

· 临床研究 ·

丙酮酸脱氢酶激酶1在卵巢癌中的表达及临床意义

姚莎莎^{1,2}, 王进³, 尚文雯¹, 徐睿¹, 陈献¹, 王芳^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学附属江宁医院检验科, ³妇产科, 江苏 南京 211100

[摘要] 目的: 研究肿瘤代谢重组中糖代谢基因丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)在卵巢癌(ovarian cancer, OC)组织中的表达水平及其与临床病理特征和患者预后的关系。方法: 实时荧光定量PCR法分别检测PDK1在卵巢癌细胞系SKOV3、人卵巢上皮细胞系HOSEpiC、卵巢良性肿瘤(benign ovarian tumor, BOT)和OC组织中mRNA表达水平; 免疫组织化学染色法检测PDK1在BOT及OC组织中蛋白表达水平, 并采用单因素和多因素Logistics回归分析PDK1表达与OC患者临床病理特征的关系; 采用Kaplan-Meier法进行生存分析。结果: PDK1 mRNA在SKOV3细胞中平均表达水平较人HOSEpiC显著升高($t=38.60, P<0.001$); OC组织中PDK1 mRNA平均表达水平显著高于BOT组织($t=2.411, P=0.022$); 免疫组织化学染色法示OC组织切片中PDK1平均表达水平显著高于BOT组织($\chi^2=33.874, P<0.001$); PDK1高表达与淋巴结转移明显相关, 与患者年龄、肿瘤大小、肿瘤分化程度、单双侧发病、包膜是否完整无明显相关, 且淋巴结转移是影响PDK1在卵巢癌组织中表达的独立危险因素。进一步生存分析示高表达PDK1的患者具有较差的预后($\chi^2=4.455, P=0.035$)。结论: PDK1在卵巢癌组织中高表达, 其作为糖代谢关键酶丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)抑制酶, 参与肿瘤细胞代谢重组的过程, 在卵巢癌进展中可能发挥促进作用, 可作为判断OC不良预后的参考指标。

[关键词] 丙酮酸脱氢酶激酶1; 卵巢癌; 肿瘤代谢重组; Warburg效应

[中图分类号] R737.31

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)01-067-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20190112

Expression and roles of pyruvate dehydrogenase kinase 1 in ovarian cancer

Yao Shasha^{1,2}, Wang Jin³, Shang Wenwen¹, Xu Rui¹, Chen Xian¹, Wang Fang^{1*}

¹Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029; ²Department of Laboratory Medicine, ³Obstetrics and Gynecology Department, the Affiliated Jiangning Hospital of NMU, Nanjing 211100, China

[Abstract] **Objective:** To study the expression level of pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1) in ovarian cancer (OC) tissues and its correlation with clinicopathological characteristics and prognostic factors. **Methods:** Real time PCR was used to detect the mRNA expression of PDK1 in ovarian cancer cell line SKOV3 and human ovarian epithelial cell line HOSEpiC. Real time PCR was used to detect the mRNA expression levels of PDK1 in patients with benign ovarian tumor (BOT) and ovarian cancer. Immunohistochemistry was used to detect the expression of PDK1 in ovarian benign tumors and ovarian cancer tissues. Univariate and multivariate logistics regression analysis was used to analyze the relationship between PDK1 expression and OC clinicopathological characteristics, and survival analysis was performed by Kaplan-Meier. **Results:** The average expression level of PDK1 mRNA in the ovarian cancer cell line SKOV3 was significantly higher than that of human ovarian epithelial cell line HOSEpiC ($t=38.60, P<0.001$). The average expression level of PDK1 mRNA in ovarian cancer tissues was significantly higher than that in ovarian benign tumor tissues ($t=2.411, P=0.022$). The immunohistochemical staining showed that the average expression level of PDK1 protein in the ovarian cancer tissue was significantly higher than that of the benign ovarian tumor tissue ($\chi^2=33.874, P<0.001$). The high expression of PDK1 was obviously associated with lymph node metastasis by univariate and multivariate logistics regression analysis, and had no significant correlation with age, tumor size, tumor differentiation, unilateral bilateral onset, and the completeness of the envelope. Furthermore,

