

校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 21620140154218

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

视黄酸受体  $\alpha$  在结肠癌发生发展中的  
作用及机理

The Role and Mechanism of RAR $\alpha$  in the Development  
of Colorectal Cancer

黄桂丽

指导教师姓名: 陈清西 教授

沈东炎 副教授

专业名称: 生物化学与分子生物学

论文提交日期: 2017 年 3 月 23 日

论文答辩时间: 2017 年 9 月 11 日

学位授予日期: 2017 年 月 日

答辩委员会主席: 胡天惠 教授

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2017 年 9 月

# 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

# 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 缩略语表

英文缩写	英文全称	中文全称
ABCC	ATP-binding cassette superfamily C	三磷酸腺苷结合盒转运
BCRP	breast cancer resistance protein	体基因
CDK	cyclin-dependent kinase	细胞周期素依赖激酶
CRC	colorectal cancer	结肠癌
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲基亚砷
ECL	enhanced chemiluminescence	增强型化学发光
5-FU	5-fluorouracil	5-氟尿嘧啶
HRP	horseradish peroxidase	辣根过氧化物酶
IC <sub>50</sub>	50% inhibiting concentration	半抑制浓度
IF	immunofluorescence	免疫荧光
IHC	immunohistochemistry	免疫组织化学
L-OHP	oxaliplatin	奥沙利铂
LRP	lung resistance related protein	乳腺癌耐药蛋白
MDR	multidrug resistance	多药耐药
MMP2	matrix metalloproteinase 2	基质金属蛋白酶 2
MRP	multidrug resistant associated protein	多药耐药相关蛋白
MTT	methyl thiazolyltetrazolium	噻唑蓝
PBS	phosphate buffered saline	磷酸盐缓冲液
PI	propidine iodide	碘化丙啶
QPCR	quantitative real-time polymerase chain reaction	实时定量聚合酶链反应
RA	retinoic acid	视黄酸
RAR $\alpha$	retinoic acid receptor $\alpha$	视黄酸受体 $\alpha$
RARE	RA responsive element	视黄酸应答元件
VCR	vincristine	长春新碱

## 目录

摘要.....	1
Abstract.....	2
<b>1 前言</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1 结肠癌临床研究概况</b> .....	<b>4</b>
1.1.1 结肠癌的流行病学与危险因素.....	4
1.1.2 结肠癌的诊断与治疗.....	5
<b>1.2 结肠癌分子生物学研究进展</b> .....	<b>9</b>
1.2.1 结肠癌发生发展的分子机制.....	9
1.2.2 结肠癌转移的分子机制.....	14
1.2.3 结肠癌耐药性产生机理.....	16
<b>1.3 视黄酸受体 <math>\alpha</math> 研究进展</b> .....	<b>18</b>
1.3.1 视黄酸受体 $\alpha$ 概述.....	19
1.3.2 视黄酸受体 $\alpha$ 生物学功能.....	20
1.3.3 视黄酸受体 $\alpha$ 调控肿瘤分子机制.....	23
<b>1.4 本论文的研究内容和研究意义</b> .....	<b>24</b>
1.4.1 研究内容.....	24
1.4.2 研究意义.....	25
<b>2 材料和方法</b> .....	<b>26</b>
<b>2.1 常用药品和试剂</b> .....	<b>26</b>
2.1.1 实验材料.....	26
2.1.2 主要试剂耗材.....	26
2.1.3 主要试剂配置.....	31
<b>2.2 分子克隆相关实验</b> .....	<b>34</b>
2.2.1 大肠杆菌感受态细胞的制备.....	34
2.2.2 质粒 DNA 的转化.....	34
2.2.3 质粒 DNA 小量抽提.....	35
2.2.4 质粒 DNA 中量抽提.....	35

