

食管腺癌发生发展与慢性炎症的相关性研究

陈志浩,李政奇,王贵齐

(国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

摘要:近年来,有不少关于食管腺癌发生发展的研究,其中以食管腺癌与慢性炎症反应的相关研究最为热门。相关研究证实各种刺激因素,如肥胖、反流胃酸等,诱发炎症细胞及免疫细胞在食管黏膜下浸润,其可释放相应炎症因子和活性氧(ROS),从而激活下游信号通路,促使细胞增殖和抑制细胞凋亡,导致组织癌变。此方面的研究将有利于人类更好地了解食管腺癌的致病机制,并希望能从中寻找更加有效预防和治疗食管腺癌的方法。此文就这方面的最新研究进展进行综述。

关键词:食管癌;腺癌;慢性炎症;食管炎;Barrett's 食管

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2017)09-0721-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.09.A012

Chronic Inflammation in Carcinogenesis and Development of Esophageal Adenocarcinoma

CHEN Zhi-hao, LI Zheng-qi, WANG Gui-qi

(National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: In recent years, the researches on carcinogenesis and development of esophageal cancer are focused on the association between esophageal adenocarcinoma and chronic inflammation. Studies show that various stimulating factors, such as obesity, reflux gastric acid, promote inflammatory cells and infiltrating immune cells and induce the release of the inflammatory cytokines and reactive oxygen species (ROS), to activate the down-stream signaling transduction pathway and promote cell proliferation and inhibition of apoptosis, resulting in carcinogenesis. The further studies will deepen our understanding about the pathogenesis of esophageal adenocarcinoma to find more effective ways to prevent and treat esophageal adenocarcinoma. In this article, the latest research progresses in this field are reviewed.

Key words: esophageal cancer; adenocarcinoma; chronic inflammation; esophagitis; Barrett's esophagus

食管癌根据病变组织来源不同可分为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC),其中前者占了接近 90%^[1,2]。最新的流行病学调查发现 EAC 的发病率在近 30 年内里翻了 4 倍,其发病率伴随着胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、Barrett's 食管(Barrett's esophagus, BE)及肥胖的发病率的增加而增高^[3,4]。

近年来,研究发现一部分肿瘤的发生发展与慢

性炎症反应有密切的联系,如幽门螺杆菌感染与胃癌、HPV 感染与宫颈癌等。目前,已被接受的观点:长期的慢性 GERD 刺激会导致食管黏膜柱状上皮肠化生,后者是癌前病变的一种状态。目前,有不少研究报道慢性炎症反应在 EAC 发生发展中的作用。该文就近年来该领域的相关研究进行综述。

1 T 细胞与食管炎和 EAC

1.1 T 细胞与食管炎

据以往的研究表明,T 细胞在炎症反应的信号

收稿日期:2017-02-06;修回日期:2017-02-21

基金项目:“十三五”国家重大慢性非传染性疾病防治研究重大专项(2016YFC1302800)

通讯作者:王贵齐, E-mail: wangguiqi@126.com

传递、修复和终止中扮演着重要的角色,而近年来越来越多的研究关注 T 细胞在食管炎进展为 EAC 过程中的作用^[5]。Kohata 等^[6]通过实验发现食管炎动物模型中 IL-1b、IFN- γ 和 IL-8 的表达水平高于对照组,而 BE 模型仅表现为 IL-10 和 IL-4 表达水平的提升,其中 IL-4 是诱导 Th0 向 Th2 细胞分化的主要细胞因子,所以此实验提示 BE 的发生发展与 Th2 细胞介导的细胞免疫有着密切的联系。类似的研究结果也在 Kavanagh 等^[5]的研究中得到证实:在 BE 患者的血浆中,IL-4 水平提高促进 Th2 细胞浸润在组织中,并在其微环境中促进 IL-6 的分泌。另外该研究还首次分析了在 EAC 发生发展的不同阶段,组织微环境 T 细胞亚型浸润的情况,他们发现:食管炎的微环境中主要以 Th-1 细胞介导的炎症反应,而在 BE 中则以 Th-2 细胞介导为主。Torres-Landa 等^[7]证实,在 BE 及贲门弛缓症患者的组织微环境中,主要以 Th22、Th17 及 Th2 细胞为主。另外,除了有促炎症反应的细胞浸润外,在组织内还存在调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)、IL-10 诱导 B 细胞及 pDCreg 细胞,因此可以推测促炎症反应及免疫调节功能平衡的紊乱可能是导致组织微环境的破坏,促进疾病发生发展的原因之一。

