

- the proliferation, angiogenesis, migration and invasion of papillary thyroid cancer cells via the miR-31-5p/SIDT2 axis[J]. Cell Cycle, 2021, 20(24): 2619-2637.
- [32] Wang J, Jia J, Zhou L. Long non-coding RNA CASC2 enhances cisplatin sensitivity in oral squamous cell cancer cells by the miR-31-5p/KANK1 axis[J]. Neoplasia, 2020, 67(6): 1279-1292.
- [33] Zhang W, Zhou X, Tang Z, et al. Knockdown of lncRNA SNHG16 Attenuates the Proliferation and Radioresistance of Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Mediating miR-31-5p/SFN Axis[J]. Radiation Research, 2022, 199(2): 124-131.
- [34] Alkan AH, Akgül B. Endogenous miRNA Sponges[J]. Methods in Molecular Biology, 2022, 2257: 91-104.
- [35] Dykes IM, Emanuelli C. Transcriptional and Post-transcriptional Gene Regulation by Long Non-coding RNA[J]. Genomics, Proteomics Bioinformatics, 2017, 15(3): 177-186.
- [36] Bi J, Liu H, Cai Z, et al. Circ-BPTF promotes bladder cancer progression and recurrence through the miR-31-5p/RAB27A axis[J]. Aging, 2018, 10(8): 1964-1976.
- [37] Liu Z, Wang R, Zhu G. Circ-0035483 Functions as a Tumor Promoter in Renal Cell Carcinoma via the miR-31-5p-Mediated HMGA1 Upregulation[J]. Cancer Management and Research, 2021, 13: 693-706.
- [38] Ren TJ, Liu C, Hou JF, et al. CircDDX17 reduces 5-fluorouracil resistance and hinders tumorigenesis in colorectal cancer by regulating miR-31-5p/KANK1 axis[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(4): 1743-1754.
- [39] Wu D, Chen T, Zhao X, et al. HIF1 α -SP1 interaction disrupts the circ-0001875/miR-31-5p/SP1 regulatory loop under a hypoxic microenvironment and promotes non-small cell lung cancer progression[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 156.
- [40] Scholtz B, Horváth J, Tar I, et al. Salivary miR-31-5p, miR-345-3p, and miR-424-3p Are Reliable Biomarkers in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. Pathogens, 2022, 11(2): 229.
- [41] Kubota N, Taniguchi F, Nyuya A, et al. Upregulation of microRNA-31 is associated with poor prognosis in patients with advanced colorectal cancer[J]. Oncology Letters, 2020, 19(4): 2685-2694.
- [42] Kiss I, Mlcochova J, Bortlíček Z, et al. Efficacy and Toxicity of Panitumumab After Progression on Cetuximab and Predictive Value of MiR-31-5p in Metastatic Wild-type KRAS Colorectal Cancer Patients[J]. Anticancer Research, 2016, 36(9): 4955-4959.
- [43] Yi SJ, Liu P, Chen BL, et al. Circulating miR-31-5p may be a potential diagnostic biomarker in nasopharyngeal carcinoma[J]. Neoplasia, 2019, 66(5): 825-829.
- [44] Cao H, Zhang P, Yu H, et al. Extracellular Vesicles-Encapsulated miR-153-3p Potentiate the Survival and Invasion of Lung Adenocarcinoma[J]. Molecules and Cells, 2022, 45(6): 376-387.

(收稿日期:2023-11-06)

糖尿病脑病发病机制的研究进展

杨世瑜¹, 肖雨¹, 高思齐¹, 李继安², 邱昌龙², 储金秀^{1*}

(1. 华北理工大学基础医学院/河北省慢性疾病基础医学重点实验室, 河北唐山 063210;

2. 华北理工大学中医学院/河北省中西医结合防治糖尿病及其并发症重点实验室)

关键词: 糖尿病脑病; 认知功能障碍; 胰岛素抵抗; 研究进展

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)05-0417-05

随着对糖尿病及其并发症研究的不断深入, 人们发现糖尿病与人类认知功能障碍之间存在明显的关联。因此, 医学界提出了糖尿病脑病(Diabetic encephalopathy,