2.2.5 DNA 样品琼脂糖凝胶电泳 .....	36
2.2.6 琼脂糖胶回收 DNA 片段 .....	36
2.2.7 细胞基因组 DNA 的提取 .....	37
2.2.8 pIRES2-EGFP-RAR $\alpha$ 载体构建.....	37
2.2.9 pLL3.7-neo-shRAR $\alpha$ 载体构建.....	39
2.2.10 pcDNA3.0-flag-RAR $\alpha$ 全长及缺失载体构建 .....	41
2.2.11 pcDNA3.0-3HA-GSK3 $\beta$ 载体构建 .....	45
2.2.12 GST-GSK3 $\beta$ 融合蛋白表达载体构建 .....	46
2.2.13 p21 启动子及点突变荧光素酶报告载体构建 .....	47
<b>2.3 细胞相关实验</b> .....	<b>51</b>
2.3.1 细胞的培养和传代.....	51
2.3.2 细胞瞬时转染.....	51
2.3.3 细胞稳定转染.....	52
2.3.4 细胞存活实验 (MTT) .....	52
2.3.5 细胞增值实验 (EdU) .....	53
2.3.6 集落形成实验.....	53
2.3.7 迁移和侵袭实验.....	53
2.3.8 流式细胞术.....	53
2.3.9 细胞荧光素酶活性检测.....	54
<b>2.4 RNA 相关实验</b> .....	<b>55</b>
2.4.1 RNA 的提取.....	55
2.4.2 反转录合成 cDNA.....	55
2.4.3 实时荧光定量 PCR .....	55
<b>2.5 蛋白质相关实验</b> .....	<b>56</b>
2.5.1 Western blot .....	56
2.5.2 免疫共沉淀 .....	57
2.5.3 细胞免疫荧光.....	57
2.5.4 GST Pulldown 实验 .....	58
<b>2.6 染色质免疫共沉淀 (ChIP)</b> .....	<b>59</b>

<b>2.7 H&amp;E 染色和免疫组织化学</b> .....	60
2.7.1 H&E 染色.....	60
2.7.2 免疫组织化学 (IHC) .....	61
<b>2.8 裸鼠皮下移植瘤实验</b> .....	62
<b>2.9 统计学分析</b> .....	63
<b>3 结果与分析</b> .....	64
<b>3.1 RAR<math>\alpha</math> 在结肠癌组织中的表达及临床意义</b> .....	64
3.1.1 RAR $\alpha$ 在结肠癌组织中的表达情况.....	64
3.1.2 RAR $\alpha$ 在结肠癌组织中表达的临床意义.....	66
<b>3.2 构建 RAR<math>\alpha</math> 的表达和干扰载体</b> .....	68
3.2.1 RAR $\alpha$ 表达载体的构建.....	68
3.2.2 pIRES2-EGFP-RAR $\alpha$ 重组质粒表达验证.....	69
3.2.3 RAR $\alpha$ 干扰载体的构建.....	70
3.2.4 pLL3.7-neo-shRAR $\alpha$ 干扰载体的验证.....	72
<b>3.3 RAR<math>\alpha</math> 稳定敲除细胞株的构建</b> .....	73
3.3.1 RAR $\alpha$ 在结肠癌细胞中的表达情况.....	73
3.3.2 稳定敲除细胞株的筛选 .....	75
3.3.3 RAR $\alpha$ 稳定敲除细胞株的验证.....	76
<b>3.4 RAR<math>\alpha</math> 表达改变对结肠癌细胞生长与成瘤的影响</b> .....	78
3.4.1 RAR $\alpha$ 表达改变对结肠癌细胞存活的影响.....	78
3.4.2 RAR $\alpha$ 表达改变对结肠癌细胞增殖的影响.....	80
3.4.3 RAR $\alpha$ 表达改变对结肠癌细胞集落形成能力的影响.....	81
3.4.4 RAR $\alpha$ 表达改变对裸鼠皮下成瘤能力的影响.....	82
<b>3.5 RAR<math>\alpha</math> 表达改变对结肠癌细胞迁移与侵袭能力的影响</b> .....	84
<b>3.6 RAR<math>\alpha</math> 表达改变对结肠癌细胞耐药性的影响</b> .....	87
3.6.1 RAR $\alpha$ 表达改变对结肠癌细胞药物敏感性影响.....	87
3.6.2 RAR $\alpha$ 表达改变对裸鼠皮下瘤的药物敏感性影响.....	89
<b>3.7 RAR<math>\alpha</math> 促进结肠癌生长的分子机制研究</b> .....	91
3.7.1 RAR $\alpha$ 参与调控结肠癌细胞周期.....	91

