

Spondin-2 在肝细胞癌组织中的表达及对预后的预测价值

胡亚朋 袁春奎

【摘要】 目的 探讨脊椎蛋白-2 (Spondin-2) 在肝细胞癌 (HCC) 组织中的表达及对患者预后的预测价值。**方法** 选择 2019 年 5 月至 2020 年 1 月连云港市第一人民医院收治的 89 例 HCC 患者作为研究对象, 患者均接受 HCC 根治术, 术后随访 3 年。术中采集入组患者的 HCC 组织和癌旁组织, 采用免疫组织化学法检测组织中 Spondin-2 的表达水平, 并分析 HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者临床病理特征的关系。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 以 log-rank 检验分析 HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者无瘤生存率的关系。采用 Cox 比例风险回归模型分析影响 HCC 患者复发的因素。**结果** HCC 组织中 Spondin-2 的阳性表达率显著高于癌旁组织 (82.02% 比 51.69%), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。低分化、肿瘤包膜不完整、TNM 分期 III 期、有微血管侵犯者的 HCC 组织中 Spondin-2 的阳性表达率分别高于中高分化、肿瘤包膜完整、TNM 分期 I ~ II 期、无微血管侵犯者, 组间差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。多因素 Cox 回归模型分析结果显示, 肿瘤包膜完整性、分化程度、微血管侵犯、TNM 分期和 Spondin-2 均是影响 HCC 患者术后复发的独立危险因素 (P 均 < 0.05)。随访结果显示, 89 例 HCC 患者中有 7 例失访, 在其余 82 例患者中, Spondin-2 阴性表达者 (14 例) 中有 12 例无瘤生存, Spondin-2 阳性表达者 (68 例) 中有 27 例无瘤生存。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, Spondin-2 阳性表达者的无瘤生存率 (39.71%) 显著低于 Spondin-2 阴性表达者 (85.71%), 2 组的差异有统计学意义 ($\log\text{-rank } \chi^2 = 5.355, P = 0.021$)。**结论** HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者临床病理特征及预后均密切相关, 且 Spondin-2 阳性表达者的预后不良风险较高。

【关键词】 脊椎蛋白-2; 肝细胞癌; 预后; 预测价值

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2022. 06. 009

Expression of Spondin-2 in hepatocellular carcinoma and its prognostic value HU Yapeng, YUAN Chunluan. Department of Oncology, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, China

【Abstract】 Objective An attempt is made in this paper to investigate the expression of Spondin-2 in hepatocellular carcinoma (HCC) and its prognostic value. **Methods** A total of 89 HCC patients admitted to the First People's Hospital of Lianyungang between May 2019 to January 2020 were selected, who received radical resection of HCC and were followed up for 3 years. During the operation, HCC tissues and adjacent tissues of enrolled patients were collected, and the expression of Spondin-2 in HCC tissues was determined by immunohistochemistry, and the relationship between the expression of Spondin-2 in HCC tissues and the clinicopathological features of patients was analyzed. The Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve, and the log-rank test was used to analyze the relationship between Spondin-2

expression in HCC tissues and the tumor-free survival rate of patients. The Cox proportional risk regression model was used to analyze the factors affecting relapse in HCC patients. **Results** The positive expression rate of Spondin-2 in HCC tissues is higher than that in paracancer tissues (82.02% versus 51.69%), with a statistically significant difference ($P < 0.001$). The positive expression rate of Spondin-2 in HCC tissues of poorly differentiated, incomplete tumor envelope, TNM stage III, and microvascular invasion is higher than that of medium to high differentiated, intact tumor envelope, TNM stage I to II, and no microvascular invasion, respectively, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The multivariate Cox regression analysis shows that tumor envelope integrity, degree of differentiation, microvascular invasion, TNM stage, and Spondin-2 are independent risk factors for postoperative recurrence in HCC patients ($P < 0.05$). The follow-up results show that 7 out of 89 HCC patients are lost to follow-up, and among the remaining 82 patients, 12 out of 14 patients with negative expression of Spondin-2 and 27 out of 68 patients with positive expression of Spondin-2 survive without tumors. The Kaplan-Meier survival curve analysis shows that the tumor-free survival rate of Spondin-2 positive expression group (39.71%) is lower than that of Spondin-2 negative expression group (85.71%), with a statistically significant difference (log-rank $\chi^2 = 5.355$ and $P = 0.021$). **Conclusion** The expression of Spondin-2 in HCC tissues is closely related to the clinicopathological features and prognosis of patients, and the patients with positive expression of Spondin-2 have a higher risk of poor prognosis.

