doi:10.11659/jjssx.12E016088

·基础研究·

阿司匹林对抑制结肠癌小鼠肝转移的作用及机制研究

袁 文[1],陈秋娟[1],刘 鑫[1],杨自豪[1],刘 平[1],龙方懿[2],王 婷[3] (1.第三军医大学新桥医院药学部,重庆 400037;2.四川省妇幼保健院药学部,四川 成都 610041;3.四川省肿瘤医院临床药学管理部,四川 成都 610041)

[摘 要] **目的** 探讨阿司匹林抑制结肠癌小鼠肝转移的作用及可能机制。**方法** 32 只 BALB/C 小鼠注射 CT26 结肠癌细胞建立结肠癌肝转移模型,死亡 3 只,得到对照组 15 只和实验组 14 只,对照组给予生理盐水灌胃 0.2 mL/d,实验组给予阿司匹林灌胃 30 mg/kg。干预 30 d 后处死小鼠并开腹剥离肝脾计算肝重量及转移瘤数量,免疫组化法进行 HE 和 CD31 染色,观察肿瘤转移和血管形成情况。Western blot 法分析 VEGF 及 cox-2 蛋白表达量。**结果** 实验组小鼠平均肝重及肝转移瘤结节数均显著低于对照组($P<0.05$);病理检查结果显示实验组小鼠肝肿瘤细胞的数量及肝新生血管均显著少于对照组($P<0.05$);Western blot 结果显示阿司匹林干预后 CT26 细胞的 VEGF 及 cox-2 表达均显著下调($P<0.05$)。**结论** 阿司匹林可通过下调 VEGF 及 cox-2 蛋白的表达抑制结肠癌肝转移肿瘤的增殖及血管生成,从而抑制结肠癌细胞的肝转移,达到治疗的目的。

[关键词] 结肠癌;肝转移;阿司匹林;血管内皮生长因子

[中图分类号] R735.3;R969.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-10-15

Effect and mechanism of aspirin to inhibit metastasis of colorectal cancer in mice

YUAN Wen[1], CHEN Qiu-juan[1], LIU Xin[1], YANG Zi-hao[1], LIU Ping[1], LONG Fang-yi[2], WANG Ting[3] (1. Department of Pharmacy, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Department of Pharmacy, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu Sichuan 610041, China; 3. Department of Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the inhibitory effect of aspirin on liver metastasis of colon cancer in mice and the possible mechanism. **Methods** A total of 32 BALB/C mice were injected with CT26 colorectal cancer cells to establish colon cancer liver metastatic model, with 3 mice dead, 15 mice in control group and 14 mice in experimental group. The control group was given saline 0.2 mL/d, the experimental group were given aspirin 30 mg/kg. The liver weight and the number of metastatic tumors were calculated after 30 days of intervention. HE and CD31 staining was performed by immunohistochemistry to observe the metastasis and angiogenesis. The protein expression of VEGF and cox-2 were analyzed by Western blot. **Results** The average liver weight and number of liver metastases nodules in the experimental group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). Pathological examination showed that the experimental group of mice the number of liver cells and liver tumor angiogenesis were significantly less than the control group($P<0.05$). Western blot showed that the expression of VEGF and cox-2 of CT26 cells were down-regulated after treated with aspirin. **Conclusion** Aspirin can down regulate the protein expression of VEGF and cox-2 protein to inhibit liver metastasis of colon tumor proliferation and angiogenesis, thereby inhibiting metastasis of colon cancer cells, for therapeutic purposes.

