血糖和慢性炎症等机制导致 HCC 的发生^[26]。脂肪性肝炎患者的慢性炎症状态也有助于肝癌的发生。脂肪变性可导致线粒体功能障碍和内质网应激, 导致 ROS 产生增加。脂肪性肝炎患者促炎细胞因子增加, 包括 IL-6 和 TNF- α 可激活多种致癌途径, 例如 NF- κ B 和 mTOR 途径^[27]。氨基酸代谢相关基因在的异常表达可能通过影响 HCC 增殖中的 NK 细胞来促进免疫逃逸。此外, 中性粒细胞也可通过释放具有致癌或抗肿瘤功能的细胞因子和趋化因子来影响肿瘤进展^[28]。因此, 胰岛素抵抗、氧化、应激、免疫细胞反应等因素, 对 MAFLD 相关 HCC 的发生、发展存在着深远影响。

2.6 肝硬化与肝癌

2.6.1 肝硬化与肝癌的发病情况

肝硬化是慢性肝病 (chronic liver disease, CLD) 的终末期。由于肝炎疫苗接种和 CLD 治疗计划的实施, 肝硬化的发病率、患病率及病死率都有所改善, 但近年来随着代谢综合征患病率的上升以及酒精滥用的增加, 肝硬化及其并发症的发病率和临床影响将持续上升。在瑞典一项研究中, 肝硬化人群中 HCC 的发病率为 23/1000 例, 肝硬化患者 5 年和 10 年的 HCC 累积发病率分别为 8.3% 和 12.2%^[29]。

2.6.2 肝硬化与 HCC 的发病原因及机制

肝炎—肝硬化—HCC 是肝脏疾病的重要部分, HCC 的发生在很大程度上受肝脏微环境的影响。包括慢性炎症、肝脏重塑、遗传学和细胞信号转导变化。这些途径可能受到化学毒素、病毒、免疫细胞、缺氧、胃肠道微生物群落等各种因素的影响。慢性炎症可引起肝脏微环境的变化。慢性 HBV 感染会经历多个阶段, 包括免疫耐受、免疫控制、免疫激活等。免疫介导的肝损伤通常与 ALT 水平升高有关, 并且在 HBV 感染患者的血清中经常观察到肿瘤坏死因子 (TNF) 和白介素 (IL)-1 的水平升高。此外, 由于慢性肝炎病毒感染期间宿主免疫反应引起的持久性肝炎可加速肝细胞更新率和突变积累, 从而促进肝纤维化、肝硬化和肝癌的发展^[30]。肝脏重塑可引起肝脏微环境的变化, 在病毒性肝炎中, 过度的肝纤维化通常在门脉内发展并扩展肝实质, 这些活动似乎与 HCC 的发展有关。遗传学和细胞信号转导变化可引起肝脏微环境的变化, 有研究表明, 遗传和表观遗传因素 (例如 microRNA) 在肝硬化及其发展为 HCC 中起作用, 且 HBV 和 HCV 编码的蛋白似乎与肝癌的发生有关^[30]。

2.7 慢性萎缩性胃炎与胃癌

2.7.1 慢性萎缩性胃炎与胃癌的发病情况

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 的特征是腺体结构数量减少或消失以及分泌功能障碍。胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤, 死亡率排名第三。目前绝大多数的胃上皮恶性肿瘤还是由慢性萎缩性胃炎引起的。有报道^[31]胃癌合并慢性萎缩性胃炎患病率达 43.2%, 其中幽门螺杆菌阳性率 50.2%, 表明慢性胃炎尤其是幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎与胃癌密切相关。

2.7.2 慢性胃炎与胃癌的发病原因及机制

HP 感染被认为是 CAG 向胃癌发生发展的病因, CAG 的转归与胃癌的发生存在密切关联。CORREA P 等^[32]提出“慢性浅表性胃炎—CAG—肠上皮化生—上皮内瘤变—黏膜内癌—浸润性癌”的转变模式, 目前认为, 慢性胃炎及胃癌的发生是 HP 感染引起胃内微生态紊乱及胃黏膜结构异常变化和异常生物学行为引起。HP

感染时,炎症区的胃黏膜自由基、超氧化物生成增加,引起正常细胞过氧化损伤,而诱发细胞癌变。此外,表皮生长因子对胃有潜在致癌作用,胃窦部炎症黏膜的增殖区内,表皮生长因子浓度显著高于非炎症区黏膜。因此推测 HP 可能通过诱导胃黏膜表皮生长因子过度表达而引起胃黏膜细胞癌变。同时,HP 本身也可能产生致突、致癌物质,直接作用于感染部位,引起细胞恶变。研究显示,CAG 不仅导致胃内微生态改变^[33],还可引起胃黏膜的结构与功能障碍^[34],CAG 可能通过上述多种因素促使胃癌的发生。

