

论著·临床研究

胆管癌和胰腺癌患者胆汁酸分析及其潜在临床意义

李倩¹, 宁波², 易航², 钟立²

(1. 重庆市第六人民医院消化内科, 重庆 400064; 2. 重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 探讨胆管癌(CCA)和胰腺癌(PCC)胆管中胆汁酸组成差异及其临床意义。**方法** 选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月重庆医科大学附属第二医院收治的 34 例良性胆道疾病(BBD)患者、20 例 CCA 患者 and 8 例 PCC 患者,通过经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)术采集患者的胆汁,利用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法分析 62 例患者胆汁中的 40 种胆汁酸。**结果** CCA 患者胆汁中甘氨石胆酸(GLCA)、总非结合胆汁酸、总结合胆汁酸、甘氨结合胆汁酸、甘氨鹅脱氧胆酸(GCDCA)、甘氨脱氧胆酸(GDCA)、牛磺脱氧胆酸(TDCA)、23-脱甲胆酸(23-NorCA)、次级胆汁酸、鹅去氧胆酸(CDCA)、总胆汁酸水平显著低于 BBD 患者,而 PCC 患者胆汁中牛磺胆酸(TCA)、初级胆汁酸水平显著高于 BBD 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 23-NorCA、TDCA、CDCA、次级胆汁酸、总胆汁酸可作为辅助诊断 CCA 的潜在生物学标志物,初级胆汁酸、TCA 对 PCC 的辅助诊断有一定参考价值。

[关键词] 胆汁酸; 胆管癌; 胰腺癌; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.007

中图法分类号:R735.9;R735.8

文章编号:1009-5519(2024)06-0936-05

文献标识码:A

Analysis of bile acids in patients with cholangiocarcinoma and pancreatic cancer and its clinical significance

LI Qian¹, NING Bo², YI Hang², ZHONG Li²

(1. Department of Gastroenterology, the Sixth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400064, China; 2. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the difference of bile acid composition in bile ducts of cholangiocarcinoma(CCA) and pancreatic cancer(PCC) and its clinical significance. **Methods** A total of 34 patients with benign biliary disease(BBD), 20 patients with CCA and eight patients with PCC admitted to the the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from October 2019 to October 2021 were selected to collect bile by endoscopic retrograde cholangiography(ERCP). The 40 bile acids in 62 patients were analyzed by liquid chromatography tandem mass spectrometry(LC-MS/MS). **Results** The levels of glycinocholic acid(GLCA), total unconjugated bile acid, total conjugated bile acid, glycine conjugated bile acid, glycinodeoxycholic acid(GCDCA), glycine deoxycholic acid(GDCA), taurine deoxycholic acid(TDCA), 23-methylcholic acid(23-NorCA), secondary bile acid, chenodeoxycholic acid(CDCA), and total bile acid in the bile of CCA patients were significantly lower than those in the BBD group, while the levels of taurocholic acid(TCA) and primary bile acid in the bile of the PCC group were significantly higher than those in the BBD group, with statistical significance($P < 0.05$). **Conclusion** 23-NorCA, TDCA, CDCA, secondary bile acids and total bile acids can be used as potential biomarkers to assist the diagnosis of CCA, and primary bile acids and TCA have certain reference value for the auxiliary diagnosis of PCC.

[Key words] Bile acid; Cholangiocarcinoma; Pancreatic cancer; Diagnosis

胆管癌(CCA)是胆道系统的恶性肿瘤,主要起源于胆管上皮细胞;胰腺癌(PCC)是起源于胰腺导管上皮细胞的恶性肿瘤^[1],二者病程中常常因侵犯胆道系统造成梗阻性黄疸而被诊断,但多数发现时已是肿瘤晚期,往往失去了最佳的手术机会,因此病死率极高。

