

• 综述 •

MyD88 调节炎症相关性结直肠癌中自噬与凋亡发生的研究进展*

刘巧丽, 陈自喜, 相芬芬 综述, 康向东[△] 审校

200062 上海, 上海中医药大学附属普陀医院 检验科(刘巧丽、陈自喜、相芬芬、康向东); 200080 上海, 上海交通大学附属上海市第一人民医院 中医科(刘巧丽)

[摘要] 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见肿瘤,严重危害公众健康。早在1863年, Virchow就描述了炎症在癌症发展中的关键作用,此后炎症诱导型肿瘤被广为关注。而在结直肠癌患者中,炎症相关性结直肠癌患者占了相当大的比例,因此炎症发生发展中最重要的衔接分子 MyD88 就受到越来越多的重视。细胞自噬和凋亡是介导细胞存活和死亡的两个关键机制,有研究表明 MyD88 可通过调控自噬和凋亡最终影响结肠癌的预后及转归,揭开 MyD88 参与介导的细胞死亡之谜可能为 CRC 治疗开辟新的策略,且有望成为预防炎症相关性结直肠癌发生的新靶点。本研究旨在讨论 MyD88 调节炎症相关性结直肠癌中自噬与凋亡发生的研究进展,为结直肠癌的防治提供理论依据。

[关键词] MyD88; 炎症相关性结直肠癌; 自噬; 凋亡

[中图分类号] R735.3 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.04.011

引文格式:Liu QL, Chen ZX, Xiang FF, et al. Progress of MyD88 regulating the autophagy and apoptosis in inflammation-related colorectal cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(4):352-358. [刘巧丽,陈自喜,相芬芬,等. MyD88 调节炎症相关性结直肠癌中自噬与凋亡发生的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(4):352-358.]

Progress of MyD88 Regulating the Autophagy and Apoptosis in Inflammation-Related Colorectal Cancer

Liu Qiaoli, Chen Zixi, Xiang Fenfen, Kang Xiangdong

Clinical Laboratory, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China (Liu Qiaoli, Chen Zixi, Xiang Fenfen, Kang Xiangdong); Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China (Liu Qiaoli)

Corresponding author: Kang Xiangdong, E-mail: xd_kang@163.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 81703878) and by grants from Shanghai Municipal Administrator of Traditional Chinese Medicine (NO. zyx-2017022 and NO. SHMATCM-201725).

[Abstract] Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world, which seriously endangers public health. As early as 1863, Rudolf Virchow described the critical role of inflammation in the development of cancer. Since then, inflammation-induced tumors have been widely concerned. Among them, a large proportion of CRC patients are inflammation-related CRC. Therefore, one of the important articulating molecules, MyD88, is receiving more and more attention.

[收稿日期] 2019-02-11 [修回日期] 2020-02-28

[基金项目] *国家自然科学基金(编号:81703878);上海市卫生健康委员会-中医优势病种及特色诊疗技术(编号:zyjx-2017022);上海市卫生健康委员会-上海市海派中医流派传承人才培养项目(张氏内科流派继承人)(沪卫计中发201725)

[通讯作者] [△]康向东, E-mail: xd_kang@163.com

Autophagy and apoptosis are two key mechanisms that can ultimately mediate cell survival and death. Some studies have shown that MyD88 can influence the prognosis and outcome of colon cancer by regulating autophagy and apoptosis. Uncovering the mystery of MyD88 involved in cell death may open up a new strategy for CRC treatment, and it is expected to become the new target to prevent inflammation-related CRC. This study aims to investigate the research progress of MyD88

in regulating autophagy and apoptosis in inflammatory-related CRC, and to provide theoretical basis for the prevention and treatment of CRC.