【Key words】 Spondin-2; Hepatocellular carcinoma; Prognosis; Predictive value

肝细胞癌(HCC)具有发病率和病死率均较高的特点,给患者的生命安全带来严重威胁^[1]。近年来,肝移植术、肝切除术等外科手术快速发展,已被广泛应用于治疗HCC患者;然而,术后复发率较高仍是临床面临的问题,且转移性HCC和进展期HCC患者的5年生存率均较低^[2-3]。研究表明,脊椎蛋白-2(Spondin-2)参与了前列腺癌、HCC、卵巢癌等多种恶性肿瘤的发生和进展过程,其与肿瘤细胞的增殖、浸润及迁移等密切相关^[4-6]。研究报道,下调Spondin-2表达能够抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭能力,提示Spondin-2在HCC的病程中起着调控作用^[7]。目前关于HCC组织中Spondin-2的表达与患者临床病理特征及预后关系的报道较少,本研究对此进行了探讨,以期对HCC患者的预后预测提供参考依据,并为HCC提供新的治疗靶点。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择2019年5月至2020年1月连云港市第一人民医院收治的89例HCC患者作为研究对象,其中男性47例,女性42例,年龄23~77岁,平均年龄为(54.19 ± 6.28)岁。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)》^[8]中HCC的诊断标准,且均经病理检查确诊;(2)接受HCC根治术;(3)既往未接受放射治疗、化学

治疗和介入治疗等其他治疗;(4)Child-Pugh分级为A级或B级;(5)均签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)有远处转移;(3)有肝、肾等重要脏器功能障碍;(4)合并血液系统疾病;(5)合并精神疾病;(6)妊娠期或哺乳期女性;(7)合并自身免疫病。剔除标准:(1)失访者;(2)治疗期间死亡者;(3)依从性较差者。本研究获得医院医学伦理委员会批准(批件号20190425)。

1.2 资料收集

入组患者均接受HCC根治术,术后切取HCC组织和癌旁组织(距离肿瘤组织边缘5~8 cm),取材后即刻送至病理科检测。收集入组患者的临床资料,包括年龄、性别、肿瘤直径、分化程度、淋巴结转移情况、Child-Pugh分级、肿瘤数目、肿瘤包膜完整性、TNM分期和微血管侵犯情况等。术前采集患者静脉血4 mL,3 500 r/min离心10 min(离心半径6 cm),采集上清液,采用放射免疫法检测血清甲胎蛋白(AFP)水平,采用免疫比浊法检测血清总胆红素(TBil)水平,试剂盒均购自上海雅吉生物科技有限公司。

1.3 Spondin-2的表达水平检测

采用免疫组织化学法检测入组患者HCC组织和癌旁组织中Spondin-2的表达水平。组织标本经石蜡包埋、切片,随后灭活、微波抗原修复,用PBS溶液冲洗2~3次,加入抗Spondin-2一抗(购

自武汉友联特生物技术有限公司), 4℃孵育过夜, 用 PBS 溶液冲洗 2~3 次, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗[购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司], 孵育 15 min, 用 PBS 溶液冲洗 2~3 次, 使用 DAB 显色液(购自北京雷根生物技术有限公司)显色, 用自来水冲洗 2~3 次, 苏木精复染, 脱水封片。阳性细胞染色等级评分标准: 棕黄色记 3 分, 黄色记 2 分, 浅黄色记 1 分, 边缘无染色记 0 分。阳性细胞占比评分标准: >75% 记 4 分, 51%~75% 记 3 分, 26%~50% 记 2 分, 5%~25% 记 1 分, <5% 记 0 分。总评分=阳性细胞染色等级评分×阳性细胞占比评分, 总评分为 0 分判定为 Spondin-2 阴性表达, >0 分判定为 Spondin-2 阳性表达。