[基金项目] 国家自然科学基金(81772779); 江苏省六大高峰人才项目(2015-WSN-034); 江苏省重点人才基金(ZDRCA2016003); 江苏省“科教强卫工程”实验诊断学重点实验室(ZDXKB2016005)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangfang@njmu.edu.cn

lymph node metastasis is an independent risk factor affecting PDK1 expression in ovarian cancer tissues. Patients with high expression of PDK1 had poor prognosis ($\chi^2=4.455, P=0.035$). **Conclusion:** PDK1 is highly expressed in ovarian cancer tissue, as an inhibitory enzyme of pyruvate dehydrogenase (PDH), PDK1 is involved in the process of tumor cell metabolism and recombination, and may play a pivotal role in the progress of ovarian cancer. It also can be used as a reference index to judge the poor prognosis of ovarian carcinoma.

[Key words] pyruvate dehydrogenase kinase 1; ovarian cancer; metabolic recombination; Warburg effect

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(01):067-071, 083]

卵巢癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。我国卵巢癌的发病率位居妇科肿瘤第3,并呈逐年上升趋势,其致死率位居首位^[1-2]。2017年美国约22 500例为新诊断卵巢癌,其中14 100例死于卵巢癌。由于卵巢癌起病隐匿,导致约80%初诊即为卵巢癌晚期,临床上治疗方案主要为肿瘤减灭术配合放化疗,但经常出现耐药问题^[3]。

恶性肿瘤的基本特征之一是细胞代谢重组,以满足肿瘤细胞快速增殖的需求。肿瘤细胞主要代谢变化是有氧糖酵解,即在有氧条件下,肿瘤细胞通过糖酵解途径代谢葡萄糖,高效获取大量ATP,亦称为“Warburg效应”^[4]。该效应是肿瘤细胞代谢重组的重要理论基础^[5]。

丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)是细胞糖酵解关键限速酶丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)的调节酶。在人类和啮齿类动物中目前鉴定出4种PDK同工酶:PDK1、PDK2、PDK3以及PDK4。其中PDK1在心脏、胰岛和骨骼肌中微量表达,在PDH磷酸化过程中发挥重要功能,在PDH长期调节中尤为重要^[6]。PDK1抑制丙酮酸脱氢酶复合体磷酸化,即抑制糖酵解产生的丙酮酸转化为乙酰辅酶A^[7-9]。PDK1在葡萄糖代谢稳态中的调节作用在癌细胞中得到了很好的研究。在多种癌症中已发现PDK1扩增表达^[9],并通过缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)信号通路调控肿瘤细胞的生物学行为^[10]。尽管在其他领域取得了快速进展,PDK1在卵巢癌发生发展中的作用及其调节葡萄糖代谢在肿瘤细胞代谢重组中所扮演的角色仍未被深入研究。本研究旨在研究PDK1在卵巢癌中的表达水平及其与临床病理特征和患者预后的关系,从而探索其在卵巢癌进展中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2013年10月—2017年12月于南京医科

大学第一附属医院就诊的卵巢肿瘤患者新鲜组织32例,包括卵巢癌17例,卵巢良性肿瘤15例。年龄36~72岁,中位年龄48岁。卵巢癌组织病理切片标本共93例,其中27例卵巢癌组织病理切片标本来源于2008年1月—2016年12月南京市妇幼保健院手术切除标本,22例卵巢癌组织病理切片标本来源于2013年1月—2016年12月江苏省肿瘤医院妇科手术切除标本,44例卵巢癌组织病理切片标本来源于2011年1月—2017年12月南京市鼓楼医院妇科手术切除标本。93例卵巢癌标本的病理类型包括浆液性癌73例,黏液性癌20例;组织分级:中低分化75例,高分化18例;国际妇产科协会(FIGO)分期:I~II期37例,III~IV期56例;有淋巴结转移者40例。卵巢良性肿瘤标本46例,包括26例黏液性囊腺瘤和20例浆液性囊腺瘤。所有病例术前均未行放、化疗或其他辅助治疗,所有病例均经病理确诊。