在过去 30 年,包括手术切除的全部 CCA 患者 5 年生存率仅为 5%,而 PCC 患者 5 年生存率甚至低于 5%^[2-4]。因此,尽早诊断 CCA 及 PCC 对人类的生命健康至关重要。由于位置隐匿,影像学常常难以发现早期病灶,虽然目前已将包括糖抗原 19-9(CA19-9)和

癌胚抗原(CEA)在内的血清学指标作为诊断胆胰系统恶性肿瘤的生物学标志物,但患良性胆道疾病(BBD),如胆管炎、胰腺炎等疾病的部分患者也合并CEA和CA19-9升高,因此其缺乏一定特异性,难以将良性及恶性疾病区分开来^[5-6]。近年来,越来越多研究证明,对肿瘤及正常组织的代谢物进行分析,发现存在一定差异,这可用来鉴别诊断恶性肿瘤。临床上常常利用经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)术抽取一定量胆汁进行分析,有助于疾病的诊断及治疗。胆汁由肝细胞产生,分泌进入胆道系统中,而胆胰系统位置邻近,因此胆胰系统肿瘤细胞的代谢及吸收将导致胆汁酸构成存在差异,因此可能从胆汁酸中检测出特殊生物学标志物用以诊断肿瘤^[7]。此前有研究表明,与BBD导致的胆管梗阻相比,CCA及PCC等导致的胆管梗阻患者胆汁具有不同的胆汁酸代谢谱^[7-10]。然而,大部分研究仅仅分析了常见的15种胆汁酸,且不同研究获取胆汁样本的方法及胆汁酸检测分析方法均存在差异,因此不同研究结果也存在差异,不能选出有代表性的生物学标志物。本研究通过ERCP方法采集BBD、CCA和PCC患者的胆汁,并对胆汁中40种胆汁酸进行定性及定量分析,并寻找对CCA及PCC诊断有意义的胆汁酸。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年10月至2021年10月重庆医科大学附属第二医院消化内科收治的胆管结石患者34例,其中男8例,女26例;年龄20~87岁,平均(60.88±18.58)岁,经超声、腹部CT和(或)磁共振检查诊断,并排除其他消化道疾病。另选取同期收治的CCA患者20例、PCC患者8例。CCA组中男16例,女4例;年龄52~87岁,平均(70.00±9.46)岁,经组织病理学诊断,并排除其他消化道肿瘤。PCC组中男6例,女2例;年龄62~86岁,平均(70.75±9.63)岁,经组织病理学检查诊断,并排除其他消化道肿瘤。纳入研究的患者均未合并其他肝脏疾病,且近期末使用影响胆汁酸代谢的药物。

1.2 胆汁获取与分析方法 纳入研究的患者行ERCP术,成功插入胆总管后,在注射造影剂前从胆管中抽取3~5 mL胆汁,并冻存放置于-80℃冰箱中。利用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS,美国AB Sciex公司,AB ExionLC,AB Sciex Qtrap 6500⁺)对胆汁中的胆汁酸进行定性及定量分析,首先对样本进行预处理,将-80℃下保存的样本取出,在室温下解冻,移取100 μL样本,加入400 μL蛋白沉淀剂[V(甲醇):V(乙腈)=2:1,含同位素内标CA-d₄],涡旋振荡1 min,接着在冰水浴中超声提取10 min,在-20℃下静置30 min,离心10 min(13 000 r/min,4℃),取400 μL上清液挥干。再用200 μL甲醇水[V(甲醇):V(水)=1:1,含内标Lyso PC17和GCA-C13]溶液复溶,涡旋30 s,超声2 min,最后将样