DE)这一概念。DE是糖尿病诱导中枢神经系统损伤所致最常见的并发症之一, 会导致大脑神经元结构和功能受损、神经生理改变进而出现认知功能障碍^[1]。随着全球

资助项目: 河北省自然科学基金中医药联合基金重点项目(H2023209038); 科技部对发展中国家科技援助项目(KY201904005); 河北省高等学校科学技术研究项目(ZD2022141)

* 通讯作者

糖尿病发病率的上升和病程的不断加长,DE的患病人数也在不断增加,不仅为患者带来极重的经济负担、生活质量的不断下降,甚至产生生命危险,因此,DE正在成为一个严重的公共卫生问题^[2]。DE的发生可能与家族遗传、年龄差异、三大营养物质代谢紊乱等因素有关,发病机制极为复杂,现就DE的发病机制进行梳理和总结,以期为进一步研究DE的治疗和相关药物的开发及临床应用提供参考。

1 西医机制

1.1 胰岛素抵抗学说

中枢神经系统中的胰岛素大部分是经血脑屏障进入大脑的,还有一部分则是由大脑局部组织直接分泌,主要是由大脑的下丘脑和海马部位,这类胰岛素被称为大脑内源性胰岛素,它们不仅可以调节血糖的功能,还可以发挥神经营养作用^[3]。海马是大脑中主导理解、认知、记忆的重要区域,海马组织中的中枢神经元对胰岛素水平的变化尤为敏感,这表明胰岛素在学习、认知等脑力活动中发挥着重要作用^[4]。胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)的发生往往是因为胰岛素受体或者其靶器官对于胰岛素的敏感性和反应性降低。当IR发生时,器官或组织摄取、利用、储存葡萄糖的效率明显减退,使得过量的葡萄糖在血液中残留和积累,最终导致高血糖,而此时机体启动代偿机制来代偿性地分泌胰岛素,尽管目的是使血糖水平重新趋于稳定,但也会因此诱发高胰岛素血症,高胰岛素血症会进一步降低胰岛素的活性,使其神经营养功能丢失,脑内神经元被迫长期暴露于高水平的胰岛素环境中,血脑屏障受损,大大提升了神经元变性的风险^[5]。

1.2 氧化应激学说

在不同方式建立的糖尿病脑病模型中,均表现出了脑内活性氧(Reactive oxygen species, ROS)、脑细胞线粒体中的一氧化氮(Nitric oxide, NO)和线粒体NO合酶的水平升高,以及相关抗氧化酶的活性降低等表现^[6]。因此,慢性高血糖状态诱导的氧化应激在糖尿病脑损伤中起到了关键的作用。糖尿病时,高浓度的葡萄糖会诱导还原型辅酶Ⅱ氧化酶的激活和ROS的过量产生^[7],增多的ROS会造成组织毛细血管基底膜增厚、内皮细胞异常增生、血管腔狭窄、脑血管痉挛,加之糖尿病患者常伴有血脂代谢紊

乱、血液粘稠度增加、流速减缓,导致脑血流量减少。同时,当血脂代谢障碍时,游离脂肪酸的升高会使线粒体解偶联增多导致更多的ROS生成,进一步加重氧化应激作用下的脑损伤^[8]。除此之外,当体内的游离脂肪酸水平超过了正常代谢水平时,产生的如甘油二酯、溶血磷脂酸、神经酰胺等一系列代谢中间产物就会不断聚集,这些中间产物可通过负反馈调节机制来调节胰岛素分泌,并且影响胰岛素的活性,诱导IR的发生,这些持续性的慢性损伤,会引起线粒体功能减退,增加蛋白毒性氧化应激损伤以及神经细胞损伤^[9]。