1.4 随访

采用电话、门诊复查等方式对 89 例 HCC 患者进行为期 3 年的随访。随访起始时间为术后, 每 3 个月随访 1 次, 当至少有 2 种影像学检查结果显示 HCC 的典型影像学特征——“快进快出”时判定为复发, 随访截至 2023 年 1 月 31 日或患者复发, 记录 HCC 患者的无瘤生存情况。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 以 log-rank 检验分析 HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者无瘤生存率的关系。采用 Cox 比例风险回归模型分析影响 HCC 患者复发的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 组织与癌旁组织中 Spondin-2 的表达水平比较

HCC 组织中 Spondin-2 的阳性表达率为 82.02% (73/89), 显著高于癌旁组织 (51.69%, 46/89), 2 组的差异有统计学意义 ($\chi^2=18.482$, $P<0.001$)。

2.2 HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者临床病理特征的关系

由表 1 可知, 低分化、肿瘤包膜不完整、TNM 分期Ⅲ期、有微血管侵犯者的 HCC 组织中 Spondin-2 的阳性表达率分别高于中高分化、肿瘤包膜完整、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无微血管侵犯者, 组间的差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。

2.3 HCC 患者术后复发的影响因素分析

随访结果显示, 89 例 HCC 患者中有 7 例失访 (其中 2 例为 Spondin-2 阴性表达, 5 例为 Spondin-2 阳性表达), 其余 82 例患者中有 43 例 (52.44%) 复发, 39 例 (47.56%) 未复发。

单因素 Cox 回归模型分析结果显示, 分化程度、肿瘤包膜完整性、TNM 分期、微血管侵犯和 Spondin-2 均是影响 HCC 患者术后复发的重要因素 (P 均 <0.05)。以单因素分析中差异有统计学意义的项目, 包括分化程度 (中高分化=0, 低分化=1)、肿瘤包膜完整性 (完整=0, 不完整=1)、TNM 分期 (Ⅰ~Ⅱ期=0, Ⅲ期=1)、微血管侵犯 (无=0, 有=1)、Spondin-2 (阳性表达=1, 阴性表达=0) 作为自变量, 以 HCC 患者的预后复发情况 (未复发=0, 复发=1) 作为因变量, 纳入多因素 Cox 回归模型分析, 结果显示分化程度、肿瘤包膜完整性、TNM 分期、微血管侵犯和 Spondin-2 均是影响 HCC 患者术后复发的独立危险因素 (P 均 <0.05)。见表 2。

2.4 HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者无瘤生存率的关系

随访结果显示, 82 例患者中有 39 例 (47.56%, 39/82) 无瘤生存, 在 14 例 Spondin-2 阴性表达者中有 12 例无瘤生存, 在 68 例 Spondin-2 阳性表达者中有 27 例无瘤生存。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, Spondin-2 阳性表达者的无瘤生存率 (39.71%, 27/68) 低于 Spondin-2 阴性表达者 (85.71%, 12/14), 2 组的差异有统计学意义 (log-rank $\chi^2=5.355$, $P=0.021$)。见图 1。