本液离心10 min(13 000 r/min,4℃),用注射器吸取200 μL的上清液,使用0.22 μm的有机相针孔过滤器过滤后,稀释100倍,转移到棕色进样瓶,-80℃下保存,直到上机分析。使用Phenomenex Kinetex C₁₈色谱柱(2.1 mm×100.0 mm,2.6 μm)对样本梯度洗脱,然后利用AB Sciex Qtrap 6500⁺质谱仪对样本进行定量分析,获得质谱分析数据,对所有的色谱峰进行峰面积积分,并对其中同一物质在不同样本中的色谱峰进行积分校正。胆汁酸标准品包括胆酸(CA)、鹅去氧胆酸(CDCA)、去氧胆酸(DCA)、牛磺胆酸(TCA)、牛磺鹅脱氧胆酸(TCDCA)、牛磺脱氧胆酸(TDCA)、甘氨酸胆酸(GCA)、甘氨酸鹅脱氧胆酸(GCDCA)、甘氨酸脱氧胆酸(GDCA)、甘氨酸熊脱氧胆酸(GUDCA)、甘氨酸石胆酸(GLCA)、牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)、牛磺石胆酸(TLCA)、牛磺猪胆酸(THCA)、23-脱甲胆酸(23-NorCA)、甘氨酸猪胆酸(GHCA)共16种胆汁酸。

1.3 统计学处理 研究数据通过SPSS25.0软件进行分析,其中符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料则以中位数±四分位数间距(M±Q)表示,正态分布资料的组间差异比较采用方差分析,非正态分布资料采用Kruskal-Wallis检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组血清指标比较 与BBD组相比,CCA组血清中胆汁酸、总胆红素(T-BILI)、碱性磷酸酶(ALP)和直接胆红素(D-BILI)的水平显著更高,而PCC组ALP、T-BILI、D-BILI和CEA水平显著高于BBD组,PCC组球蛋白(Glb)和CEA水平高于CCA组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表 1 各组患者血清指标水平比较($\bar{x} \pm s$)			
指标	BBD组 (n=34)	CCA组 (n=20)	PCC组 (n=8)
ALT(U/L)	229.1±250.5	145.4±142.8	153.5±102.0
AST(U/L)	130.2±109.6	141.0±113.6	161.0±101.6
ALP(U/L)	179.2±108.5	443.5±238.3 ^{ab}	619.3±462.8
GGT(U/L)	334.7±317.1	564.6±469.3	602.3±394.6
Alb(g/L)	38.2±5.5	35.9±7.1	32.6±5.7
Glb(g/L)	29.7±7.1	30.8±3.6 ^b	24.3±4.8
CEA(ng/mL)	1.4±1.1 ^b	4.3±2.3 ^b	9.0±10.8
T-BILI(μmol/L)	49.6±53.5	181.6±134.2 ^a	195.2±135.4 ^a
D-BILI(μmol/L)	32.4±35.7	129.0±99.2 ^a	161.3±100.4 ^a
胆汁酸(μmol/L)	56.3±93.8	228.6±240.1 ^a	119.7±85.7

注:ALT为丙氨酸转氨酶;AST为天冬氨酸转氨酶;GGT为γ-谷氨酰转转移酶;Alb为白蛋白。与BBD组比较,^a $P<0.05$;与PCC组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 3组胆汁酸谱比较 利用LC-MS/MS方法定量检测了3组患者胆汁中的40种胆汁酸,其中包括了

16 种可检测及 24 种无法检测出的胆汁酸亚型。

2.2.1 3 组总胆汁酸、初级及次级胆汁酸、牛磺及甘氨酸结合胆汁酸、总结合及非结合胆汁酸比较 与 BBD 组比较,CCA 组甘氨酸结合胆汁酸、总结合及非结合胆汁酸、次级胆汁酸和总胆汁酸水平明显更低,PCC 组

初级胆汁酸水平较 BBD 组更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。此外,与 CCA 组相比,PCC 组初级胆汁酸、总结合及非结合胆汁酸、总胆汁酸水平更高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组总胆汁酸、初级及次级胆汁酸、总结合及非结合胆汁酸、牛磺及甘氨酸结合胆汁酸比较($\bar{x}\pm s$)