1.3 炎症学说

炎症介质和促炎因子的大量分泌所引起的持续性炎症是DE的发病机制之一。糖尿病时,以肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)等为代表的促炎因子的合成增多,它们是诱导机体炎症反应发生的主要原因。 β -淀粉样蛋白(Amyloid β -protein, A β)的增多也会刺激神经元内小胶质细胞和星形胶质细胞释放炎症因子,诱导脑内神经元坏死,导致认知功能障碍^[10]。NOD样受体蛋白3(Nod-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体是一种多蛋白复合物,与炎症反应密不可分。在之前的一项研究中,NLRP3炎症小体在db/db小鼠海马神经元中大量激活^[11],进而刺激含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(CysteinyI aspartate specific proteinase 1, Caspase1)的产生,二者可以共同诱导神经细胞焦亡,造成神经细胞炎症性坏死^[12]。另有实验证明,机体发生外周炎症反应时,海马和皮层区中的核因子 κ B的抑制蛋白(Inhibitor of NF- κ B, I κ B)水平含量有所下降,而核转录因子NF- κ B(Nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)的核含量增加,NF- κ B通路的激活也会诱导促炎因子如TNF- α 和IL-1 β 的转录,从而导致空间学习受损,认知功能障碍^[13]。

1.4 Ca^{2+} 离子通道异常

Ca^{2+} 通道涉及机体多种功能的运转与多种物质代谢,是DE发病机制中主要研究的异常离子通道。糖尿病发生时, Ca^{2+} 通道兴奋性增强,脑内第二信使G蛋白的活性降低,神经细胞对 Ca^{2+} 通道的调节作用减弱,从而引起 Ca^{2+} 大量内流。与此同时, Ca^{2+} -Mg²⁺-ATP酶含量和活性异

常,也会导致 Ca^{2+} 失去调控而大量内流。 Ca^{2+} 的大量内流会激活磷脂酶、阻断线粒体电子传递、释放自由基,造成脑内应激损伤^[14]。除此之外,在 Ca^{2+} 超负荷地内流、反应性氧自由基大量释放的情况下,线粒体膜内外的结合位点会形成线粒体膜通透性转换孔,从而引起神经元细胞凋亡^[15]。

1.5 脑内相关因子异常

1.5.1 $\text{A}\beta$ 的沉积 $\text{A}\beta$ 是 β 淀粉样前体蛋白经蛋白水解酶作用后的底物,可以透过血脑屏障后在细胞基质沉淀积聚,具有很强的神经毒性作用。研究发现,糖尿病合并阿尔茨海默症的患者大脑小血管中存在淀粉样蛋白斑块及 $\text{A}\beta$ 的混合斑块形成,表明 $\text{A}\beta$ 稳态失衡在糖尿病导致的认知功能损伤中起到关键作用^[16]。胰岛素能提高 α 分泌酶活性,但当脑内胰岛素分泌不足或发生胰岛素抵抗时, α 分泌酶的活性便会降低而 β 分泌酶的活性升高,这会导致原本具有神经营养功能的淀粉样蛋白前体向具有神经毒性的 $\text{A}\beta$ 方向转化增多,从而导致 $\text{A}\beta$ 过度生成并沉积,损伤神经元突触轴的结构和功能^[17]。除此之外,由于 $\text{A}\beta$ 和胰岛素结构相似,故其可以和胰岛素受体竞争结合,导致脑内胰岛素的活性减弱,进而抑制下游细胞内磷酸肌醇-3-激酶等信号分子表达,加重神经元的损伤,导致认知功能障碍^[18]。

1.5.2 微管相关蛋白Tau (Microtubule-associated protein tau, Tau)的过度磷酸化 Tau蛋白是机体内含量最高的一种微管相关蛋白。在正常情况下,脑内Tau蛋白可以与微管蛋白相结合,从而促进微管蛋白聚合形成微管,还可以与形成的微管再度结合,诱导微管成束,提升其稳定性,防止相关蛋白分子的解离。Tau蛋白的磷酸化过程受到上游激酶如糖原合成激酶(Glycogensynthasekinase-3, GSK-3)的调控,当机体出现IR时,大脑中胰岛素信号下调, GSK-3 β 过度激活,促进Tau蛋白过度磷酸化^[19-20]。Tau蛋白发生过度磷酸化后,与微管蛋白的结合力大幅下降至正常的十分之一,失去了促进微管装配形成的生物学功能,无法继续维持微管稳定,而微管也因此失去转运功能,导致神经元变性^[21]。除此之外,Tau蛋白的含量增加,还会导致神经原纤维缠结现象的增多,也进一步加重脑内神经元的损伤^[22]。