[Key words] MyD88; Colitis-associated colorectal cancer; Autophagy; Apoptosis

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球第三大常见肿瘤^[1-2], 全球每年近 70 万人口死于这类疾病^[3]。2013 年和 2018 年的统计结果显示: 早期阶段(I 期至 IIC 期) 患者的 5 年生存率高达 70% 和 71%。但 CRC 发病隐匿, 大部分患者确诊时已为中晚期, 故 IV 期(晚期, 包括远处转移) 患者的 5 年生存率则仅为 12% ~ 14%^[4]。CRC 的发生与肠道各种炎症或肠道微生物密切相关, 而其中非常重要的一个环节就是 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 信号通路。MyD88 即是 TLRs 信号通路中的一个关键接头分子, 在传递上游信息和疾病发生发展中具有重要的作用, 一直是炎症相关性肿瘤研究的热点。近年来关于 MyD88 通过调节自噬与凋亡影响 CRC 预后及转归的研究逐渐增多。本文将 MyD88 与 CRC 发生发展关系总结如下(图 1), 并就 MyD88 调节炎症相关性 CRC 中自噬与凋亡发生的研究进展进行综述。

通路信号传导的关键环节。MyD88 最早由 Lord 等^[5]在 1990 年报道, 初期被描述为一种由 IL-6 诱导的新型骨髓分化原反应基因, 当时的研究表明它是一种通用的衔接蛋白, 因为几乎所有的 TLR (TLR3 除外) 都使用它来激活转录因子 NF-κB。该研究表明 MyD88 分子结构的 C 端包含 Toll / 白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 受体 TIR 结构域, 能与 TLRs 上的 TIR 结构域相作用; 而其 N 端与死亡结构域 (death domain, DD) 相似, 能与其他具有 DD 的蛋白相作用, MyD88 的 DD 与 TLR 介导的细胞凋亡有关; 同时 MyD88 也存在中间结构域, 可以通过蛋白-蛋白相互作用的方式, 与 IL-1 受体相关激酶相互作用, 从而在 TLRs 信号通路中激活下游各种效应分子。

1.2 MyD88 与炎症相关性肿瘤

多年的大量研究表明, MyD88 在细菌及某些炎症性疾病传递上下游信息中具有重要的作用, 在癌症诱导型炎症的背景下, 可以促进肿瘤形成, 故其一直是炎症相关性肿瘤研究的热点。Rathore 等^[6]发现一种急性期炎症糖蛋白, 即癌细胞衍生的长五聚体蛋白 (cancer cell-derived long pentraxin 3, PTX3), 是侵袭性黑色素瘤分泌的一个因子, 可促进肿瘤细胞的侵袭, 其自体性触发了 IKK/NF-κB 信号通路, 促进上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 因子 TWIST1 的迁移、入侵和表达。此外, 他们还进一步发现 TLR4 和 MyD88 敲减会抑制 PTX3 诱导的黑色素瘤细胞迁移, 表明 PTX3 通过 TLR4/MyD88 依赖通路发挥作用。Zandi 等^[7]使用 TLR4 特异性抑制剂 TAK-242 研究抑制 TLR4 对多个卵巢癌和乳房癌细胞系的入侵特性的影响, 结果显示在 TLR4 过表达细胞系中, TLR4/MyD88 表达与癌细胞对 TAK-242 的反应之间存在显著的相关性: TLR4/MyD88 表达越高, TAK-242 处理后各癌细胞系的 IC50 越高。此研究首次表明 TAK-242 不仅降低了 MMP2 和 MMP9 的酶活性, 而且下调了 EMT 相关基因的表达, 可以显著降低卵巢癌和乳腺癌细胞系的侵袭性, 说明了 TLR4/MyD88 在乳腺癌中的重要作用。同样有研究者使用胰腺癌小鼠肿瘤模型进行相关研究, 发现阻断 MyD88 信号大大改善胰腺导管癌相关厌食和疲劳, 减轻消瘦, 减少肌肉萎缩, 减少全身和中枢神经系统炎症, 并最终提高生存率, 这些研究数据表明, MyD88 信号在调解炎症触发隐匿性