胆汁酸	BBD 组($n=34$)	CCA 组($n=20$)	PCC 组($n=8$)
总胆汁酸(mg/mL)	21.9±14.2	10.6±15.9 ^{ab}	19.5±15.0
总结合胆汁酸(mg/mL)	21.9±14.2	10.6±15.9 ^{ab}	19.5±15.0
初级胆汁酸(mg/mL)	7.8±3.0 ^b	3.2±10.7 ^b	13.1±6.9
次级胆汁酸(mg/mL)	13.7±12.2	3.6±9.2 ^a	8.8±10.9
甘氨酸结合胆汁酸(mg/mL)	17.8±13.3	7.7±11.0 ^a	14.2±12.2
牛磺结合胆汁酸(mg/mL)	3.6±1.6	1.9±5.3	5.8±4.1
总非结合胆汁酸(μ g/mL)	26.7±17.5	11.2±17.6 ^{ab}	33.0±15.0

注:与 BBD 组比较,^a $P<0.05$;与 PCC 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2.2 3 组 16 种胆汁酸亚型比较 CCA 组 CDCA、23-NorCA、GLCA、GDCA、GCDCA 和 TDCA 水平显著低于 BBD 组,而 PCC 组 TCA 水平明显高于 BBD 组,PCC 组 CDCA、CA、GHCA、TCA、GCDCA、GCA 和 THCA 水平明显高于 CCA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 3 组可检测的 16 种胆汁酸水平比较($\bar{x}\pm s$)

胆汁酸	BBD 组 ($n=34$)	CCA 组 ($n=20$)	PCC 组 ($n=8$)
CDCA(μ g/mL)	0.3±0.5	0.0±0.3 ^{ab}	0.4±0.9
DCA(μ g/mL)	0.0±0.1	0	0.0±0.1
CA(μ g/mL)	0.9±2.6	0.4±2.1 ^b	6.5±12.6
GLCA(μ g/mL)	6.2±15.6	0.2±5.6 ^a	1.9±22.3
TLCA(μ g/mL)	5.8±12.5	0.3±21.3	3.9±13.2
TUDCA(μ g/mL)	48.9±121.9	33.7±89.4	25.2±140.9
23-NorCA(μ g/mL)	1.2±2.0	0.2±0.5 ^a	0.8±0.7
THCA(μ g/mL)	17.9±35.7	5.0±91.3 ^b	68.9±98.4
GHCA(μ g/mL)	16.9±29.3	1.8±28.9 ^b	45.4±54.8
GDCA(mg/mL)	4.0±6.5	0.2±3.1 ^a	2.5±8.4
GCDCA(mg/mL)	1.5±0.7	0.5±1.7 ^{ab}	2.1±0.5
GUDCA(mg/mL)	4.5±8.3	1.8±4.0	4.3±8.2
GCA(mg/mL)	2.4±1.4	0.9±3.5 ^b	5.3±3.8
TDCA(mg/mL)	0.1±0.3	0.0±0.2 ^a	0.1±0.2
TCDCA(mg/mL)	1.5±1.2	0.7±2.2	1.9±2.5
TCA(mg/mL)	2.0±0.8 ^b	1.0±3.1 ^b	3.7±1.4

注:与 BBD 组比较,^a $P<0.05$;与 PCC 组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

近年来不少研究发现,组织器官长期暴露于高水平胆汁酸环境中发生肿瘤的风险更高,如肝恶性肿瘤、结直肠恶性肿瘤、CCA 和 PCC 等的发生发展都与

胆汁酸密切相关^[11]。细胞与胆汁酸相互作用,肿瘤细胞的代谢导致了胆汁酸成分及含量的改变,胆汁酸促进了肿瘤的发生发展^[12-14]。本研究对 BBD、CCA 和 PCC 患者胆总管中的胆汁酸成分进行了定性及定量分析,进一步对比分析,以寻找对肿瘤诊断有临床意义的生物学指标。