Keywords: colorectal cancer; liver metastases; aspirin; vascular endothelial growth factor

近年来,随着环境污染、人们生活作息及饮食结构的改变,结肠癌发病率在我国呈逐渐升高的趋势。目前临床治疗结肠癌仍然以手术加化疗放疗的模式为主,但效果不甚理想,流行病学统计患者术后 5 年生存率 50% ~60%,而导致治疗失败或复发的原因是结肠癌肝转移的发生[1]。肝是结肠癌血行转移的主要靶器官,结肠癌肝转移也是结肠癌患者的主要死亡原因[2]。阿司匹林是经典的非甾体抗炎药,通过抑制环氧合酶2(cox-2)起效,可有效防治结肠癌及转移,现已作为防治结直肠癌复发的药物进入Ⅱ/Ⅲ期临床研究,但对其扼制结肠癌细胞肝转移的效果及机制研究很少[3-4]。本研究通过建立结肠癌肝转移小鼠模型,探讨阿司匹林对肿瘤生长及血管生成的影响。

1 材料与方法

1.1 动物与细胞株

实验选用 4 ~6 周龄雄性 BALB/C 小鼠 32 只,体质量 20 ~25 g,由中山大学实验动物中心提供并饲养。小鼠结肠癌细胞株 CT26 细胞购自中国科学院细胞库,复苏后于37 ℃、5% CO_2 条件下培养箱常规培养。

[通信作者] 杨自豪,E-mail:howe215@qq.com

1.2 药品与试剂

DMEM 完全培养液(Dulbecco modified Eagle medium)购于美国 Gibco 公司。胎牛血清(febal bovine serum,FBS)购于美国 Hyclon 公司。胰蛋白酶-EDTA 购于美国 Amresco 公司。MTT 购于美国 Amresco 公司。DMSO 及阿司匹林购于美国 sigma 公司。cox-2 及 VEGF 抗体均购于美国 Bioworld 公司。SP 免疫组化试剂盒购于北京博奥森生物技术有限公司。DAB 显色试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司。磷酸盐缓冲液(phosphate-buffer solution,PBS)购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 结肠癌肝转移动物模型的建立 将处于对数生长期的 CT26 细胞以生理盐水配成浓度为 1.5×10^6/mL 的细胞悬液备用。参照文献[5-7]采用脾内种植、切除脾脏的经典方法建立结肠癌肝转移模型。具体步骤:小鼠以 4% 水合氯醛 0.1 mL/10 g 腹腔内注射麻醉成功后,消毒无菌条件下打开腹腔,于脾下极的包膜下注入 CT26 细胞悬液 0.1 mL,注射后轻轻按揉脾脏5 min使肿瘤细胞经脾静脉入肝,结扎脾蒂,切除脾脏并用 1 号丝线间断缝合关腹。

1.3.2 分组与给药 32 只小鼠随机分为 2 组,每组 16 只,空白对照组每天用生理盐水灌胃,每次 0.2 mL;实验组用阿司匹林 30 mg/kg 灌胃,每天 1 次。全部小鼠术后 2 d 开始腹腔内注射药物,对照组以同等量生理盐水代替药物,实验期间小鼠自由进食,观察小鼠体型变化及活动情况。

1.4 观察与测定方法

造模 30 d 后定期观察并记录小鼠生存情况,末次给药后 12 h 引颈法处死小鼠。打开腹腔剥离脾及肝,称重,计算肝表面肿瘤结节数。用 4% 甲醛固定 48 h,进行石蜡包埋,组织切片用苏木精伊红染色,后树胶封片,在光学显微镜下观测组织病理情况。观察肝肿瘤转移情况,计算肝表面的肿瘤结节数目。对肝切片进行 CD34 免疫组化染色,观察肿瘤组织中平均微血管密度(MVD)。

MVD 的判断标准及计算方法按 Foote 等[8]的方法进行,即先在低倍镜下选取微血管最丰富区域,避开肿瘤坏死和出血区,再在高倍镜下计算该区域的微血管数目,计数 5 个视野的微血管数,取平均值。