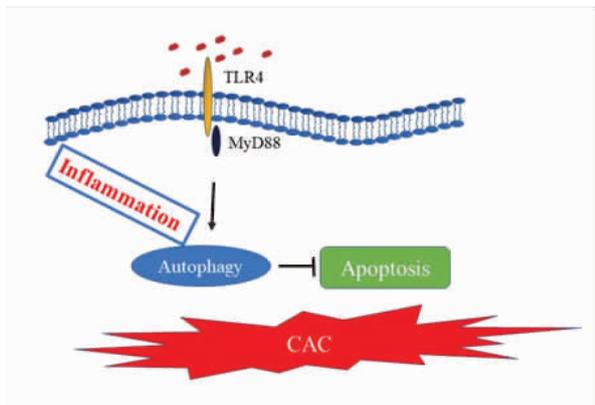


图 1 MyD88 通过调控自噬及凋亡促进炎症相关性结肠癌发生

Figure 1. MyD88 Promotes Inflammatory-Associated Colon Cancer by Regulating Autophagy and Apoptosis

MyD88 receives TLRs (mainly TLR4) signal and promotes the development of inflammatory-associated colon cancer by activating autophagy of colon cells and inhibiting their apoptosis.

1 MyD88 与 CRC 的相关研究

1.1 MyD88

TLRs 通路的激活信号通过一类桥接于受体与蛋白激酶之间的接头蛋白来传导。作为一种通用适配器蛋白, MyD88 是非常重要的接头蛋白, 在 TLR 激活后首先被招募, 介导下游的信号传导, 是 TLRs

进展型胰腺癌方面起着关键作用^[8]。

1.3 炎症相关性 CRC

早在 1863 年, Virchow 就描述了炎症在癌症发展中的作用, 他通过观察到炎性细胞浸润肿瘤的现象, 推测癌症源于炎症部位(即“淋巴网状渗透”理论), 该论文做了一个非常形象生动的比喻: 在肿瘤的发生中, 如果基因损伤是“点燃火焰的火柴”, 那么某些类型的炎症可能会提供“助长火焰的燃料”^[9]。在过去的几十年中, Virchow 的假设得到了大量证据支持, 即多种癌症是由感染和慢性炎症性疾病引发的^[10]。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 是公认的 CRC 发生发展的促进因素^[11-12]。Kaiser Permanente 医疗系统在美国的一项研究发现, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC) 患者和克罗恩病(Crohn's disease, CD) 患者中 CRC 的发病率比普通人群高 60%, 而且对于 UC 和 CD 患者而言, CRC 的发病率随时间推移保持稳定升高^[13]。结肠炎相关性 CRC(colitis-associated colorectal cancer, CAC) 是 IBD 患者的严重并发症之一, IBD 患者发展为 CRC 的风险显著高于健康人群, 病程 30 年以上的 UC 患者发生癌变的概率高达 18%, 且 CAC 致死率也显著高于散发性 CRC^[14]。

1.4 MyD88 与炎症相关性 CRC

2010 年 Grivennikov 等^[15]也提出, 由微生物或危险信号触发的炎症驱动多种形式的人类癌症。肺是一种粘膜组织, 有不同的细菌群落定植, 有研究者证明局部致病性微生物群通过激活肺驻留 $\gamma\delta$ T 细胞, 引发与肺腺癌相关的炎症。其机制可能是共体细菌刺激机体以 Myd88 依赖性的途径产生 IL-1 和 IL-23, 从而诱导产生 IL-17 和其他效应分子的 $V\gamma 6^+$ $V\delta 1^+$ T 细胞增殖和活化, 以促进炎症和肿瘤细胞增殖^[16]。肠道是和肺相似的粘膜组织, 约有数万亿共生菌定居于人体肠道内, 共同参与碳水化合物吸收、肠上皮细胞代谢、 $CD4^+$ T 淋巴细胞分化和免疫应答过程, 从而维持肠道稳态^[17]。Mishima 等^[18]使用粪便移植到无菌且表达 IL10/EGFP 的报告鼠和 IL10 基因敲减小鼠, 证明来自特定无病原体小鼠的微生物群主要刺激前者 GF 小鼠中产生 IL-10 的结肠特异性 B 细胞和 T 调节细胞, IL-10 依次降调的微生物群激活粘膜炎细胞因子。其研究结果表明, 肠道细菌通过 TLR2、MyD88 和 PI3K 通路激活肠道 IL-10 产生的 B 细胞减少结肠 T 细胞的激活, 并维持粘膜平衡。由此可见, 作为肿瘤微环境的一部分, 肠道菌群的失调可进一步导致肠上皮屏障功能受