3.7.2 RAR $\alpha$ 调控 p21 的分子机制.....	93
3.7.3 RAR $\alpha$ 调控 GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路.....	96
3.7.4 RAR $\alpha$ 与 GSK3 $\beta$ 相互作用.....	100
<b>4 讨论</b> .....	112
4.1 RAR $\alpha$ 在结肠癌组织中高表达具有重要的临床意义.....	112
4.2 RAR $\alpha$ 通过调控细胞周期促进结肠癌细胞的生长与成瘤.....	112
4.3 RAR $\alpha$ 促进结肠癌细胞的侵袭与迁移.....	113
4.4 RAR $\alpha$ 促进结肠癌细胞耐药性的产生.....	114
4.5 RAR $\alpha$ 促进结肠癌生长的分子机制.....	114
4.5.1 RAR $\alpha$ 通过抑制 p21 的转录促进结肠细胞的生长.....	114
4.5.2 RAR $\alpha$ 通过 GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路促进结肠癌细胞的生长.....	115
<b>结论</b> .....	117
<b>创新点</b> .....	118
<b>展望</b> .....	119
<b>参考文献</b> .....	120
<b>在校期间发表论文</b> .....	148
<b>在校期间获奖情况</b> .....	149
<b>致谢</b> .....	150



## Content

<b>Abstract in Chinese</b> .....	1
<b>Abstract in English</b> .....	2
<b>1 Introduction</b> .....	4
<b>1.1 General clinical research introduction of CRC</b> .....	4
1.1.1 Epidemiology and risk factors of CRC .....	4
1.1.2 Clinical diagnosis and treatment of CRC .....	5
<b>1.2 Advances in molecular biology of CRC</b> .....	9
1.2.1 Molecular mechanism of CRC progression .....	9
1.2.2 Molecular mechanism of CRC metastasis .....	14
1.2.3 Drug resistance mechanism of CRC .....	16
<b>1.3 Research progress of retinoic acid receptor <math>\alpha</math></b> .....	18
1.3.1 Overview of RAR $\alpha$ .....	19
1.3.2 Biological function of RAR $\alpha$ .....	20
1.3.3 Molecular mechanism of RAR $\alpha$ in Cancer .....	23
<b>1.4 Content and meaning of the study</b> .....	24
1.4.1 Study content .....	24
1.4.2 Study meaning .....	25
<b>2 Materials and Methods</b> .....	26
<b>2.1 Drugs and reagents</b> .....	26
2.1.1 Major materials .....	26
2.1.2 Major reagents .....	26
2.1.3 Major reagents preparation methods .....	31
<b>2.2 Molecular cloning experiment</b> .....	34
2.2.1 Preparation of competent cells .....	34
2.2.2 Plasmid DNA transformation .....	34
2.2.3 Miniprep of plasmid DNA .....	35
2.2.4 Preparation of plasmid DNA .....	35

2.2.5 Agarose gel electrophoresis of DNA samples .....	36
2.2.6 Agarose gel electrophoresis recover DNA samples.....	36
2.2.7 Extraction of genomic DNA from cells .....	37
2.2.8 Construction of pIRES2-EGFP-RAR $\alpha$ .....	37
2.2.9 Construction of pLL3.7-neo-shRAR $\alpha$ .....	39
2.2.10 Construction of pcDNA3.0-flag-RAR $\alpha$ and missing vector .....	41
2.2.11 Construction of pcDNA3.0-3HA-GSK3 $\beta$ .....	45
2.2.12 Construction of GST-GSK3 $\beta$ .....	46
2.2.13 Construction of pGL3-p21 promoter and point mutation .....	48
<b>2.3 Experiments for cell .....</b>	<b>51</b>
2.3.1 Cell culture and passage .....	51
2.3.2 Transient transfection .....	51
2.3.3 Stable transfection .....	52
2.3.4 MTT assay .....	52
2.3.5 EdU assay .....	53
2.3.6 Colony forming assay.....	53
2.3.7 Migration and invasion assay .....	53
2.3.8 Flow cytometry assay .....	53
2.3.9 Dual-Luciferase reporter gene assay .....	54
<b>2.4 Experiments for DNA .....</b>	<b>55</b>
2.4.1 Total RNA extraction .....	55
2.4.2 Synthesis of cDNA .....	55
2.4.3 Quantitative real-time PCR amplication .....	55
<b>2.5 Experiments for protein .....</b>	<b>56</b>
2.5.1 Western blot .....	56
2.5.2 Co-immunoprecipitation .....	57
2.5.3 Immunofluorescence .....	57
2.5.4 GST Pulldown assay .....	58
<b>2.6 Chromatin immunocoprecipitation (ChIP) .....</b>	<b>59</b>