本研究结果发现,与 BBD 组及 PCC 组相比,CCA 组总胆汁酸水平明显更低,分析可能与胆汁酸导致胆管细胞炎性损伤,进而引起胆汁酸分泌减少有关,此前已有研究证实这一点^[10]。在人体中,法尼醇 X 受体(FXR)为胆汁酸的核受体,可被其激活,并作用于胆汁酸和脂质代谢过程,CCA 发生时导致胆道梗阻,胆汁淤积使得 FXR 被胆汁酸激活,通过一系列信号通路作用于肝细胞,减少胆汁酸的合成,进而减轻胆汁淤积及胆管细胞的毒性损伤^[15]。然而 JUSAKUL 等^[9]研究表明,CCA 组患者较 BBD 组有更高水平的总胆汁酸,这与本研究结果相反,推测原因是不同的胆汁酸获取方式导致结果存在差异,与胆囊穿刺获取胆汁不同,本研究利用 ERCP 插管抽取胆汁进行分析,而胆囊对胆汁酸有浓缩储存作用,因此会导致不同研究的分析结果有差异。此外,本研究结果表明,CCA 组较 BBD 组的次级胆汁酸水平更低,初级胆汁酸通过胆道系统分泌进入肠道,通过肠道菌群的酶解作用产生次级胆汁酸,而 CCA 导致胆道梗阻,初级胆汁酸进入肠道受阻,因此次级胆汁酸生成障碍,进而水平降低,并且有研究发现,部分次级胆汁酸可减轻胆管细胞的炎性损伤,如 UDCA 可增加胆管细胞钙离子表达,激活钙离子依赖的蛋白激酶 C- α (PKC- α)信号通路,进而抑制胆管细胞的增殖和分泌,因此次级胆汁酸水平降低将对胆管细胞的保护作用也降低^[16]。本研究发现,CCA 组患者较 BBD 组胆管中的

甘氨结合胆汁酸、总结合及非结合胆汁酸水平更低,这与既往的研究结果不一致^[7-9]。通过体外实验,发现结合胆汁酸可通过激活一系列细胞信号通路,上调 CCA 细胞中环氧化酶 2(COX-2)的表达,增加了前列腺素 E2(PGE2)的合成,进而加剧胆管细胞的炎性损伤,并对 CCA 的发生发展起重要作用^[17-18]。另有研究表明,结合胆汁酸可作用于核因子- κ B(NF- κ B),通过激活相关信号通路阻断胆管细胞凋亡,这增加了肿瘤的发生风险^[10]。DAI 等^[19]在体外试验中利用结合胆汁酸作用于胆管细胞,发现这些细胞中 FXR 的 mRNA 和蛋白表达水平较未处理的胆管细胞更低,FXR 对减少胆汁酸分泌的反向调节作用减弱,加剧胆汁淤积,增加了胆管细胞的炎性损伤,促进 CCA 的发生发展。这些研究说明 CCA 组应含有更高水平的结合胆汁酸,这与本研究的结论不相符,分析这可能与不同研究纳入不同地区人群有关。此外,本研究通过定性及定量分析各组之间的胆汁酸亚型,发现 CCA 组患者的 CDCA 和 TDCA 水平较 BBD 组明显更低。CDCA 可通过激活 FXR 对 NF- κ B 信号传导通路产生抑制作用,进而减轻胆汁酸对胆管细胞的炎性损伤^[15]。另有研究发现,TDCA 可通过钙 PKC- α 和丝裂原激活的 PKC 依赖信号通路抑制人 CCA 细胞的生长,不利于 CCA 的发生^[20],这能解释 CCA 组的 CDCA 和 TDCA 水平显著更低。体外细胞研究表明,GDCA 和 GCDCA 作用于胆管细胞,激活 NF- κ B 信号通路、降低 FXR 的 mRNA 和蛋白表达,加重胆汁淤积,进而促进 CCA 细胞生长^[19-21]。本研究数据却表明,CCA 组患者胆管中 GCDCA、GLCA 和 GDCA 的水平较 BBD 组显著降低。此外,本研究还表明,与 BBD 组相比,CCA 组 23-NorCA 水平更低,但导致这种差异的机制尚不清楚,推测这可能与 23-NorCA 具有更低的疏水性相关。