损、持续性免疫应答异常激活与各种促炎和促癌因子的分泌, 从而促进 IBD 及 CAC 的发生^[19-20], 而在这个过程中, MyD88 又起了非常重要的调控作用。

Uronis 等^[21]发现, 腹腔注射偶氮甲烷(azoxymethane, AOM) 诱导 CAC 时, 普通环境下 IL-10 基因敲除小鼠可发生 CRC, 且肿瘤数目与肠道炎症反应的严重程度呈正相关, 而无菌环境下的小鼠肠道黏膜仍保持完整, 无 CAC 发生, 说明肠道菌群在炎症反应和肿瘤发生过程中的确发挥着关键作用, 同时 TLR/MyD88 信号通路缺失能明显抑制 CAC 的发生。Xie 等^[22]进一步发现, 在野生型小鼠 CAC 模型中, 使用 MyD88 抑制剂阻断 TLR/MyD88 信号通路不仅能降低结肠上皮细胞的增殖能力并促进其凋亡, 而且能抑制 $CD4^+$ T 淋巴细胞和固有免疫细胞在炎症反应部位的浸润, 减少 TNF- α 、IL-6、IL-17A 的产生, 显著缓解肠道炎症反应, 从而抑制肿瘤形成。这些研究均证实了 TLR/MyD88 信号传导在 CRC 发展中的重要作用。近年来, Echizen 等^[23]通过构建几种与炎症相关的胃和肠肿瘤的小鼠模型, 检测了肿瘤发生的体内机制, 提出通过抑制 TLR/MyD88 调节炎症微环境的途径, 将是针对胃肠癌症发生和恶性进展的一种有效的预防或治疗策略。此外尚有另一种机制研究, 激活转录因子 6(activating transcription factor 6, ATF6) 是 TLRs/MyD88 信号向下传递的下一级分子, Coleman 等^[24]对 MyD88/TRIF 敲除小鼠中分析肠上皮细胞中特异性表达的 ATF6 活性形式, 表明肿瘤启动和生长尚需要 MyD88/TRIF 依赖信号传感器激活和转录激活子 3。

然而, 虽然有研究提示 MyD88 促进了结肠癌的发生发展, 另有一些研究则表明, MyD88 的缺失保护了机体免于结肠癌发生的命运。如 2018 年 Song 等^[25]利用 AOM 和右旋糖酐硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS) 诱导 MyD88 敲除(MyD88 $-/-$) 小鼠结肠癌的发生, 结果发现 MyD88 $-/-$ 小鼠对 AOM/DSS 的敏感性更高, 进而得出 MyD88 在 CAC 发育过程中保护肠道免受肿瘤的侵袭的结论。同样也有研究者对此进行了深入的研究, 结果表明 MyD88 缺失会导致下列结果: 亲炎性和亲肿瘤细胞因子的产生明显增加; 骨髓中产生 IL-1 的中性粒细胞募集增加; 上皮细胞凋亡增加, 并且上皮细胞增殖减少; COX-2、p-STAT3、 β 连环蛋白(β -catenin) 和细胞周期蛋白 D1 在结肠粘膜表达的增强; 诱导进一步的 DNA 损伤和 β -catenin 突变^[26]。这些结果均说明 MyD88 信号在 CAC 的发展过程中保护肠道免受肿

瘤发生。事实上,到目前为止,MyD88 在结直肠癌致癌过程中,如何和为什么具有这些双重功能仍有待确定,需要更多及更进一步的研究。也正是由于不同观点的存在,对 MyD88 的研究就更加有挑战性及实际价值。