1.5.3 糖基化终产物(Advanced glycation end products, AGEs)的积聚 AGEs是指机体内在非酶促条件下接触糖类物质后发生糖化的一组稳定的大分子代谢产物,包括蛋白质、氨基酸、脂质和核酸等。在高血糖环境下,它会在患者的大脑中积累,从而对皮质和海马神经元造成结构和功能损伤,引发认知功能障碍^[23-24]。已知炎症和氧化应激与认知障碍之间存在密不可分的关联,研究表明,AGEs的积聚会激活GSK-3通路和NF- κ B通路,促进炎症介质和促炎因子的生成,诱导大脑发生炎症反应,其次AGEs还会导致ROS的过量生成,并降低脑内抗氧化酶的活性从而诱导大脑发生氧化应激损伤^[25-26]。除此之外,乙酰胆碱(Acetylcholine, ACh)是大脑中的主要神经递质,AGEs的积累会显著降低细胞内ACh的水平,导致认知障碍甚至是痴呆症等一系列病变^[27]。

1.5.4 胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1)的减少 IGF-1是胰岛素样生长因子中的一种,其本质是一种活性蛋白多肽,分子结构与胰岛素类似,在功能上,IGF-1一方面可以提高胰岛素的活性,另一方面可以刺激神经细胞的生长^[28]。除此之外,随着糖尿病病程的进展,IGF-1逐渐减少,特别是海马组织中IGF-1基因表达减少更为明显,神经细胞受损,进而导致糖尿病的认知功能损伤^[29]。

2 中医机制

糖尿病脑病的临床表现在涉及消渴病兼症的中医古籍中提及,如金元四大家李杲的《兰室秘藏》中记载消渴可出现“上下齿皆麻,舌根强硬、肿痛,四肢痿弱,喜怒善忘”。《圣济总录》亦有“消渴日久,健忘怔忡”等涉及认知功能障碍的记载,属于中医学中“消渴”与“呆症”、“健忘”、“痴呆”等合病的范畴。

2.1 肾虚精亏

《灵枢·经脉》中提及“精成而脑髓生”,人之初生,先形成精,由精发育化而为髓,髓汇上注于脑。《黄帝内经》有云:“肾者…封藏之本,精之处也”。由此可见,肾内富含丰盈的精气。《医方集解》中提及“肾精不足,则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也。”由此可见,肾和脑的关系尤为密切。肾为先天之本,精气之源,当消渴病症导致肝脾虚弱,肾虚精亏,脑髓因而失养,无神可用,遂出现

“脑髓渐空”,可见健忘、痴呆、言语不能等表现^[30]。

2.2 肝脾亏损

中医学认为,脉中的精气源于“脾宜升则健”,生于水谷精微,化而为营血,以营养“意”的精神意识活动。若脾气虚,水谷乏于运化,则精微物质不能布散周身,脑神失于滋养,可见健忘、迟钝等表现。《辨证奇闻》中提及“盖目之系,下通于肝,而上实属于脑”。肝气乘脾,脾失健运,痰湿内生,得肝胆火升,上扰清窍,使神明被扰,故呆症始于肝郁。表明肝亏损、气不足,无法上通于脑,可见意识混乱、神志不清等表现^[31]。

2.3 血瘀阻窍

消渴患者或因常食肥甘滋腻之品,日久耗伤脾胃,痰浊内生蒙蔽清窍。又或因阴伤津亏、气虚无力、寒凝血滞、血热互结,气血运行失常,血行不畅瘀滞脉络^[32]。痰蒙清窍,可见心脑血管功能受损、记忆力衰退、健忘等表现;痰阻中焦、气机不利,故腹胀痞满,且脾主四肢,可见四肢疲软无力,行为功能障碍等表现。