本研究通过对 PCC 组胆汁中胆汁酸进行分析,发现 PCC 组较 BBD 组有更高水平的初级胆汁酸和 TCA。CA、CDCA 均属于初级胆汁酸,与次级胆汁酸相比,初级胆汁酸的疏水性更高,胆汁淤积时细胞长时间暴露于高水平胆汁酸中,导致细胞炎性损伤,反复地炎性刺激将导致细胞癌变,增加肿瘤发生的可能。有研究表明,TCA 可激活 PKC- α 细胞通路诱导顶端钠离子依赖性胆汁酸转运体表达,增加细胞对胆汁酸摄取,进一步加重胆汁淤积,导致胆汁反流进入胰管中,对胰腺导管上皮细胞产生炎性损伤,增加了细胞癌变风险^[22]。而 CCA 组与 PCC 组之间的胆汁酸差异可能与细胞组织学差异有关,这需要更多研究探讨其中的原因。

总之,本研究对 CCA、PCC 和 BBD 患者胆管中总胆汁酸、初级及次级胆汁酸、结合及非结合胆汁酸、甘氨及牛磺结合胆汁酸和可检测出的 16 种胆汁酸亚型进行了定性及定量分析,并对比各组之间胆汁酸成分

及水平差异。胆管梗阻导致胆汁淤积,影响胆汁酸的分泌及排泄,高水平胆汁酸长期作用于胆管细胞和胰腺导管上皮细胞,正常细胞在反复炎性刺激下发生恶变的风险极高。本研究发现,CCA 组总胆汁酸、次级胆汁酸、CDCA、TDCA 和 23-NorCA 水平显著低于 BBD 组,而 PCC 组初级胆汁酸和 TCA 水平较 BBD 组更高。因此,本研究发现恶性肿瘤组与 BBD 组胆汁酸的组成及水平存在明显差异,其中 23-NorCA、TDCA、CDCA、次级胆汁酸、总胆汁酸可作为辅助诊断 CCA 的潜在生物学标志物,初级胆汁酸、TCA 对 PCC 的辅助诊断有一定参考价值。但与既往研究结果存在一定差异,且本研究为单中心研究,纳入的样本量较小,因此有待进一步的研究分析探讨胆汁酸在 CCA 及 PCC 中的相关作用机制。

参考文献

- [1] OLNES M J, ERLICH R. A review and update on cholangiocarcinoma[J]. *Oncology*, 2004, 66 (3):167-179.
- [2] BLECHACZ B, KOMUTA M, ROSKAMS T, et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(9):512-522.
- [3] SHAI B Y, EL-SERAG H B. The epidemiology of cholangiocarcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2004, 24(2):115-125.
- [4] LAU M K, DAVILA J A, SHAI B Y H. Incidence and survival of pancreatic head and body and tail cancers: A population-based study in the United States[J]. *Pancreas*, 2010, 39 (4): 458-462.
- [5] BJÖRNSSON E, KILANDER A, OLSSON R. CA19-9 and CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Liver*, 1999, 19(6):501-508.
- [6] PATEL A H, HARNOLD D M, KLEE G G, et al. The utility of CA19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(1):204-207.
- [7] SHARIF A W, WILLIAMS H R T, LAMPEJO T, et al. Metabolic profiling of bile in cholangiocarcinoma using in vitro magnetic resonance spectroscopy[J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12 (6): 396-402.
- [8] WANG W, TIAN S L, JIN D, et al. The role of bile acid subtypes in the diagnosis of cholangiocarcinoma[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022, 18 (2):e163-e172.

[9] JUSAKUL A, KHUNTIKEO N, HAIGH W G, et al. Identification of biliary bile acids in patients with benign biliary diseases, hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13 Suppl: 77-82.