2 自噬、凋亡与 CRC 及 MyD88 的调节作用

2.1 自噬、凋亡

自噬和细胞凋亡是介导细胞存活和死亡的两种关键机制。自 2016 年细胞自噬机制获得诺贝尔奖后,越来越多的研究者及学者将目标锁定自噬与 CRC 发生发展的关系。自噬是 Ashford 和 Porter 在 1962 年发现细胞内有“自己吃自己”的现象后提出的,即自体吞噬^[27]。mTOR 激酶是自体吞噬诱导过程中关键的分子,激活 mTOR 的通路如 Akt 和 MAPK 信号通路抑制自体吞噬,负调控 mTOR 的通路如 AMPK 和 p53 信号通路促进自体吞噬^[28];ULK 是自噬信号通路唯一具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的核心蛋白,在自噬溶酶体组装前自噬信号是通过由 ULK1 或 ULK2、FIP200 和 mATG13 组成的 ULK 复合物的活化介导的^[29];进而诱导下游信号通路的信号传递,最终 LC3/Atg8 的 C 端被 Atg4 蛋白酶酶切后生成细胞质 LC3-I;LC3-I 与磷脂酰乙醇胺也以泛素样反应的方式连接,这个反应需要 Atg7 和 Atg3 (分别为 E1 和 E2 样酶);LC3 的脂质形式,即 LC3-II,吸附在自噬体膜上,从而将 LC3 与自噬小泡联系起来;自噬体中 LC3 的存在,及其向低迁移形式的 LC3-II 的转化被作为自噬发生的指示器^[30-31],这也是“自噬研究指南”中确认的研究方法,为现代科学研究者所广泛采用进行研究探索。

2.2 自噬、凋亡与 CRC

自噬和细胞凋亡的相互关系已经在癌症的肿瘤发生和进展中有记载,而 CRC 中两种途径之间的相互作用尚未被全面总结。细胞凋亡是一种严格控制的途径,在生理和病理条件下介导细胞死亡,并被称为 CRC 的治疗靶点^[32]。自噬是饥饿或调节 CRC 细胞存活和死亡的细胞防御途径^[33],已获公认的 3 种亚型,包括巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA)^[34]。巨自噬首先形成吞噬细胞,吞噬细胞溶质并在溶酶体中降解;微自噬是溶酶体控制细胞质材料吞噬的过程;CMA 是由分子伴侣介导的自噬途径^[35]。越来越多的证据强调了这两种细胞过程在经历病理生理学改变的 CRC 细胞中相互作用的重要性。

在机制上,奥希替尼(osmertinib, OSI)上调单羧酸转运蛋白 1 的表达,随后激活 LKB1/AMPK 信号,导致 CRC 细胞自噬诱导。抑制自噬能显著增强 OSI 诱导的大肠癌细胞凋亡和生长抑制,提示自噬在 OSI 治疗中的保护作用^[36]。EAEC 诱导大肠癌细胞产生 ROS,随着 EAEC-PDT 后凋亡率和自噬通量的显著增加,PERK 途径的激活介导了这些效应^[37]。

自噬与凋亡调控 CRC 细胞死亡之间的相互作用可以简单概括为:1)可以同时诱导结肠癌细胞自噬和细胞凋亡,并独立调节结肠癌细胞死亡^[38-40];2)有研究表明通过 ROS 诱导 AMPK 活化促进自噬启动,并促进凋亡发生,说明自噬的启动可以导致细胞凋亡^[41];3)自噬通过阻止受损 DNA 和 ER 应激产物的积累来拮抗凋亡细胞死亡^[42-44]。如 2015 年有研究者探索了奥沙利铂诱导人结肠直肠癌细胞系 HT29 和 HCT116 耐药的机制,结果表明,在奥沙利铂治疗后,CRC 细胞中有明显的自噬表达,且这种自噬对暴露于奥沙利铂的癌细胞具有抗凋亡的保护作用,其机制主要是通过对细胞外信号调节激酶(ERK)/细胞外信号调节激酶磷酸化的诱导作用^[45]。通过促进泛素特异性肽酶 5、二肽酶和氧化固醇结合蛋白相关蛋白 8 的相互作用,诱导内质网应激,持续内质网应激诱导大肠癌细胞凋亡,内质网应激同时通过内质网吞噬诱导自噬反应,作为缓解过度内质网应激的保护机制^[46]。这些理论提示在不同的脏器或不同的肿瘤类型中,即使是相同的基因或相似的发病机制仍可能彼此相似或相左,这为肿瘤领域的学者开展自噬与凋亡相关研究提供了更多的可能性。