1.5 Western blot 检测 VEGF 及 cox-2 表达

取对数生长期 CT26 细胞,接种于 100 mm 培养皿,调整细胞密度为 1×10^7/L,设阴性对照组,其余各组分别不同浓度药物进行干预 24 h 后,加入细胞裂解液及酶蛋白抑制混合液提取细胞总蛋白;用 10% SDS-PAGE 凝胶电泳,转膜,封闭,加入稀释 1 000 倍的一抗液,封口,4 ℃孵育过夜,后用 PBS 洗膜 3 次;再加辣根标记的二抗,封口,PBS 洗膜 3 次,压片,显影,检测蛋白,分析各条带灰度值。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计数资料结果以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计量资料比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 则表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠死亡情况及肝脏转移瘤数目

实验结束 32 只小鼠共有 3 只死亡,其中对照组 1 只,实验组 2 只。干预 30 d 后,2 组小鼠肝平均质量比较差异有统计学意义($P<0.05$);试验后 2 组小鼠肝表面肿瘤结节数比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

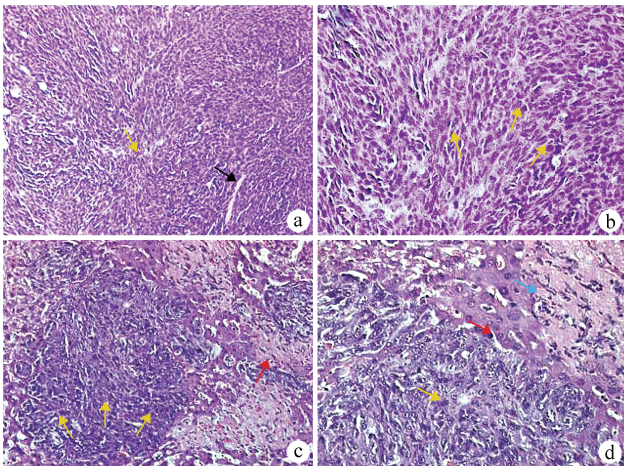
表 1 2 组小鼠肝质量及肝表面肿瘤结节数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	肝质量(g)	肝表面肿瘤结节数(个)
对照组	15	2.174 ± 0.357	39.83 ± 11.74
实验组	14	1.683 ± 0.186 *	15.64 ± 3.66 *

*:与对照组比较,$P<0.05$

2.2 HE 染色观察肝组织病理学改变

病理切片结果显示小鼠经脾结肠癌肝转移模型构建成功,并且在病理学上将肝表面的白色结节诊断为结肠癌转移灶。对照组镜下观察,癌细胞成团块化生长,可见白色结节,细胞形态不规则,分化差,异型性明显;实验组可见肿瘤组织有较多坏死区,高倍镜下可见凋亡小体,残存瘤细胞可见明显的异型性(图 1)。

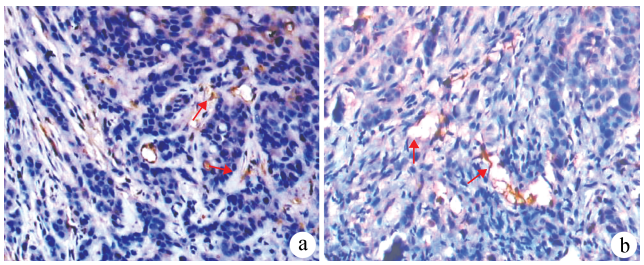


黄色箭头:肿瘤细胞;红色箭头:坏死区;黑色箭头:结节;蓝色箭头:凋亡小体 a:对照组(×100);b:对照组(×200);c:实验组(×100);d:实验组(×200)

图 1 实验组和对照组小鼠肝病理切片对比

2.2 2组小鼠肝转移瘤的微血管密度比较

对照组肝转移瘤的微血管密度为(13.14±2.17)%,实验组肝转移瘤的微血管密度为(8.42±1.87)%,实验组的微血管明显少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图2。



箭头:微血管 a:对照组;b:实验组

图2 小鼠肝转移瘤中的微血管密度(×400)

2.3 Western blot检测阿司匹林对CT26结肠癌细胞VEGF和cox-2蛋白的影响

对照组与实验组均检测出VEGF及cox-2特异蛋白条带。与对照组相比,治疗组VEGF与cox-2的表达均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)见图3、表2。