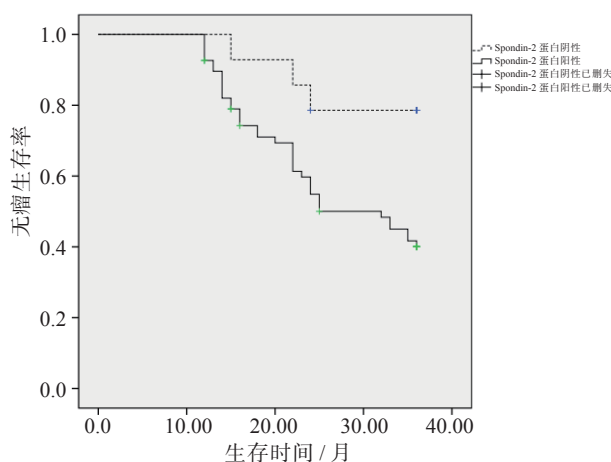


图 1 HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者无瘤生存率的关系

表 1 HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者临床病理特征的关系

项目	例数 (n=89)	Spondin-2 阳性表达率 / 例 (%)	χ^2 值	P 值
年龄			2.342	0.126
≤60 岁	35	26 (74.29)		
>60 岁	54	47 (87.04)		
性别			0.093	0.761
男性	47	38 (80.85)		
女性	42	35 (83.33)		
肿瘤直径			1.045	0.307
>5 cm	38	33 (86.84)		
≤5 cm	51	40 (78.43)		
分化程度			4.660	0.031
低分化	32	30 (93.75)		
中高分化	57	43 (75.44)		
淋巴结转移			1.712	0.210
有	22	16 (72.73)		
无	67	57 (85.07)		
Child-Pugh 分级			2.790	0.095
A 级	65	56 (86.15)		
B 级	24	17 (70.83)		
肿瘤数目			0.167	0.682
单发	63	51 (80.95)		
多发	26	22 (84.62)		
肿瘤包膜完整性			4.980	0.026
完整	50	37 (74.00)		
不完整	39	36 (92.31)		
TNM 分期			5.403	0.020
I ~ II 期	33	23 (69.70)		
III 期	56	50 (89.29)		
微血管侵犯			8.716	0.003
有	61	55 (90.16)		
无	28	18 (64.29)		
AFP			0.004	0.949
>400 μg/L	34	28 (82.35)		
≤400 μg/L	55	45 (81.82)		
TBil			0.070	0.791
>18 μmol/L	36	30 (83.33)		
≤18 μmol/L	53	43 (81.13)		

表 2 影响 HCC 患者复发的单因素和多因素 Cox 回归模型分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄	0.617	0.194~1.885	0.451	—	—	—
性别	0.721	0.253~2.482	0.118	—	—	—
肿瘤直径	0.629	0.187~1.942	0.148	—	—	—
分化程度	4.842	3.425~12.517	0.005	5.432	4.125~11.873	<0.001
淋巴结转移	0.673	0.221~1.876	0.246	—	—	—
Child-Pugh 分级	1.283	0.562~2.459	0.052	—	—	—
肿瘤数目	0.739	0.215~2.496	0.468	—	—	—
肿瘤包膜完整性	5.672	4.127~13.576	0.001	4.512	3.654~10.685	<0.001
TNM 分期	6.125	5.472~14.563	<0.001	4.874	3.852~12.769	<0.001
微血管侵犯	5.892	4.851~13.968	<0.001	5.894	4.954~18.354	<0.001
AFP	0.617	0.274~2.518	0.459	—	—	—
TBil	0.689	0.346~2.851	0.225	—	—	—
Spondin-2	5.751	4.389~12.134	<0.001	6.125	4.582~20.129	<0.001

注：“—”表示无数据

3 讨论

HCC 细胞的增殖情况能够反映 HCC 的生物学特征, 且与 HCC 根治术的治疗效果密切相关。Spondin-2 是分泌性细胞外基质蛋白 F-spondin 家族成员, 与神经元的发育、激发自身免疫反应等多种生物学过程密切相关^[9]。研究表明, Spondin-2 在胃癌的发生和进展过程中起促癌作用, 可作为胃癌诊断的生物标志物^[10]。本研究通过免疫组织化学法检测 HCC 组织和癌旁组织中 Spondin-2 的表达情况, 并分析 HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者临床病理特征及无瘤生存率的关系, 以期对 HCC 的治疗提供新的思路。