2.3 MyD88 对 CRC 细胞自噬与凋亡的调节作用

关于 MyD88 在 CRC 中对 CRC 细胞自噬与凋亡的调节作用,相关报道比较少。高迁移率家族 1 蛋白(high-mobility group box 1, HMGB1)是众所周知的自噬调节剂,被广泛报道在自噬诱导中起中心作用,是一种高度保守的核蛋白,通过染色质结合因子的作用,它可以促进许多转录蛋白复合物的组装;除核作用外, HMGB1 还充当细胞外信号分子,与 RAGE 和 TLR 结合,导致细胞分化、细胞迁移、肿瘤进展和炎症^[47-48]。2017 年 Dajon 等^[49]提出死亡的肿瘤细胞释放的 HMGB1 可通过激活 TLRs-MYD88 信号通路,产生抗肿瘤或原癌作用。同年发表在 cell 上的一项研究显示具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)通过 MyD88 激活自噬减少凋亡并促进

CRC 的化疗耐药,对自噬与凋亡调控 CRC 细胞死亡之间相互作用方式的研究,也是一个强有力的认同和补充^[50]。2019 年有学者进一步深入研究后发现,细胞核中的 HMGB1 通过上调热休克蛋白 hsp27 的表达诱导自噬,细胞质中的 HMGB1 可激活细胞周期蛋白 Beclin-1/PI3K-III 复合物促进自噬,而细胞外的 HMGB1 与晚期糖基化终产物受体结合诱导自噬;且抑制 HMGB1 诱导的自噬可以逆转化疗耐药性,这个过程可由非编码 RNA 如 microRNA 和 lncRNAs 调节;进而得出结论:HMGB1 诱导的自噬在肿瘤中具有重要的作用,并具有潜在的逆转耐药性的新策略应用价值^[51]。这与上述 2017 年 cell 报道的研究结论相似。综合自噬、凋亡调控结肠癌细胞死亡及 MyD88 的潜在作用,提示 MyD88 是这一系列连锁反应中的关键因子,揭开 MyD88 参与的结肠癌细胞死亡之谜可能为 CRC 治疗开辟新的策略。

3 总结与展望

MyD88 在炎症相关性肿瘤中发挥着重要作用。结肠又是人体中的一个“微生物富集的城池”,故炎症相关性结肠癌的发生与 MyD88 调控自噬与凋亡的机制密不可分。课题组研究前期发现乳腺癌中 MyD88 的高表达引起紫杉醇的耐药^[52],进一步的深入研究表明熊果酸可通过靶向 miRNA-149-5p/MyD88 可逆转乳腺癌治疗中的紫杉醇耐药^[53-54]。且如前所述,发表在 cell 上的一项研究表明 MyD88 可通过激活自噬抑制凋亡影响着结肠癌的预后转归^[50],如能在此潜在“药靶”的基础上努力探索相应治疗药物,必将对结肠癌的治疗及预防做出一定的改善。同时由于 CRC 发病与 IBD 的紧密联系,如能就此做出肯定性工作,对防治结肠癌的发生发展必然有显著贡献。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论

文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1):7-30.
- [2] Cartwright TH. Treatment decisions after diagnosis of metastatic colorectal cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2012, 11:155-166.
- [3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65:87-108.
- [4] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63:11-30.
- [5] Lord KA, Hoffman-Liebermann B, Liebermann DA. Nucleotide sequence and expression of a cDNA encoding MyD88, a novel myeloid differentiation primary response gene induced by IL6[J]. Oncogene, 1990, 5:1095-1097.
- [6] Rathore M, Girard C, Ohanna M, et al. Cancer cell-derived long pentraxin 3 (PTX3) promotes melanoma migration through a toll-like receptor 4 (TLR4)/NF- κ B signaling pathway[J]. Oncogene 2019, 38(30):5873-5889.
- [7] Zandi Z, Kashani B, Poursani EM, et al. TLR4 blockade using TAK-242 suppresses ovarian and breast cancer cells invasion through the inhibition of extracellular matrix degradation and epithelial-mesenchymal transition[J]. Pharmacol, 2019, 853:256-263.
- [8] Zhu X, Burfeind KG, Michaelis KA, et al. MyD88 signalling is critical in the development of pancreatic cancer cachexia[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019, 10(2):378-390.
- [9] Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to virchow? [J]. Lancet, 2001, 357:539-545.
- [10] Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials[J]. Int J Cancer, 2007, 121(11):2373-2380.
- [11] Ekholm A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer-a population-based study[J]. N Engl J Med, 1990, 323:1228-1233.
- [12] Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease[J]. N Engl J Med, 2015, 372:1441-1452.
- [13] Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010[J]. Gastroenterology, 2012, 143:382-389.
- [14] Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2010, 138(2):746-774.
- [15] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6):883-899.
- [16] Jin C, Lagoudas GK, Zhao C, et al. Commensal microbiota promote lung cancer development via $\gamma\delta$ T cells[J]. Cell, 2019, 176(5):998-1013.
- [17] Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and coloncancer[J]. Cell Host Microbe, 2014, 15:317-328.