<b>2.7 Histological staining and immunohistochemistry</b> .....	60
2.7.1 Histological staining (H&E staining) .....	60
2.7.2 Immunohistochemistry (IHC).....	61
<b>2.8 Xenograft tumors in nude mice</b> .....	62
<b>2.9 Statistical analysis</b> .....	63
<b>3 Results and analysis</b> .....	64
<b>3.1 Clinical significance and expression of RAR<math>\alpha</math> in CRC</b> .....	64
3.1.1 Expression of RAR $\alpha$ in CRC .....	64
3.1.2 Clinical significance of RAR $\alpha$ in CRC .....	66
<b>3.2 Construction of RAR<math>\alpha</math> expression and interference vector</b> .....	68
3.2.1 Construction of RAR $\alpha$ expression vector.....	68
3.2.2 Expression of recombinant plasmid pIRES2-EGFP-RAR $\alpha$ .....	69
3.2.3 Construction of RAR $\alpha$ interference vector.....	70
3.2.4 Expression of pLL3.7-neo-shRAR $\alpha$ .....	72
<b>3.3 Construction of RAR<math>\alpha</math> stable knockdown cell line</b> .....	73
3.3.1 Expression of RAR $\alpha$ in CRC cells .....	73
3.3.2 Selection of stable cell line.....	75
3.3.3 Verification of RAR $\alpha$ stable knockdown cell lines .....	76
<b>3.4 Effect of RAR<math>\alpha</math> expression on the growth and tumorigenesis of CRC cells</b> .....	78
3.4.1 Effect of RAR $\alpha$ expression on survival of CRC cells .....	78
3.4.2 Effect of RAR $\alpha$ expression on proliferation of CRC cells .....	80
3.4.3 Effect of RAR $\alpha$ expression on colony formation of CRC cells .....	81
3.4.4 Effect of RAR $\alpha$ expression on the ability of subcutaneous tumor formation in nude mice.....	82
<b>3.5 Effect of RAR<math>\alpha</math> expression on migration and invasion of CRC cells</b> .....	84
<b>3.6 Effect of RAR<math>\alpha</math> expression on drug resistance of CRC cells</b> .....	87
3.6.1 Effect of RAR $\alpha$ expression on chemosensitivity of CRC cells.....	87
3.6.2 Effect of RAR $\alpha$ expression on chemosensitivity of subcutaneous tumor formation in nude mice.....	89

<b>3.7 Molecular mechanism of RAR<math>\alpha</math> promoting CRC growth</b> .....	91
3.7.1 Cell cycle regulation of RAR $\alpha$ in CRC.....	91
3.7.2 Molecular mechanism of RAR $\alpha$ regulation of p21 .....	93
3.7.3 RAR $\alpha$ regulating GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway.....	96
3.7.4 RAR $\alpha$ interacting GSK3 $\beta$ .....	100
<b>4 Discussion</b> .....	112
<b>4.1 The clinical significance of RAR<math>\alpha</math> overexpression in CRC</b> .....	112
<b>4.2 RAR<math>\alpha</math> promoting growth and tumorigenesis of CRC cells by regulation of cell cycle</b> .....	112
<b>4.3 RAR<math>\alpha</math> promoting migration and invasion of CRC cells</b> .....	113
<b>4.4 RAR<math>\alpha</math> promoting drug resistance of CRC cells</b> .....	114
<b>4.5 Molecular mechanism of RAR<math>\alpha</math> in promoting growth</b> .....	114
4.5.1 RAR $\alpha$ promoting CRC growth by inhibiting p21 transcription.....	114
4.5.2 RAR $\alpha$ promoting CRC growth by activation of GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway	115
<b>Conclusions</b> .....	117
<b>Innovation points</b> .....	118
<b>Prospect</b> .....	119
<b>References</b> .....	120
<b>Publications</b> .....	148
<b>Awards in School</b> .....	149
<b>Acknowledgements</b> .....	150