研究表明, 与 AFP<400 μg/L 的 HCC 患者相比, AFP≥400 μg/L 患者的生存率较低; 与 TBil<18 μmol/L 的 HCC 患者相比, TBil≥18 μmol/L 患者的肝功能较差^[11-12]。因此, 本研究中 AFP、TBil 分别以 400 μg/L、18 μmol/L 为界对患者进行分组。本研究结果显示, HCC 组织中 Spondin-2 的阳性表达率显著高于癌旁组织, 且低分化、肿瘤包膜不完整、TNM 分期Ⅲ期、有微血管侵犯患者的 HCC 组织中 Spondin-2 的阳性表达率分别高于中高分化、肿瘤包膜完整、TNM 分期 I~II 期及无微血管侵犯者。这提示 HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者的肿瘤分化程度、肿瘤包膜完整性、TNM 分期、有无微血管侵犯等临床病理特征均密切相关。肿瘤的发生和进展是由肿瘤细胞与细胞外基质、肿瘤相关基质细胞、细胞外基质降解酶、细胞因子等肿瘤微环境的相互作用所引起的, 其中细胞外基质是肿瘤细胞与微环境相互作用的基础, 细胞外基质成分的分布、降解与合成在肿瘤的血管生成及肿瘤细胞的迁移和增殖中发挥着重要作用^[13-14]。目前, 以细胞外基质作为药物靶点来开发新型药物已逐渐成为临床研究的热点。Spondin-2 包含 331 个氨基酸残基, 其相对分子质量约为 36 000, 该蛋白可与细胞外基质结合, 介导细胞外基质与细胞间的相互作用, 其与适应性免疫反应及固有免疫反应关系密切^[15]。研究报道, 在甲状腺激素的正向调控下, Spondin-2 参与了胃癌细胞的侵袭和迁移等多种生物学过程^[16-17]; 此外, Spondin-2 可通过与海马神经元的受体结合而促进胚胎海马神经元的黏附和生长^[18]。

本研究结果显示, 肿瘤包膜完整性、分化程度、微血管侵犯、TNM 分期和 Spondin-2 均是影

响 HCC 患者术后复发的独立危险因素。既往研究报道, 肺腺癌组织中 Spondin-2 呈高表达, 其表达水平与肿瘤分化程度密切相关, 且能够预测患者的无瘤生存情况^[19]。本研究的生存分析结果显示, Spondin-2 阳性表达者的无瘤生存率低于 Spondin-2 阴性表达者, 提示 HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者预后密切相关, 且 HCC 组织中 Spondin-2 阳性表达表明患者术后复发风险较高。

综上所述, HCC 组织中 Spondin-2 的表达与患者临床病理特征及预后密切相关, 且 Spondin-2 阳性表达者的预后不良风险较高。本研究存在一定的不足之处, 如本研究未对 HCC 患者的病因进行分类分析, 且未探讨 Spondin-2 的表达对预后的预测价值, 其最佳截断值、诊断效能等尚未明确, 后续可进行多中心研究进一步探讨。

参考文献

- 1 Zhou H, Song T. Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3): 155-160.
- 2 Agarwal V, Divatia JV. Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2019, 72(2): 119-129.
- 3 Morise Z. Developments and perspectives of laparoscopic liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Today*, 2019, 49(8): 649-655.
- 4 Zhu BP, Guo ZQ, Lin L, et al. Serum BSP, PSADT, and Spondin-2 levels in prostate cancer and the diagnostic significance of their ROC curves in bone metastasis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(1): 61-67.
- 5 Conboy CB, Vélez-Reyes GL, Tschida BR, et al. R-spondin 2 drives liver tumor development in a yes-associated protein-dependent manner[J]. *Hepatol Commun*, 2019, 3(11): 1496-1509.
- 6 Boone JD, Arend RC, Johnston BE, et al. Targeting the Wnt/β-catenin pathway in primary ovarian cancer with the porcupine inhibitor WNT974[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(2): 249-259.
- 7 Xu Y, Ge K, Lu J, et al. MicroRNA-493 suppresses hepatocellular carcinoma tumorigenesis through down-regulation of anthrax toxin receptor 1 (ANTXR1) and R-Spondin 2 (RSPO2)[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 334-343.
- 8 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(3): 145-151.
- 9 Huang C, Ou R, Chen X, et al. Tumor cell-derived SPON2 promotes M2-polarized tumor-associated macrophage infiltration and cancer progression by activating PYK2 in CRC[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 304.
- 10 Lu H, Feng Y, Hu Y, et al. Spondin 2 promotes the proliferation,