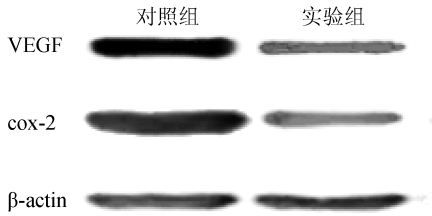


图3 Western blot检测阿司匹林对CT24结肠癌细胞VEGF和cox-2的影响

表2 阿司匹林对CT26细胞VEGF及cox-2蛋白表达的影响

组别	VEGF	cox-2
对照组	0.831±0.032	0.721±0.027
实验组	0.397±0.050*	0.682±0.071*

*:与对照组比较,$P<0.05$

3 讨论

结肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年增长的趋势,已然成为我国发病率增长最快的恶性肿瘤之一。虽然早期发现治疗可有效延缓其进展,但针对结肠癌患者的早期筛查在我国尚未普及,确诊时往往已进入中晚期,此时大部分患者已发现有肝转移,即便可接受手术切除的患者中也有15%~25%发生肝转移[9]。80%~90%的肝转移病灶无法获得根治性切除[1],因此预防及治疗结肠癌肝转移是治疗结肠癌的难点及重点。了解结肠癌肝转移的机制,采用有效的化疗药物组合,根据患者病情制定个性化的治疗方案,进行综合治疗,延缓结肠癌肝转移的发生发展,提高转移灶手术切除率和5年生存率是当前临床工作者研究的重点[10]。

结肠癌肝转移的机制主要包括细胞外围机制降解、细胞黏附性改变、肿瘤细胞局部浸润、肿瘤血管生成及免疫逃逸等方面。其中肿瘤血管生成是肿瘤生长和扩散的必要条件,伴随着肿瘤的发生、发展、侵袭与转移过程。一般认为当肿瘤超过2~3 mm时,就开始形成新生血管提供营养物质及氧气。肿瘤最早通过新生微血管发生浸润与转移,事实上肿瘤在血管化之前极少能够进入血液循环,而一旦生成新生微血管,由于其整体结构不完整,血管壁薄缺乏屏障,极易被肿瘤细胞渗透,肿瘤细胞得以沿着血管进行转移;另外肿瘤细胞可通过释放血浆蛋白酶原激活及胶原酶合成转移的基质,并利用基质迁移进入血液循环,在别处形成转移灶;因此,肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移的必要条件。研究发现肿瘤微血管密度(MVD)与肿瘤的恶性程度呈正相关[8,11]。肿瘤血管的形成依赖于与血管形成相关因子的调节,VEGF是最关键的血管生成驱动因子,与微血管的形成密切相关。VEGF可促进新生血管生成,加快肿瘤生长和转移,与肿瘤的大小、分级、淋巴结转移呈正相关。抑制血管生成相关因子阻断血管生成,切断肿瘤细胞氧和营养物质来源,可达到治疗肿瘤目的[12]。有研究表明MVD除了与VEGF有关外,也与cox-2有密切关系;Leung等[13]发现胃癌细胞中VEGF会随着cox-2表达增多而上调;在使用NSAIDs药物塞来昔布治疗前列腺癌的研究中,研究者发现局限区域的MVD与区域内细胞表达cox-2密切相关,研究表明cox-2抑制剂可以降低肿瘤细胞内VEGF表达,减弱了内皮细胞中VEGF诱导的游戏分裂激活蛋白酶活性[14]。