- [18] Mishima Y, Oka A, Liu B, et al. Microbiota maintain colonic homeostasis by activating TLR2/MyD88/PI3K signaling in IL-10-producing regulatory B cells [J]. *Clin. Invest*, 2019, 129 (9) : 3702-3716.
- [19] Chen CC, Lin WC, Kong MS, et al. Oral inoculation of probiotics *Lac* to *Bacillus acidophilus* NCFM suppresses tumour growth both in segmental or theosophical on cancer and extra-intestinal tissue [J]. *Br J Nutr*, 2012, 107 : 1623-1634.
- [20] Gagniere J, Raisch J, Veziat J, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 : 501-518.
- [21] Uronis JM, Miihlbauer M, Herfarth HH, et al. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (6) : e6026.
- [22] Xie L, Jiang FC, Zhang LM, et al. Targeting of MyD88 homodimerization by novel synthetic inhibitor TJ-M2010-5 in preventing colitis-associated colorectal cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 108 (4) : 364.
- [23] Echizen K, Oshima H, Nakayama M, et al. The inflammatory microenvironment that promotes gastrointestinal cancer development and invasion [J]. *Adv Biol Regul*, 2018, 2 (18) : 30072-30081.
- [24] Coleman OI, Lobner EM, Bierwirth S, et al. Activated ATF6 induces intestinal dysbiosis and innate immune response to promote colorectal tumorigenesis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (5) : 1539-1552.
- [25] Song JH, Chen ZT, Geng TT, et al. Deleting MyD88 signaling in myeloid cells promotes development of adenocarcinomas of the colon [J]. *Cancer Lett*, 2018, 433 : 65-75.
- [26] M. Mata, C. Gerken, P. Nguyen, et al. Inducible activation of MyD88 and CD40 in CAR T cells results in controllable and potent antitumor activity in preclinical solid tumor models [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7 (11) : 1306-1319.
- [27] Ashford T P. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes [J]. *J Cell Biol*, 1962, 12 : 198-202.
- [28] Song JH, Chen ZT, Geng TT, et al. Deleting MyD88 signaling in myeloid cells promotes development of adenocarcinomas of the colon [J]. *Cancer Lett*, 2018, 433 : 65-75.
- [29] Alers S, Löffler AS, Wesselborg S, et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy : Cross talk, shortcuts, and feedbacks [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32 (1) : 2-11.
- [30] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13 (2) : 132-141.
- [31] Daniel J. Klionsky, Hagai Abeliovich, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes [J]. *Autophagy*, 2008, 4 (2) : 151-175.
- [32] Abraha AM, Ketema EB. Apoptotic pathways as a therapeutic target for colorectal cancer treatment [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8 : 583-591.
- [33] Burada F, Nicoli ER, Ciurea ME, et al. Autophagy in colorectal cancer : An important switch from physiology to pathology [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2015, 7 : 271-284.
- [34] Qian HR, Yang Y. Functional role of autophagy in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 : 17641-17651.
- [35] Coly PM, Gandolfo P, Castel H, et al. The autophagy machinery : A new player in chemotactic cell migration [J]. *Front Neuro Sci*, 2017, 11 : 78.
- [36] Jin P, Jiang J, Xie N, et al. MCT1 relieves osimertinib-induced CRC suppression by promoting autophagy through the LKB1/AMPK signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (8) : 615.
- [37] Wen Y, Zhang ZJ, Huang YP, et al. Cichorium application of the ethyl acetate extract of as a potential photosensitizer in photodynamic therapy induces apoptosis and autophagy in colorectal cancer cell lines via the protein kinase r-like endoplasmic reticulum kinase pathway [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15 (9) : 1867-1880.