3 结语与展望

关于DE发病机制的多方面因素,看似较为独立,但绝大多数是相互关联、相互影响的。当机体处于高血糖环境下,胰岛素代谢严重紊乱,发生胰岛素抵抗,此时ROS的大量生成诱发大脑氧化应激损伤,而胰岛素的代谢障碍影响脑内相关因子异常表现,如A β 的沉积,Tau蛋白发生磷酸化,AGEs的沉积等。这些因子的异常生成会激活炎症通路,释放炎症因子,诱导大脑发生代谢紊乱和炎症反应,而相关促炎因子又会刺激ROS的生成,从而使炎症和氧化应激建立联系。因此,掌握DE发病机制中的交集,是打破当下DE研究困境的重点之一。统筹多因素致病全过程中的交集部分,有望实现治疗效果的大幅提高和治疗手段的创新。此外,还应加强中医学层面有关“消渴”、“呆症”的发病机制研究,以期通过中西医结合的手段对糖尿病脑病的治疗提供更为全面且新颖的思路。

参考文献

[1] Chen YJ, Tang ZZ, Du L, et al. A novel compound AB-38b improves diabetes-associated cognitive decline in mice via activation of Nrf2/ARE pathway[J]. Brain Research Bulletin,

2019, 150: 160-167.

- [2] Liu Y, Li M, Zhang Z, et al. Role of microglia-neuron interactions in diabetic encephalopathy[J]. Ageing Research Reviews, 2018, 42: 28-39.
- [3] 刘申贝,古小云,钟志江,等. KKAy糖尿病脑病模型的探索及相关机制研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 210-218.
- [4] Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system[J]. Trends in Endocrinology Metabolism, 2012, 23(3): 133-141.
- [5] Matulewicz N, Karczewska-Kupczewska M. Insulin resistance and chronic inflammation[J]. Advances in Hygiene and Experimental Medicine, 2016, 70: 1245-1258.
- [6] Chen R, Shi J, Yin Q, et al. Morphological and pathological characteristics of brain in diabetic encephalopathy[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2018, 65(1): 15-28.
- [7] Gokulakrishnan K, Mohanavalli KT, Monickaraj F, et al. Subclinical inflammation/oxidation as revealed by altered gene expression profiles in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes patients[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2009, 324: 173-181.
- [8] 徐敏,杨红英. 氧化应激与糖尿病脑病[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(8): 2.
- [9] Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, et al. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency[J]. Annual Review of Biochemistry, 2009, 78: 959-991.
- [10] 师思,王晓良. 星形胶质细胞在糖尿病脑病中的变化及作用[J]. 国际药理学研究杂志, 2016, 43(1): 6.
- [11] Vargas R, Rincón J, Pedrañez A, et al. Role of angiotensin II in the brain inflammatory events during experimental diabetes in rats[J]. Brain Research, 2012, 1453(1): 64-76.
- [12] Ye X, Shen T, Hu J, et al. Purinergic 2X7 receptor/NLRP3 pathway triggers neuronal apoptosis after ischemic stroke in the mouse[J]. Experimental Neurology, 2017, 292: 46-55.
- [13] Hang CH, Shi JX, Tian J, et al. Effect of systemic LPS injection on cortical NF- κ B activity and inflammatory response following traumatic brain injury in rats[J]. Brain Research, 2004, 1026(1): 23-32.
- [14] Muranyi M, Fujioka M, He Q, et al. Diabetes activates cell death pathway after transient focal cerebral ischemia[J]. Diabetes, 2003, 52(2): 481-486.
- [15] Tsukuda K, Mogi M, Li JM, et al. Diabetes-associated cognitive impairment is improved by a calcium channel blocker, nifedipine[J]. Hypertension, 2008, 51(2): 528-533.