以阿司匹林为代表的非甾体抗炎药抑制消化道肿瘤的作用最初是由于其对胃肠黏膜的损伤引起关注的,后在一系列的流行病学研究中发现许多抗炎药物都有降低诸如胃癌、结直肠癌等消化道肿瘤的发病危险,长期服用可降低肿瘤的发生发展或复发的概率,提高生存率[15-17]。这类药物对肿瘤的防治作用引起了科学家广泛关注,阿司匹林在结直肠癌二级预防的价值,最有名的证据来自哈佛大学麻省总医院(MGH)著名学者陈志辉领导的研究小组发现阿司匹林对结肠癌术后复发的预防可能与PIK3CA基因突变有关;2015年,荷兰莱登大学(Leiden University)医学院在欧洲癌症大会(ECC)上公布了包含13 715例病例的最新研究结果显示,癌症确诊后常规服用阿司匹林能显著改善来源于整个消化道的癌症;美国国立综合癌症网络

(NCCN)发布了2017版结肠癌和直肠癌临床实践指南,并在指南中专门增加了"结直肠癌术后生存患者的二级化学预防"章节,来阐述早期结直肠癌患者根治术后推荐口服低剂量阿司匹林的相关内容[18]。一系列研究结果表明阿司匹林具有防治消化道癌症的潜力,但是对于其具体的作用机制尚未完全解析,目前主要观点集中在通过抑制cox-2起效,cox-2高表达与肿瘤发生发展有密切关系。cox-2在肿瘤细胞的增殖、凋亡中扮演重要的角色及其抑制剂的治疗效果,现已成为近年来研究的热点[19-20]。

本研究通过构建结肠癌肝转移小鼠模型,对小鼠进行阿司匹林干预,探讨其预防结肠癌转移的机制。结果显示,经过阿司匹林预处理后,实验组平均肝质量显著低于对照组。HE病理染色结果显示实验组转移瘤明显较少,呈局灶性生长,有坏死区,可见凋亡小体,对照组肿瘤细胞排列紧密,团块状生长,间质少,核大且深,正常肝组织挤压变形,结果提示阿司匹林可有效延缓结肠癌的肝转移;在CD34染色后的肝切片可以观察到阿司匹林干预后肝的微血管密度显著小于对照组。上述结果提示阿司匹林能明显减少结肠癌的肝转移灶,抑制肝转移瘤的生长,本实验结果发现实验组小鼠生存时间长于对照组。其作用机制一方面是通过抑制cox-2活性控制癌症细胞的增殖、分化,促进肿瘤细胞凋亡,从而延缓病灶的扩散;另一方面是通下调VEGF表达,抑制内皮细胞增殖,减少肿瘤新生血管生成,同时降低血管通透性,达到阻止肿瘤细胞迁移的作用。Western blot实验检测在阿司匹林干预下CT26癌细胞血管生成相关因子VEGF与cox-2蛋白的表达,在未进行干预前二者都为高表达,经过阿司匹林处理后VEGF与cox-2均同时呈现显著下降。阿司匹林是cox-2抑制剂,而cox-2的主要产物前列腺素E2(PGE2)已被研究证实具有促血管生成作用,值得注意的是在正常组织细胞中cox-2基因几乎是不表达的,只有当外界刺激下才呈现高表达状态。本次结果表明cox-2与VEGF具有相关性二者有可能通过cox-2/PGE2/VEGF通路抑制肿瘤血管生成,其具体的作用机制有待于后续验证,该作用机制也与阿司匹林作用于结肠癌细胞的机制相似。

综上所述,本研究发现阿司匹林可能通过下调cox-2/PGE2/VEGF蛋白通路相关因子的表达抑制结肠癌细胞肝转移,其作用机制与其作用于结肠癌细胞相似,这对临床研究防治结肠癌肝转移有一定的借鉴意义。阿司匹林作为一种低毒,廉价的药物,研究其与其他化疗药物的协同作用意义重大,本研究也为非甾体抗炎药用于防治结肠癌的提供了一定的实验依据[4,9-12,15-20]。

[参考文献]

[1] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2016版)[J]. 中华消化外科杂志,2016,15(8):755-767. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.08.001.

[2] 栗 敏,马洪宇. 红花注射液对奥沙利铂抗结肠癌肝转移的增效作用[J]. 医学研究生学报,2014(11):1164-1167. doi:10.3969/j.issn.1008-8199.2014.11.011.