- migration and invasion of gastric cancer cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 98-113.
- 11 王莹莹, 曹虹, 朱中元, 等. 比较 GGT-H 亚型和 AFP 检测对评估原发性肝癌根治术后生存的价值 [J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(9): 1116-1118.
 - 12 闫峥峥, 贺杰峰, 邢君. 经皮经肝胆囊穿刺置管引流术后早期和延期腹腔镜胆囊切除术在年龄 ≥ 65 岁急性重症胆囊炎患者中应用价值的前瞻性研究 [J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(5): 447-452.
 - 13 陈绪林, 姜宇, 赵艳, 等. 原发性肝癌组织中 miR-557 的表达及其与预后的关系 [J]. 国际消化病杂志, 2021, 41(4): 313-316.
 - 14 Vitale I, Manic G, Coussens LM, et al. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 36-50.
 - 15 Zhang H, Lin C, Zeng C, et al. Synovial macrophage M1 polarisation exacerbates experimental osteoarthritis partially through R-spondin-2[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1524-1534.
 - 16 Singla B, Lin HP, Chen A, et al. Role of R-spondin 2 in arterial lymphangiogenesis and atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(6): 1489-1509.
 - 17 施晓婧, 左云, 吕燕, 等. 细胞外基质蛋白 spondin2 在人胃癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(11): 1304-1308.
 - 18 Kuramitsu S, Masuda T, Hu Q, et al. Cancer-associated fibroblast-derived spondin-2 promotes motility of gastric cancer cells[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2021, 18(4): 521-529.
 - 19 胡星明, 肖高明, 吴安邦, 等. Spondin-2 和 c-Myc 在胰腺癌中的表达及其与预后的关系 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2018, 15(5): 6-10.

(收稿日期 : 2023-08-25)

(本文编辑 : 周骏)

(上接第 366 页)

- 28 Nguyen TT, Ung TT, Kim NH, et al. Role of bile acids in colon carcinogenesis[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(13): 577-588.
- 29 Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, et al. Bile acids activated receptors regulate innate immunity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1853.
- 30 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.
- 31 Liu HM, Liao JF, Lee TY. Farnesoid X receptor agonist GW4064 ameliorates lipopolysaccharide-induced ileocolitis through TLR4/MyD88 pathway related mitochondrial dysfunction in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 841-848.
- 32 龚裕洁, 孙敬平. 结直肠息肉与肠道菌群变化关系 [J]. 临床消化病杂志, 2020, 32(1): 52-55.
- 33 梁淑文, 屈昌民, 王晓英, 等. 结肠癌患者肠道菌群变化的临床研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(1): 62-65.
- 34 Peters BA, Dominianni C, Shapiro JA, et al. The gut microbiota in conventional and serrated precursors of colorectal cancer[J]. *Microbiome*, 2016, 4(1): 69.
- 35 Kharrat N, Assidi M, Abu-Elmagd M, et al. Data mining analysis of human gut microbiota links *Fusobacterium* spp. with colorectal cancer onset[J]. *Bioinformation*, 2019, 15(6): 372-379.
- 36 熊晓宇, 张长坤, 王东, 等. 胆囊结石及其切除术与结直肠癌发病风险的荟萃分析 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(9): 689-694.
- 37 Sayin SI, Wahlström A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 225-235.
- 38 Martoni CJ, Labbé A, Ganopolsky JG, et al. Changes in bile acids, FGF-19 and sterol absorption in response to bile salt hydrolase active *L. reuteri* NCIMB 30242[J]. *Gut Microbes*, 2015, 6(1): 57-65.
- 39 Gérard P. Metabolism of cholesterol and bile acids by the gut microbiota[J]. *Pathogens*, 2013, 3(1): 14-24.
- 40 Zeng H, Umar S, Rust B, et al. Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: a focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1214.
- 41 刘乐恒, 陆伦根, 周慧. 胆汁酸-肠道菌群轴在肠道炎症反应和结直肠癌中的作用 [J]. 国际消化病杂志, 2021, 41(5): 330-333, 337.
- 42 苗彦国, 薛东波, 张伟辉. 胆囊胆固醇结石成因及其治疗研究进展 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2016, 28(2): 155-157, 177.
- 43 Zhao X, Zheng H, Shan S, et al. Association between the non-HDL-cholesterol-to-HDL-cholesterol ratio and the risk of gallbladder polyp formation among men: a retrospective cohort study[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 146.
- 44 Xie C, Wen P, Su J, et al. Elevated serum triglyceride and low-density lipoprotein cholesterol promotes the formation of colorectal polyps[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 195.

(收稿日期 : 2023-02-13)

(本文编辑 : 严靖)