本研究所用细胞株为人卵巢癌细胞株SKOV3及人卵巢上皮细胞株HOSEpic, SKOV3购自中国科学院上海细胞库, HOSEpic源于美国Sciencell, 购自苏州北纳生物; PDK1单克隆抗体(Abcam公司, 英国); 免疫组织化学染色相关试剂(福州迈新生物技术开发有限公司), miRcute miRNA提取分离试剂盒(北京天根公司); SYBR[®] Premix DimerEraser[™]、PrimeScript[™] RT Master Mix (TaKaRa公司, 日本); 利用Primer Premier 5.0软件设计引物, 并由南京金斯瑞生物科技有限公司合成。引物序列见表1。核酸分析仪(Pharmacia公司, 美国); 2720普通PCR仪、7500荧光定量PCR仪(Applied Biosystems公司, 美国); 光学/荧光倒置显微镜(Olympus公司, 日本)。

1.2 方法

1.2.1 RNA提取及逆转录反应

在研钵内,液氮浸泡下研磨肿瘤组织或收集培养的SKOV3、HOSEpic细胞,用miRcute miRNA提取分离试剂盒提取细胞内总RNA,核酸分析仪检测RNA浓度和纯度, $D(260\text{ nm})/D(280\text{ nm})$ 为1.8~2.0的RNA样本,按逆转录试剂说明操作逆转录为cDNA,

表1 PCR引物序列
Table 1 PCR primer sequences

基因名称	引物序列(5'→3')	引物长度(bp)
PDK1	上游:CTGTGATACGGATCAGAAACCG	22
	下游:TCCACCAAACAATAAAGAGTGCT	23
β-actin	上游:GAGCTACGAGCTGCCTGACC	20
	下游:GTAGTTTCGTGGATGCCACAG	21

置于-20℃保存。

1.2.2 实时荧光定量PCR

采用7500荧光定量PCR仪分析,按照SYBR® Premix DimerEraser™试剂盒说明书操作,PCR反应总体系20 μL:2×SYBR Premix Dimer Eraser 10 μL、上游引物(10 μmol/mL)和下游引物(10 μmol/mL)各0.6 μL、ddH₂O 6.4 μL、Dye II 0.4 μL和cDNA模板2 μL。扩增程序:95℃预变性30 s;95℃变性5 s,57℃退火30 s,72℃延伸34 s,共52个循环。β-actin作内参,采用相对定量法。各样本PDK1的C_T值减去相应β-actin的C_T值得到两者差值即ΔC_T,各样本相对定量以2^{-ΔC_T}表示。每次实验设3复孔,重复测定3次。

1.2.3 免疫组织化学染色和判断标准

主要步骤如下:切片在60℃烘箱里烘烤40 min,经二甲苯脱蜡,梯度酒精水化,0.01 mol/L PBS浸洗后进行高压抗原修复,冷却浸洗后滴加正常羊血清工作液50 μL,室温封闭2 h。吸走封闭液后滴加1:100稀释的单克隆抗体PDK1,置于湿盒中放入4℃冰箱孵育过夜。次日,经PBS浸洗,滴加酶标记羊抗鼠IgG二抗,DAB显色,苏木素复染1 min,1%盐酸酒精分化3 s,流水返蓝,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。以PBS代替一抗作阴性对照,用已知的阳性切片作为阳性对照。所有切片均经2位高年资病理科医师分别阅片后统一核准。采用盲法观察切片,先在低倍镜(×100)下随机选取10个含肿瘤细胞区域,再在高倍镜(×200)下计数200个肿瘤细胞。根据染色强度和阳性细胞百分率进行评定和分析。染色强度记分标准:无染色、浅黄色、棕黄色、棕褐色分别记为0、1、2、3分;阳性细胞百分率记分标准:阳性细胞百分率<5%为0分,5%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。结果根据阳性细胞百分率和染色强度评分乘积进行综合评定:0~2分为(-),3~4分为(+),5~8分为(++),9~12分为(+++)。将(-)设定为阴性表达,(+),(++)和(+++)设定为阳性表达。