[3] 卢雪一,许剑民,钟芸诗,等. 环氧合酶-2在预测结直肠癌肝转移中的价值[J]. 中华外科杂志,2007,45(1):141. doi:10.3760/j:issn:0529-5815.2007.01.016.

[4] Bains SJ,Mahic M,Myklebust T,et al. Aspirin as secondary prevention in patients with colorectal cancer:an unselected population-based study[J]. J Clin Oncol,2016,34(21):2501-2508. doi:10.1200/JCO.2015.65.3519.

[5] 应 俊,施长鹰,耿 利,等. 阿司匹林预防小鼠结肠癌肝转移的作用及其机制[J]. 中华消化外科杂志,2014,13(11):886-890. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.11.012.

[6] 李 斌,何晓东,李嘉琳,等. 格列吡嗪对小鼠结直肠癌肝转移的作用及机制[J]. 广东医学,2016,37(9):1265-1268.

[7] 张文斌,王 理,高 华. 结肠癌肝转移模型建立方法的优化[J]. 中国组织工程研究,2014,18(36):5855-5860. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.36.020.

[8] Foote RL,Weidner N,Harris J,et al. Evaluation of tumor angiogenesis measured with microvessel density(MVD) as a prognostic indicator in nasopharyngeal carcinoma:results of RTOG 9505[J]. Int J Radiat Oncologybiol phys,2005,61(61):745-753. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.694.

[9] 颜 斐. 脂多糖对结肠癌肝转移的影响及作用机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2015.

[10] Drew DA,Cao Y,Chan AT. Aspirin and colorectal cancer:the promise of precision chemoprevention[J]. Nat Rev Cancer,2016,16(3):173-186. doi:10.1038/nrc.2016.4.

[11] Pereira C,Sousa H,Silva J,et al. The-1195G allele increases the transcriptional activity of cyclooxygenase-2 gene(COX-2) in colon cancer cell lines[J]. Mol Carcinog,2014,53(S1):E92-E95. doi:10.1002/mc.22049.

[12] Miyazaki S,Kikuchi H,Iino I,et al. Anti-VEGF antibody therapy induces tumor hypoxia and stanniocalcin 2 expression and potentiates growth of human colon cancer xenografts[J]. Int J Cancer,2014,135(2):295-307. doi:10.1002/ijc.28686.

[13] Leung WK,To KF,Go MY,et al. Cyclooxygenase-2 upregulates vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in human gastric carcinoma[J]. Int J Oncol,2003,23(5):1317-1322. doi:10.3892/ijo.23.5.1317.

[14] Hsu AL,Ching TT,Wang DS,et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2[J]. J Biolog Chem,2000,275(275):11397-11403. doi:10.1074/jbc.275.2.1119.

[15] Tsujii M,Kawano S,Tsuji S,et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells[J]. Cell,1998,93(5):705-716.

doi:10.11659/jjssx.12E016027

·基础研究·

扩散峰度成像对外周带前列腺癌的诊断价值

金 刚[1],陈 康[2],卢 红[2],王育东[1] (1.资中县人民医院放射科,四川 资中 641200;2.第三军医大学西南医院放射科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨扩散峰度成像(DKI)主要的3个参数对外周带前列腺癌的诊断价值。**方法** 对40例外周带前列腺癌患者进行常规MRI扫描和DKI序列扫描,以病理检测为金标准,观测指标包括外周带肿瘤区域和非肿瘤区域平均表观扩散系数(ADC)值、各项异性(FA)值及平均峰度(MK)值。应用双样本 t 检验比较肿瘤区域和非肿瘤区域间DKI各参数值的差异,应用ROC曲线分析DKI各参数对外周带前列腺癌的诊断效能。**结果** 外周带前列腺癌的FA及MK值均明显高于正常外周带组织,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),而ADC值明显低于正常组织,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$)。DKI的3个参数(ADC值、FA值及MK值)诊断前列腺癌的ROC曲线下面积分别为0.966、0.871和0.998。**结论** DKI的3个参数(ADC值、FA值及MK值)对于外周带前列腺癌均具有诊断意义,而MK值是敏感性及特异性俱佳的参数。