2.8 炎症性肠病与结肠癌

2.8.1 炎症性肠病与结肠癌的发病情况 炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)是以慢性复发性肠道炎症为特征的肠道炎性疾病。IBD 在西方国家的发病率较高,但近年来,中国等新兴工业化国家的 IBD 发病率也在快速上升^[35]。最近一项调查显示,亚洲溃疡性结肠炎患者结直肠癌的总体患病率为 0.85%,10 年、20 年、30 年的累积风险分别为 0.02%、4.81% 和 13.91%^[36]。

2.8.2 炎症性肠病与结肠癌的发病原因及机制

IBD 癌变与多种因素密切相关,包括疾病本身特点和合并症等。一项研究确定了 CRC 的 13 个危险因素^[37],包括男性、发病年龄、IBD 类型、组织学炎症、广泛肠段受累、合并原发性硬化性胆管炎、CRC 家族史、炎症性息肉、低级别不典型增生、结肠狭窄、不典型增生、结肠段切除、非整倍体等。长病程和广泛肠段受累会使 IBD 癌变的风险显著增加。CRC 常发生于有慢性炎症的黏膜,炎症可以诱发突变,按照慢性炎症—不稳定性异型增生—低级别异型增生—高级别异型增生—癌的顺序进展;而 sCRC 是在癌前病变的基础上,按照腺瘤—癌的顺序发展^[38]。氧化应激、异常免疫反应和肠道菌群失调引起机体遗传和表观遗传的改变,最终导致结直肠癌的发生,此外,IBD 中增加的活性氧产生和脂质过氧化以及抗氧化能力降低和氧化性 DNA 损伤增加可能是驱动诱变的机制^[39]。尽管结肠癌的发生与 IBD 以外的因素相关,但以上证据表明炎症通路在炎症性肠病到结肠癌的发生和发展中起着关键性的作用。

3 结论

综上所述,肿瘤与常见的慢性多因素疾病之间存在双向关系,它们具有共同的危险因素和病理生理学基础。慢性多因素疾病与肿瘤之间的关系,尚缺乏大宗的流行病学调查,临床病例数较少,缺少循证医学证据。由多种因素导致的慢性多因素疾病通常会通过炎症应激、免疫干扰、改变遗传生物学等途径诱发肿瘤的发生,尽管一些共性和双向相互作用的确切性质仍未

完全了解,目前也还没有对这种双向关系的任一端有效的治疗干预措施,但提高人们对常见慢性病致新发癌症的高度怀疑与加强患者教育和改变共同风险因素相结合是早发现慢性病并发肿瘤的关键。临床医生应提高对多因素疾病患者患癌风险的认识,开展基础与临床研究,寻找有效的、有双重作用的治疗干预措施。

参考文献:

- [1] 宋鹏,刘森,王亚斌,等.老年恶性肿瘤住院患者常见慢性疾病共病特点分析[J].中华保健医学杂志,2021,23(1):68-71.
- [2] XIA C,DONG X,LI H,et al. Cancer statistics in China and United States,2022:profiles,trends,and determinants [J]. Chin Med J (Engl),2022,135(5):584-590.
- [3] STEWART J H,BUCCIANTI G,AGODOA L,et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease:analysis of data from the United States,Europe,and Australia and New Zealand[J]. J Am Soc Nephrol,2003,14(1):197-207.
- [4] LOWRANCE W T,ORDOÑEZ J,UDALTSOVA N,et al. CKD and the risk of incident cancer [J]. J Am Soc Nephrol,2014,25(10):2327-2334.
- [5] BROWN J C,YUAN S W,DEVRIES W H,et al. NMDA-receptor agonist reveals LTP-like properties of 10-Hz rTMS in the human motor cortex [J]. Brain Stimul,2021,14(3):619-621.
- [6] PEIRED A J,ANTONELLI G,ANGELOTTI M L,et al. Acute kidney injury promotes development of papillary renal cell adenoma and carcinoma from renal progenitor cells [J]. Sci Transl Med,2020,12(536):eaaw6003.
- [7] IRAZABAL M V,TORRES V E. Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease [J]. Cells,2020,9(6):1342.
- [8] MASEREEUW R,MUTSAERS H A M,TOYOHARA T,et al. The kidney and uremic toxin removal:glomerulus or tubule? [J]. Semin Nephrol,2014,34(2):191-208.
- [9] HABIB S L,PRIHODA T J,LUNA M,et al. Diabetes and risk of renal cell carcinoma [J]. J Cancer,2012,3:42-48.
- [10] HIRSCHBERG R,ADLER S. Insulin-like growth factor system and the kidney:physiology,pathophysiology,and therapeutic implications [J]. Am J Kidney Dis,1998,31(6):901-919.
- [11] HABIB S L,LIANG S T. Hyperactivation of Akt/mTOR and deficiency in tuberlin increased the oxidative DNA damage in kidney cancer patients with diabetes [J]. Oncotarget,2014,5(9):2542-2550.
- [12] OHKUMA T,PETERS S A E,WOODWARD M. Sex differences in the association between diabetes and cancer:a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events [J]. Diabetologia,2018,61(10):2140-2154.
- [13] TILG H,ADOLPH T E,MOSCHEN A R. Multiple par-