- [38] Xiong HY, Guo XL, Bu XX, et al. Autophagic cell death induced by 5-FU in Bax or PUMA deficient human colon cancer cell [J]. *Cancer Lett*, 2010, 288 : 68-74.
- [39] Hu T, Wang L, Zhang L, et al. Sensitivity of apoptosis-resistant colon cancer cells to tanshinones is mediated by autophagic cell death and p53-independent cytotoxicity [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22 : 536-544.
- [40] Yan J, Dou X, Zhou J, et al. Tubeimoside-I sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy by inducing ROS-mediated impaired autophagolysosomes accumulation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1) : 353.
- [41] Wang L, Hu T, Shen J, Zhang L, et al. Dihydrotanshinone I induced apoptosis and autophagy through caspase dependent pathway in colon cancer [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22 : 1079-1087.
- [42] Sakitani K, Hirata Y, Hikiba Y, et al. Inhibition of autophagy exerts anti-colon cancer effects via apoptosis induced by p53 activation and ER stress [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15 : 795.
- [43] Sasaki K, Tsuno NH, Sunami E, et al. Resistance of colon cancer to 5-fluorouracil maybe overcome by combination with chloroquine, an in vivo study [J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23 : 675-682.
- [44] Shi Y, Han Y, Xie F, et al. ASPP2 enhances oxaliplatin (L-OHP)-induced colorectal cancer cell apoptosis in a p53-independent manner by inhibiting cell autophagy [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19 : 535-543.
- [45] Liu W, Zhang Z, Zhang Y, et al. HMGB1-mediated autophagy modulates sensitivity of colorectal cancer cells to oxaliplatin via MEK/ERK signaling pathway [J]. *Cancer Biol Ther Z*, 2015, 16 : 511-517.
- [46] Zhang Z, Gao W, Zhou L, et al. Repurposing Brigatinib for the treatment of colorectal cancer based on inhibition of ER-phagy [J]. *Theranostics* 2019, 9 (17) : 4878-4892
- [47] Tang D, Kang R, Cheh CW, et al. HMGB1 release and redox regulates autophagy and apoptosis in cancer cells [J]. *Oncogene* 2010, 29 : 5299-5310.
- [48] Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) : Nuclear weapon in the immune arsenal [J]. *Nat Rev Immunol* 2005, 5 : 331-342.
- [49] Dajon M, Iribarren K, Cremer I. Toll-like receptor stimulation in cancer : A pro- and anti-tumor double-edged sword [J]. *Immunobiology*, 2017, 222 (1) : 89-100.

- [50] Yu TC, Guo FF, Yu YN, et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. Cell, 2017, 170(3): 548-580.
- [51] Xu TW, Jiang LH, Wang ZX. The progression of HMGB1-induced autophagy in cancer biology[J]. Onco Targets Thera, 2019, 32(12): 365-377.
- [52] Xiang F, Ni Z, Zhan Y, et al. Increased expression of MyD88 and association with paclitaxel resistance in breast cancer [J]. Tumor Biol, 2016, 37(5): 6017-6025.
- [53] 张宏涛, 朱熠, 张国楠, 等. CD44 + /MyD88 + 卵巢癌转移、化疗耐药及预后的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(4): 313-318.
- [54] Xiang FF, Fan Y, Ni ZH, et al. Ursolic acid reverses paclitaxel chemoresistance by targeting miRNA-149-5p/MyD88 in breast cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 501.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对统计学处理的有关要求

1. 科研设计: 应交代科研方法的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横表目(三线表), 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散点图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单线性回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 应尽可能给出统计量的具体值(如 $t = 3.454$, $\chi^2 = 4.682$, $F = 6.791$ 等)和具体的 P 值(如 $P = 0.023$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。

本刊编辑部