1.2.4 随访

随访截止日为2018年6月30日。生存时间定义为自治疗之日起至患者死亡或随访截止日的时间。总共随访93例,失访38例,纳入生存分析的55例中,年龄36~70岁,中位年龄51岁;将免疫组织化学结果为(-)和(+)归为PDK1低表达组,(++)和(+++)归为PDK1高表达组,则低表达组共23例,高表达组共32例。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析。细胞内PDK1 mRNA表达水平的比较以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验;组织内PDK1 mRNA表达水平为非正态分布,组间比较采用秩和检验。PDK1蛋白表达差异比较采用χ²检验,PDK1表达强度与临床病理特征之间的相关性采用χ²检验及多因素Logistic分析。使用Kaplan-Meier方法进行生存分析,并通过log-rank检验进行比较。以P≤0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PDK1 mRNA在卵巢癌细胞系SKOV3及人卵巢上皮细胞系HOSEpiC中的表达

实时荧光定量PCR检测结果显示,与人卵巢上皮细胞系HOSEpiC相比,PDK1 mRNA在卵巢癌细胞系SKOV3中表达水平明显升高,差异有统计学意义($t=38.60, P < 0.001$,图1)。

2.2 PDK1 mRNA在卵巢癌及卵巢良性肿瘤组织中的表达

实时荧光定量PCR检测结果显示,卵巢癌组织中PDK1 mRNA平均表达水平显著高于卵巢良性肿瘤组织,且差异有统计学意义($t=2.411, P = 0.022$,图2)。

2.3 PDK1在卵巢癌及卵巢良性肿瘤组织切片中的表达

PDK1在卵巢癌组织中免疫染色阳性物质呈淡黄色到棕褐色的颗粒状,主要分布于细胞浆中,胞膜和胞核少见(图3)。卵巢癌组织中有83.9%(78/93)可见PDK1的阳性表达,而卵巢良性肿瘤组阳性表达率为34.8%(16/46),两者PDK1表达差异有统计学意义($\chi^2=33.874, P < 0.001$,表2)。

2.4 卵巢癌组织PDK1表达与临床病理特征的关系

PDK1表达强度与患者年龄、肿瘤大小、肿瘤分化程度、FIGO分期、单侧或双侧发病以及包膜是否完整均无显著相关性(表3)。值得注意的是,判断

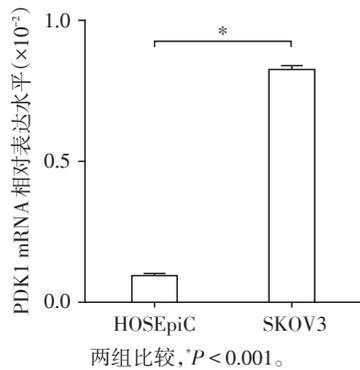


图1 PDK1 mRNA在SKOV3及HOSEpiC细胞系中的表达
Figure 1 Expression of PDK1 mRNA in SKOV3 and HOSEpiC cell lines

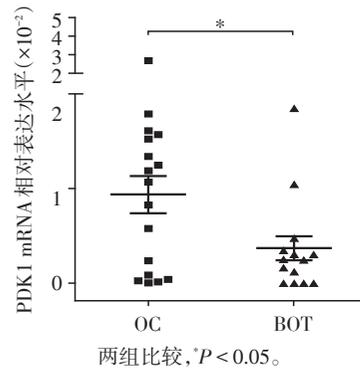
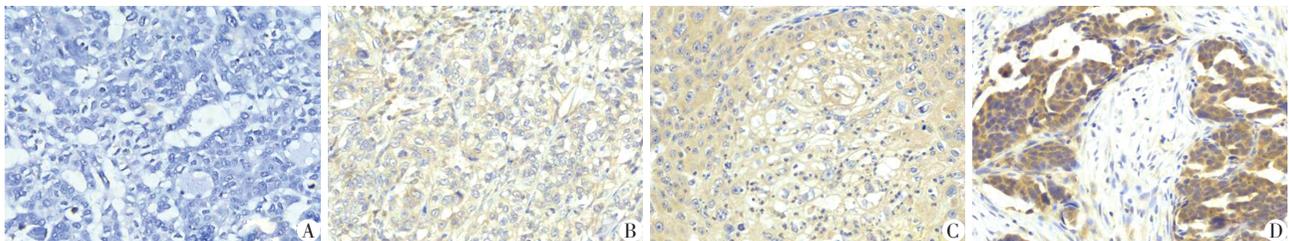