- allel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade[J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 833-842.
- [14] NOUREDDIN M, RINELLA M E. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 19(2): 361-379.
- [15] DONGIOVANNI P, ROMEO S, VALENTI L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: role of environmental and genetic factors[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(36): 12945-12955.
- [16] YOSHIMOTO S, LOO T M, ATARASHI K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499(7456): 97-101.
- [17] CARR L L, JACOBSON S, LYNCH D A. Features of COPD as predictors of lung cancer[J]. *Chest*, 2018, 153(6): 1326-1365.
- [18] LIANG R Z, LI X S, LI W Q, et al. DNA methylation in lung cancer patients: Opening a “window of life” under precision medicine[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112202.
- [19] KACHROO P, MORROW J D, KHO A T, et al. Co-methylation analysis in lung tissue identifies pathways for fetal origins of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(4): 1902347.
- [20] BRZÓSKA K, BARTLOMIEJCZYK T, SOCHANOWICZ B, et al. Carcinogenesis-related changes in iron metabolism in chronic obstructive pulmonary disease subjects with lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6831-6837.
- [21] WELLS J M, PARKER M M, OSTER R A, et al. Elevated circulating MMP-9 is linked to increased COPD exacerbation risk in SPIROMICS and COPD Gene[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(22): e123614.
- [22] MAHOR D, KUMARI V, VASHISHT K, et al. Elevated serum matrix metalloproteinase (MMP-2) as a candidate biomarker for stable COPD[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 302.
- [23] KARIM L, KOSMIDER B, BAHMED K. Mitochondrial ribosomal stress in lung diseases[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 322(4): L507-L517.
- [24] PINYOL R, TORRECILLA S, WANG H, et al. Molecular characterisation of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(4): 865-878.
- [25] MAKRI E, GOULAS A, POLYZOS S A. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(1): 25-37.
- [26] CRAMER T. Impact of dietary carbohydrate restriction on the pathobiology of hepatocellular carcinoma: the gut-liver axis and beyond[J]. *Semin Immunol*, 2023, 66: 101736.
- [27] AL-NOSHOKATY T M, MESBAH N M, ABO-EL-MATTY D M, et al. Selenium nanoparticles overcomes sorafenib resistance in thioacetamide induced hepatocellular carcinoma in rats by modulation of mTOR, NF- κ B pathways and LncRNA-AF085935/GPC3 axis[J]. *Life Sci*, 2022, 303: 120675.
- [28] ZHAO Y J, ZHANG J L, WANG S H, et al. Identification and validation of a nine-gene amino acid metabolism-related risk signature in HCC[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 731790.
- [29] BENGTTSSON B, WIDMAN L, WAHLIN S, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis differs by etiology, age and sex: a swedish nationwide population-based cohort study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2022, 10(5): 465-476.
- [30] KANDA T, GOTO T, HIROTSU Y, et al. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1358.
- [31] 马婷. 6446 例山西省胃癌内镜下特点回顾性分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [32] CORREA P, PIAZUELO M B. The gastric precancerous cascade[J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(1): 2-9.
- [33] CONTI L, BORRO M, MILANI C, et al. Gastric microbiota composition in patients with corpus atrophic gastritis[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(12): 1580-1587.
- [34] YOON J H, LEE Y S, KIM O, et al. NKX6.3 protects against gastric mucosal atrophy by downregulating β -amyloid production[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(3): 330-345.
- [35] CUI G L, YUAN A P. A systematic review of epidemiology and risk factors associated with chinese inflammatory bowel disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 183.
- [36] BOPANNA S, ANANTHAKRISHNAN A N, KEDIA S, et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(4): 269-276.
- [37] WIJNANDS A M, DE JONG M E, LUTGENS M W M D, et al. Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1584-1598.
- [38] SHAH S C, ITZKOWITZ S H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 715-730.
- [39] PEREIRA C, COELHO R, GRÁCIO D, et al. DNA Damage and oxidative dna damage in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(11): 1316-1323.

收稿日期: 2023-08-22; 修回日期: 2023-09-16