## 摘要

结肠癌在世界范围内的发病率和死亡率均位列第三位。由于其发病隐匿，早期诊断困难，大多数结肠癌患者确诊时已处于晚期。因此，急需寻求结肠癌诊断和治疗的分子靶点。研究表明，视黄酸受体  $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) 在白血病、乳腺癌、肺癌等多种癌症的发生发展中发挥了重要的作用，而 RAR $\alpha$  参与结肠癌发生发展的作用和分子机制尚不清楚。本论文以结肠癌为研究对象，阐明 RAR $\alpha$  在结肠癌发生发展中的作用及其分子机制，为寻找新的药物靶点和安全高效的治疗方法提供科学依据。

本论文研究发现，RAR $\alpha$  在结肠癌组织中的表达明显高于癌旁相对正常组织，在结肠癌细胞株中的表达明显高于正常结肠上皮细胞，且 RAR $\alpha$  在胞浆胞核中均有表达。RAR $\alpha$  的表达与结肠癌患者肿瘤的分化程度、组织类型、T 分级和临床分级密切相关。RAR $\alpha$  表达下调抑制了结肠癌细胞的存活、增殖和集落形成，以及结肠癌细胞的裸鼠皮下成瘤，而 RAR $\alpha$  过表达促进了结肠癌细胞的存活、增殖和集落形成。此外，RAR $\alpha$  表达下调促进了结肠癌细胞的迁移和侵袭能力以及对 5-氟尿嘧啶、奥沙利铂和长春新碱的药物敏感性。进一步研究表明，RAR $\alpha$  表达下调阻滞细胞周期于 G1 期，抑制细胞周期蛋白 CyclinD1 的表达，促进细胞周期抑制蛋白 p21 的表达。分子机制研究发现，RAR $\alpha$  促进结肠癌的发展至少通过两个方面，一是，RAR $\alpha$  作为转录抑制蛋白结合于 p21 启动子上的 RARE 上，抑制 p21 的转录；另一方面，RAR $\alpha$  通过直接与 GSK3 $\beta$  相结合激活 GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路，促进靶基因 CyclinD1 的表达。

总结以上研究，本论文从临床样本、细胞水平和动物模型三个方面研究表明 RAR $\alpha$  促进结肠癌生长与成瘤、迁移与侵袭以及耐药性的产生。RAR $\alpha$  通过抑制 p21 的转录和激活 GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路，从而促进结肠癌的发生发展。RAR $\alpha$  可能作为结肠癌治疗潜在的分子靶点。

**关键词：**结肠癌；视黄酸受体  $\alpha$ ；p21；GSK3 $\beta$

## Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and the third leading cause of cancer-related morbidity and mortality around the world. Due to difficulty in early diagnosis, the majority of patients are not diagnosed until the late stage. So, it is urgent to find molecular targets in the diagnosis and treatment of CRC. Previous studies have shown that retinoic acid receptor  $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) plays important roles in the progression of several cancers such as leukemia, breast cancer, and lung cancer. However, its exact functions and molecular mechanisms in human CRC progression remain unclear. In this study, we study the roles and mechanisms of RAR $\alpha$  in the development of CRC.