图2 PDK1 mRNA在卵巢癌及卵巢良性肿瘤组织中的表达
Figure 2 Expression of PDK1 mRNA in ovarian cancer and benign ovarian tumor



A至D分别为0分(-)、4分(+)、8分(++)、12分(+++);A判为阴性,B、C和D判为阳性。

图3 卵巢癌组织中PDK1的表达(免疫组织化学染色,×200)
Figure 3 Expression of PDK1 in ovarian cancer (immunohistochemical staining, ×200)

表2 PDK1在卵巢癌及卵巢良性肿瘤组织中的表达
Table 2 Expression of PDK1 in ovarian cancer and benign ovarian tumors

肿瘤类型	例数	PDK1(n)				阳性率 (%)
		(-)	(+)	(++)	(+++)	
卵巢癌	93	15	27	32	19	83.9
卵巢良性肿瘤	46	30	9	6	1	34.8

$\chi^2=33.874, P < 0.001$ 。

与淋巴结转移是否相关的P值为0.163,将临床重要病理特征如肿瘤分化程度和FIGO分期同时纳入,进行多因素Logistic回归分析后发现淋巴结转移与PDK1蛋白表达强度明显相关(表4),提示淋巴结转移是影响PDK1在卵巢癌组织中表达的独立危险因素。

2.5 生存分析

利用Kaplan-Meier方法进行生存分析及Log-rank检验,结果显示55例卵巢癌患者的中位生存时间为50.3个月,且PDK1高表达组的生存时间及生存率均低于低表达组($\chi^2=4.455, P=0.035$),差异有统计学意义。低表达组5年生存率为87.0%,中位生存时间为57.4个月,高表达组5年生存率仅为65.6%,中位生存时间为44.0个月(图4)。

3 讨论

2011年美国学者Hanahan等^[11]总结了恶性肿瘤的特点,即逃避凋亡机制、逃避免疫机制、回避生长抑制基因、组织浸润和转移、无限增殖能力和诱导血管生成能力以及能量代谢重组。近年来各界学者针对肿瘤的这几大特点尤其是能量代谢重组展开了深入研究。在20世纪20年代,Otto Warburg发现了肿瘤细胞能量代谢的特点:即在有氧条件下,肿瘤细胞的葡萄糖代谢也会选择糖酵解方式,从而产生了有氧糖酵解现象,称为Warburg效应。Warburg效应是肿瘤细胞能量代谢重组的重要理论基础。糖酵解相对糖有氧氧化过程存在3大优势。①糖酵解途径比氧化磷酸化短,产生三磷酸腺苷(ATP)的速度比氧化磷酸化快,更能满足肿瘤细胞高效快速分裂、增殖的需求;②除了为肿瘤细胞提供ATP外,糖酵解途径还为其生存、侵袭提供优势;③磷酸戊糖旁路途径活性增强导致还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)和谷胱甘肽的产量增加,使肿瘤细胞对氧化损伤及化疗药物产生抵抗^[12]。

由于卵巢癌的起病症状不典型,如腹痛、胃肠道不适等,但其肿瘤细胞转移能力强、疾病致死率

表3 PDK1的表达与卵巢癌临床病理特征间的关系
Table 3 Relationship between expression of PDK1 and clinicopathological features of ovarian cancer