[10] SONG W S, PARK H M, HA J M, et al. Discovery of glycocholic acid and taurochenodeoxycholic acid as phenotypic biomarkers in cholangiocarcinoma [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):11088.

[11] BERNSTEIN H, BERNSTEIN C, PAYNE C M, et al. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(27):3329-3340.

[12] LOZANO E, SANCHEZ-VICENTE L, MONTE M J, et al. Cocarcinogenic effects of intrahepatic bile acid accumulation in cholangiocarcinoma development[J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(1):91-100.

[13] FENG H Y, CHEN Y C. Role of bile acids in carcinogenesis of pancreatic cancer: An old topic with new perspective[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(33):7463-7477.

[14] YU S Y, SHAO X Y, ZHOU Y Q, et al. Bidirectional regulation of bile acid on colorectal cancer through bile acid-gut microbiota interaction[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(10):10994-11003.

[15] KIM S G, KIM B K, KIM K, et al. Bile acid nuclear receptor farnesoid X receptor: Therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2016, 31(4):500-504.

[16] TANG R Q, WEI Y R, LI Y M, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy[J]. Gut, 2018, 67(3):534-541.

[17] LIU R P, ZHAO R P, ZHOU X Q, et al. Conjugated bile acids promote cholangiocarcinoma cell invasive growth through activation of sphingosine 1-phosphate receptor 2[J]. Hepatology, 2014, 60(3):908-918.

[18] WANG Y Q, AOKI H, YANG J, et al. The role of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in bile-acid-induced cholangiocyte proliferation and cholestasis-induced liver injury in mice [J]. Hepatology, 2017, 65(6):2005-2018.

[19] DAI J Q, WANG H X, SHI Y H, et al. Impact of bile acids on the growth of human cholangiocarcinoma via FXR[J]. J Hematol Oncol, 2011, 4:41.

[20] ALPINI G, KANNO N, PHINIZY J L, et al. Tauroursodeoxycholate inhibits human cholangiocarcinoma growth via Ca^{2+} , PKC , and mapk-dependent pathways [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 286(6):G973-G982.

[21] DAI J Q, WANG H X, DONG Y, et al. Bile acids affect the growth of human cholangiocarcinoma via NF- κ B pathway[J]. Cancer Invest, 2013, 31(2):111-120.

[22] ALPINI G, UENO Y, GLASER S S, et al. Bile acid feeding increased proliferative activity and apical bile acid transporter expression in both small and large rat cholangiocytes[J]. Hepatology, 2001, 34(5):868-876.

(收稿日期:2023-06-25 修回日期:2023-11-26)

(上接第 935 页)

[44] 唐艳萍, 曹骥. CDC25A 与肿瘤的研究进展[J]. 癌症进展, 2018, 16(15):1815-1819.

[45] 苏文文, 许晓义, 高山, 等. 肝细胞癌组织中调控 CDK2 基因的靶 miRNA 的表达[J]. 牡丹江医学院学报, 2022, 43(1):11-15.

[46] GONG G H, LIN T, YUAN Y S. Integrated analysis of gene expression and DNA methylation profiles in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1):30.

[47] TANG J, PAN H, WANG W, et al. MiR-495-3p and miR-143-3p co-target CDK1 to inhibit the development of cervical cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(11):2323-2334.

[48] SUN G J, ZHANG Q, LIU Y, et al. Role of phosphatidylinositol 3-Kinase and its catalytic unit PIK3CA in cervical cancer: A mini-review[J]. Appl Bionics Biomech, 2022, 2022:6904769.

[49] KANDOTH C, SCHULTZ N, CHERNIACK A D, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [J]. Nature, 2013, 497(7447):67-73.

[50] LIU Y N, WANG D, LI Z J, et al. Pan-cancer analysis on the role of PIK3R1 and PIK3R2 in human tumors[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):5924.

(收稿日期:2023-07-10 修回日期:2023-12-24)