- [16] Ly H, Despa F. Diabetes-related amylin dyshomeostasis: a contributing factor to cerebrovascular pathology and dementia[J]. Journal of Lipid and Atherosclerosis, 2019, 8(2): 144-151.
- [17] Cantley J. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis[J]. Mammalian Genome, 2014, 25(9-10): 442-454.
- [18] Leal MC, Fernandez GA, Morelli L, et al. Cerebral proteolysis of amyloid- β peptide: relevance of insulin-degrading enzyme in Alzheimer's disease[J]. Medicina, 2009, 69(4): 466-472.
- [19] Dey A, Hao S, Wosiski-Kuhn M, et al. Glucocorticoid-mediated activation of GSK3 β promotes tau phosphorylation and impairs memory in type 2 diabetes[J]. Neurobiology Aging, 2017, 57: 75-83.
- [20] Chen Q, Mo R, Wu N, et al. Berberine ameliorates diabetes-associated cognitive decline through modulation of aberrant inflammation response and insulin signaling pathway in DM rats[J]. Frontiers in Pharmacology, 2017, 8: 334.
- [21] Peng D, Pan X, Cui J, et al. Hyperphosphorylation of tau protein in hippocampus of central insulin-resistant rats is associated with cognitive impairment[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2013, 32(5): 1417-1425.
- [22] Vlassara H, Palace MR. Glycoxidation: the menace of diabetes and aging[J]. Mount Sinai Journal of Medicine New York, 2003, 70(4): 232.
- [23] Luévano-Contreras C, Gómez-Ojeda A, Macías-Cervantes MH, et al. Dietary advanced glycation end products and cardiometabolic risk[J]. Current Diabetes Reports, 2017, 17: 1-11.
- [24] Prasad YD, Sonia S, Balvinder S, et al. Advanced glycation end products: A review[J]. Sch Acad J Biosci, 2013, 45: 2185-2197.
- [25] Liang W, Zhang D, Kang J, et al. Protective effects of rutin on liver injury in type 2 diabetic db/db mice[J]. Biomedicine Pharmacotherapy, 2018, 107: 721-728.
- [26] Gan WJ, Gao CL, Zhang WQ, et al. Kuwanon G protects HT22 cells from advanced glycation end product-induced damage[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(5): 1-9.
- [27] Saliu JA, Oboh G, Omojokun OS, et al. Effect of dietary supplementation of Padauk (*Pterocarpus soyauxii*) leaf on high fat diet/streptozotocin induced diabetes in rats' brain and platelets[J]. Biomedicine Pharmacotherapy, 2016, 84: 1194-1201.
- [28] Nieto-Estévez V, Defterali Ç, Vicario-Abejón C. IGF-I: A Key Growth Factor that Regulates Neurogenesis and Synaptogenesis from Embryonic to Adult Stages of the Brain[J]. Frontiers in Neuroscience, 2016, 10: 52.
- [29] Jiang J, Chen Z, Liang B, et al. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein 3 and risk of postoperative cognitive dysfunction[J]. Springerplus, 2015, 4(1): 1-7.
- [30] 赵鹏举, 刘洋, 刘志海, 等. 益肾解毒通络汤治疗糖尿病脑病肾虚瘀阻证的临床观察[J]. 河北中医, 2023, 45(4): 578-582.
- [31] 石晶晶. 当归芍药散及健脾利湿拆方对雌性糖尿病小鼠认知障碍改善作用的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [32] 孙大伟, 冯丽莎, 吴晓翠, 等. 基于Sirt1探讨糖尿病脑病"瘀毒阻络"中医病机及治法[J]. 中医学报, 2019, 34(8): 4.

(收稿日期:2023-12-07)

STAT5在结直肠癌中的研究进展

赵雯, 赵杨, 赵宇阳, 刘赛璇, 申兴斌*

(承德医学院附属医院病理科, 河北承德 067000)

关键词: 结直肠癌; STAT5; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R735.3

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)05-0421-05

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是胃肠道常见的恶性肿瘤,随着人们健康意识的不断增强,健康体检的普及以

及人们对结直肠癌的重视度的提高,使得结直肠癌的检出率逐年增高^[1],尤其是在一些发达城市和地区,结肠癌的发

* 通讯作者