[关键词] 扩散峰度成像;前列腺癌;外周带;诊断;参数

[中图分类号] R737.25 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-12-10

Diffusion kurtosis imaging in diagnosis of prostate carcinoma in peripheral zone

JIN-Gang[1],CHEN-Kang[2],LU-Hong[2],WANG Yu-dong[1] (1.Department of Radiology,Zizhong County People's Hospital,Zizhong Sichuan 641200,China;2.Department of Radiology,Southwest Hospital,Third Military Medical University,Chongqing 400038,China)

Abstract: Objective To evaluate the application value of 3 main parameters of diffusion kurtosis imaging(DKI) in diagnosis of prostatic carcinoma in the peripheral zone. **Methods** Conventional MRI and DKI were performed in 40 patients with histological confirmed as prostatic carcinoma in the peripheral zone. The values of ADC,FA and MK were calculated in the patients' tumor center and normal areas of the peripheral zone,and compared by two samples t-test. ROC curve were carried out to analyze the ability of ADC,MK and FA in differentiating prostate carcinoma from normal tissue in the peripheral zone. **Results** The mean values of MK and FA were significantly higher in tumor center than those in normal areas of the peripheral zone,and the ADC values were lower in tumor center,the differences were signicant ($P<0.01$). ROC curve analysis showed that the AUC of the ADC,FA and MK values were 0.966,0.871 and 0.998,respectively. **Conclusion** The 3 parameters of DKI could be a potential tool in diagnosing prostate carcinoma in the peripheral zone. The MK value has the highest sensitivity and specificity.

Keywords: diffusion kurtosis imaging;prostate carcinoma;peripheral zone;dignosis;parameters

流行病学研究发现,前列腺癌发病率越来越高,其中有70%~75%的前列腺癌发生于外周带[1-2]。早期诊断对于临床治疗非常重要,目前磁共振是诊断前列腺癌首选的检查方法。但是由于局部出血、增生以及慢性炎症等原因,常规磁共振序列对于外周带前列腺癌的诊断准确性受到一定影响。磁共振扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging,DKI)可以很好地评价并量化组织细微结构的复杂程度,相比临床现在常用的弥散张量成像以及扩散加权成像,可以更好地反映组织内非高斯水分子的弥散特征,因此其可以很好地应用

[16] Safdari Y,Khalili M,Ebrahimzadeh MA,et al. Natural inhibitors of PI3K/AKT signaling in breast cancer:Emphasis on newly-discovered molecular mechanisms of action[J]. Pharmacolog Res,2015,93:1-10. doi:10.1016/j.phrs.2014.12.004.

[17] Atarihajipirloo S,Nikanfar S,Heydari A,et al. The effect of celecoxib and its combination with imatinib on human HT-29 colorectal cancer cells:Involvement of COX-2,Caspase-3,VEGF and NF-κB genes expression[J]. Cell mol biol(Noisy-le-Grand),2015,62(2):68-74. doi:10.14715/cmb/2016.62.2.12.

[18] 陈 功.陈功教授解读2017NCCN指南:左右半结肠癌之争终入指南[EB/OL].[2016-12-15].http://oncol.dxy.cn/article/509821.

[19] Cockbain AJ,Volpato M,Race AD,et al. Anticolorectal cancer activity of the omega-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid[J]. Gut,2014,63(11):1760-1768. doi:10.1136/gutjnl-2013-306445.

[20] Ai G,Dachineni R,Kumar DR,et al. Aspirin acetylates wild type and mutant p53 in colon cancer cells:identification of aspirin acetylated sites on recombinant p53[J]. Tumor Biology,2016,37(5):6007-6016. doi:10.1007/s13277-015-4438-3.

(编辑:左艳芳)