In the present study, we demonstrated that RAR $\alpha$  protein was frequently overexpressed in human CRC specimens and CRC cell lines, and expressed both in cytoplasm and nucleus. The clinical data showed that RAR $\alpha$  overexpression was significantly associated with poor differentiation, pathological types and clinical stage. RAR $\alpha$  knockdown decreased cell survival, proliferation, and colony formation in vitro and tumorigenic potential in nude mice, whereas RAR $\alpha$  overexpression increased cell survival, proliferation, and colony formation in vitro. In addition, RAR $\alpha$  knockdown inhibited CRC cell migration and invasion and enhanced drug sensitivity of CRC cells to 5-FU, L-OHP and VCR. Further studies showed that RAR $\alpha$  knockdown inhibited cell cycle progression at G1 phase through upregulation of cell cycle inhibitor p21, and downregulation of cyclinD1. Molecular mechanism studies revealed RAR $\alpha$  promotes CRC progression at least by two aspects. On one hand, RAR $\alpha$  served as a transcriptional repression protein, and was recruited to the p21 promoter and synergistically inhibited p21 expression. On the other hand, RAR $\alpha$  enhanced GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway by direct interaction with GSK3 $\beta$ , and thus regulated the expression of target genes such as CyclinD1.

Taken together, our results signified the importance of RAR $\alpha$  in CRC cells growth and tumorigenesis, migration and invasion and drug resistance from the clinical samples, cell and animal model levels. Furthermore, RAR $\alpha$  promotes CRC

progression through suppressing p21 transcription and enhancing GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling. RAR $\alpha$  might become a potential molecular target for the treatment of CRC.

**Keywords:** colorectal cancer, retinoic acid receptor  $\alpha$ , p21, GSK3 $\beta$

厦门大学博硕士论文摘要库

# 1 前言

## 1.1 结肠癌临床研究概况

### 1.1.1 结肠癌的流行病学与危险因素

#### (1) 流行病学

结肠癌是发生于结肠部位的最常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>，在世界范围内，其发病率和致死率均位列第三位<sup>[2]</sup>。在小于 50 岁的癌症患者中，结肠癌在男性中的发病率位于第二位，在女性中位列第三位<sup>[3]</sup>。随着经济的发展带来的饮食习惯和膳食结构的变化，结肠癌的发病率呈逐年上升趋势，且结肠癌发病隐匿，往往在发现时已处于中晚期，对临床治疗带来诸多困难与不利。前期未检测到肿瘤转移，而接受临床手术治疗以及辅助治疗的患者中，约 25%-50% 的 II、III 期的结肠癌患者术后复发<sup>[4]</sup>。大约一半以上的结肠癌患者最终将发展至远处转移<sup>[5]</sup>。诊断出结肠癌的远端转移目前还很困难<sup>[6]</sup>。在全世界范围内每年有将近 70 万人死于结直肠癌，高死亡率的主要原因是结肠癌对化疗药物的耐药和肿瘤的侵袭转移。根据美国癌症协会的调查，在 2015 年的美国约 600,000 人因癌症而死亡，其中结肠癌的发病和死亡人数分别为约 100,000 和约 50,000<sup>[2]</sup>。许多的亚洲国家包括朝鲜、日本、中国和新加坡感染结肠癌患者数量在持续增加，其发病率堪比西方国家<sup>[7]</sup>。在 2012 年的中国，结肠癌的致死率迅速增长变成死亡率位列第五的癌症，并且持续增加<sup>[8]</sup>。77% 的肝性疾病患者也是由迁移性的结肠癌诱发而来<sup>[9]</sup>。

早发性结肠癌可分为散发性结肠癌和明确了发病机理的结肠癌<sup>[10]</sup>。散发性的结肠癌更有可能发生转移。根据美国国家综合癌症网络(NCCN)调查，结肠切除术大多在年轻患者中进行<sup>[11]</sup>。明确发病机理的包括遗传疾病(林奇综合征(LS)，家族性腺瘤息肉病(FAP))和炎症性肠病(IBD；溃疡性结肠炎，慢性肠炎)。对于遗传性的结肠癌，林奇综合征是最常见的综合症，与多达 5% 的结肠癌患者相关<sup>[12]</sup>。早发性的结肠癌患者中，约 17% 未经家族史选择的患者可能患有林奇综合征<sup>[13]</sup>。可见，结肠癌是严重危害人类健康的疾病。

#### (2) 危险因素

结肠癌的病因尚未明确，且危险因素众多。主要包括以下几个方面：第一、环境因素。营养是结肠癌发病的重要因素之一。尤其是食用红肉可导致结肠癌发



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库