特征	例数	PDK1 表达情况[n(%)]		P 值
		<2分	≥2分	
例数	93			
年龄(岁)				0.971
<50	43	7(16.2)	36(83.7)	
≥50	50	8(16.0)	42(84.0)	
肿瘤大小(cm)				0.836
<4	35	6(17.1)	29(82.9)	
≥4	58	9(15.5)	49(84.5)	
肿瘤分化程度				0.945
高分化	18	3(16.7)	15(83.3)	
低分化	75	12(16.0)	63(84.0)	
FIGO 分期				0.577
I~II	37	5(13.5)	32(86.5)	
III~IV	56	10(17.9)	46(82.1)	
淋巴结转移				0.163
转移	40	4(10.0)	36(90.0)	
未转移	53	11(20.8)	42(79.2)	
单双侧发病				0.685
单侧	54	8(14.8)	46(85.2)	
双侧	39	7(17.9)	32(82.1)	
包膜完整度				0.641
完整	36	5(13.9)	31(86.1)	
不完整	57	10(17.5)	47(82.5)	

表4 临床病理特征对PDK1表达影响的多因素 Logistic 分析

Table 4 Multivariate logistic analysis of the effect of clinicopathological features on PDK1 expression

参数	β	SE	P 值	Expβ	95%CI
肿瘤分化	-0.105	0.768	0.892	0.901	0.200~4.055
FIGO 分期	-1.070	0.708	0.131	0.343	0.086~1.373
淋巴结转移	1.395	0.708	0.049	4.306	1.008~16.167

高,故临床上高度重视。现主要治疗方案为手术及化疗,但5年生存率依然较低,因此寻找准确判断卵巢癌预后的切入点乃至治疗靶点已经成为亟待解决的问题。

本研究结果显示,作为糖代谢关键酶丙酮酸脱氢酶复合体的调节酶,PDK1在卵巢癌细胞系及卵巢癌组织中较良性肿瘤均高表达,且差异有统计学意义。由此推测可能肿瘤细胞内线粒体功能障碍导致PDK1在细胞内积聚而表现为高表达。PDK1对于卵巢癌细胞的生物学行为到底有没有影响?根据分析PDK1与临床病理特征之间的关系可以看

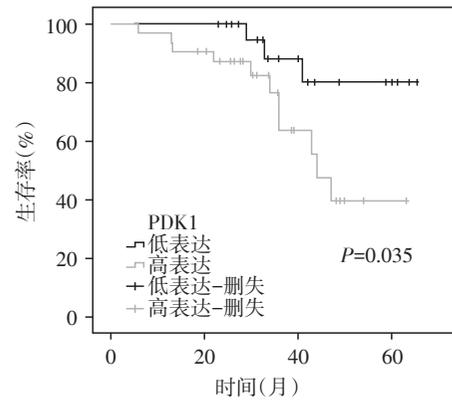


图4 Kaplan-Meier分析不同PDK1表达水平的OC患者生存率

Figure 4 Kaplan-Meier analysis of survival rate of OC patients with different PDK1 expression levels

出,其与患者年龄、肿瘤大小、肿瘤分化程度、FIGO分期、单双侧发病以及发病后包膜是否完整均无明显相关。值得注意的是淋巴结转移的P值位于0.1~0.2之间,将临床重要特征如肿瘤分化程度和FIGO分期同时纳入,进行多因素Logistics回归分析,结果显示淋巴结转移与PDK1高表达显著相关。此结果提示淋巴结转移是PDK1在卵巢癌中高表达的独立危险因素,PDK1或参与了调节肿瘤细胞生物学行为的作用。此外,对PDK1高表达组和低表达组病例资料进行生存分析,结果显示PDK1高表达组生存率为65.6%,PDK1低表达组为86.9%,两组间差异有统计学意义。证明卵巢癌中PDK1高表达的患者较PDK1低表达的患者预后更差,PDK1是卵巢癌患者不良预后的影响因子之一。当然,其在判断卵巢癌预后中的价值还需大样本分析加以证实。

本研究基于实时荧光定量PCR以及免疫组织化学法揭示了PDK1在卵巢癌组织中高表达,PDK1高表达与淋巴结转移显著相关,并且PDK1高表达患者预后不良,为探讨肿瘤细胞能量代谢重组机制提供了新思路,为卵巢癌预后判断提供新的切入点,或为今后肿瘤治疗提供新靶标。

[参考文献]

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
[2] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296
[3] Mitra R, Chen X, Greenawalt EJ, et al. Decoding critical

(下转第83页)

- Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 1523-1529
- [22] 王玲玲,陈蕊,莫泽珣,等. SOFA评分联合AGI分级对老年脓毒症的预后预测价值:附91例患者的回顾性分析[J]. 中华危重病急救医学,2017,29(2):145-149
- [23] Li H, Zhang D, Wang Y, et al. Association between acute gastrointestinal injury grading system and disease severity and prognosis in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study in China [J]. J Crit Care, 2016, 36: 24-28
- [24] 呼邦传,孙仁华,吴爱萍,等. 急性胃肠损伤分级系统对重症患者适应性及临床预后的评估[J]. 中华医学杂志,2017,97(5):325-331
- [25] Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome[J]. Gastroenterology, 2000, 118(2): S9-S31
- [26] Farley A, Wruble LD, Humphries TJ. Rabeprazole versus ranitidine for the treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a double-Blind, randomized clinical trial[J]. Gastroenterology, 2000, 95(8): 1894-1899
- [27] Siczekowska A, Landowski P, Gibas A, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy leads to small bowel bacterial overgrowth as determined by breath hydrogen and methane excretion[J]. J Breath Res, 2018, 12(3): 036006
- [28] Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth [J]. J Gastroenterol, 2017, 53(1): 27-36
- [29] Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, et al. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(11): 1103-1111
- [30] Miazga A, Osinski M, Cichy W, et al. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SI-BO[J]. Adv Med Sci, 2015, 60(1): 118-124
- [31] Rao SSC, Tan G, Abdulla H, et al. Does colectomy predispose to small intestinal bacterial (SIBO) and fungal overgrowth (SIFO)? [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2018, 9(4): 146
- [32] Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Injury, 2011, 42(1): 50-56
- [33] 高红梅,姚俊利,路玲,等. 急性胃肠损伤分级在重症监护病房患者早期肠内营养支持中应用的临床研究[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(4):214-218
- [34] Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 117

[收稿日期] 2018-09-25

(上接第71页)

- long non-coding RNA in ovarian cancer epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Nat Commun, 2017, 8: 1604
- [4] Dupuy F, Tabaries S, Andrzejewski S, et al. PDK1-dependent metabolic reprogramming dictates metastatic potential in breast cancer[J]. Cell Metab, 2015, 22(4): 577-589
- [5] Peng X, Chen Z, Farshidfar F, et al. Molecular characterization and clinical relevance of metabolic expression subtypes in human cancers[J]. Cell Rep, 2018, 23(1): 255-269.e4
- [6] Saha S, Ghosh M, Dutta SK. A potent tumoricidal co-drug 'Bet-CA'-an ester derivative of betulinic acid and dichloroacetate selectively and synergistically kills cancer cells[J]. Sci Rep, 2015, 5: 7762
- [7] Kaplon J, Zheng L, Meissl K, et al. A key role for mitochondrial gatekeeper pyruvate dehydrogenase in oncogene-induced senescence[J]. Nature, 2013, 498(7452): 109-112
- [8] Newington JT, Rappon T, Albers S, et al. Overexpression of pyruvate dehydrogenase kinase 1 and lactate dehydrogenase A in nerve cells confers resistance to amyloid beta and other toxins by decreasing mitochondrial respiration and reactive oxygen species production[J]. J Biol Chem, 2012, 287(44): 37245-37258
- [9] Roche TE, Hiromasa Y. Pyruvate dehydrogenase kinase regulatory mechanisms and inhibition in treating diabetes, heart ischemia, and cancer [J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(7-8): 830-849
- [10] Singh D, Arora R, Kaur P, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer[J]. Cell Biosci, 2017, 7: 62
- [11] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674
- [12] Dong LF, Neuzil J. Mitochondria in cancer: why mitochondria are a good target for cancer therapy [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2014, 127: 211-227

[收稿日期] 2018-03-17