1.2 T 细胞与 EAC

关于 T 细胞与 EAC 发生发展的关系, Bannister 等^[8]发现 IL-17 在 BE 进展为 EAC 中扮演着重要的角色。虽然 IL-17 的来源尚未被证实,但可能与机体内 Th-17 细胞水平的增加有关,因为 Th-17 细胞在 EAC 外周血的水平比健康人要高,同时进展期的比局灶性的表达水平也有所增高^[9,10]。另外, EAC 患者机体内的 Th-17 持续表达趋化因子受体 CCR4 和 CCR6,而与其相应的趋化因子 CCL22 和 CCL20 则大量存在于 EAC 的微环境中^[9]。然而, Kavanagh 等^[5]在他们的实验中却发现相反的结果,其实验结果显示 Th-17 细胞在食管炎和 EAC 中的比例下降,且具有统计学差异,而且该研究还得出一个结论:在 EAC 患者体内,促炎症反应和抗炎反应在疾病的不同阶段是相互影响相互作用,从而导致疾病的恶化或转归。因此,关于 Th-17 与 EAC 之间的研究还有待进一步探索。

近些年来,另一个重要的免疫细胞 Tregs 在肿瘤发生发展中的作用受到了很大的关注^[11,12]。Tregs

可以阻止持续的炎症反应和自我免疫,从而避免炎症反应对正常组织的过度损伤^[13]。然而更多的研究却证明, EAC 组织 Tregs 浸润比例与预后呈负相关,微环境 Tregs 水平越高,总生存率越低^[14,15]。另外,多项研究^[9,16,17]支持这一现象:肿瘤细胞可以通过释放 CCL22 趋化因子,从而促进 Tregs 迁移至肿瘤微环境中,帮助肿瘤细胞逃避免疫细胞的攻击,此过程被称为“免疫逃逸”。Vacchelli 等^[18]及 Reginato 等^[19]结合临床发现:对于接受过放化疗或光动力治疗后的肿瘤组织,其肿瘤中央微环境内 Tregs 比例降低,并且 Tregs 水平越低,预后越好。可能的原因是相关治疗后机体免疫监测的提高,抗肿瘤机制增强并抑制肿瘤的转移^[20]。不过, Berndt 等^[21]则报道了在 EAC 的疾病进展过程中也出现过 Tregs 凋亡增高的情况,机体的免疫调节功能出现了紊乱。所以关于 Tregs 在调节 EAC 的“免疫逃逸”的具体机制需要有更多的研究去探索。

2 Toll 样受体与食管炎和 EAC

Toll 样受体(toll-like receptors; TLRs)是可以识别不同病理及与受损相关的非特异性跨膜受体家族蛋白,其通过激活核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路从而影响炎症反应^[22]。TLRs 主要表达于天然免疫细胞上,但同时也参与和调节后天免疫反应应答。近年来,TLRs 的表达被证明与多种肿瘤有一定的相关性,其表达类型和量的改变都影响着肿瘤的进展和转归。近年来已有研究表明 TLRs 表达于食管黏膜的微环境内,并介导与微生物组相关的系统免疫应答,调控着组织内的稳态^[23]。

2.1 TLR3 和 TLR4

已有研究表明在胃食管反流症患者中,其导致功能紊乱的机制主要与 TLR3 和 TLR4 的表达量及下游产物表达量相关,如环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、IL-8、NF- κ B 及 NO 等^[24,25]。Yang 等^[26]在其研究中发现 BE 及 EAC 与革兰氏阴性杆菌感染有关,其表面的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)能够通过激活 TLR4/NF- κ B 信号通路从而促进慢性炎症反应,进而促进组织恶化。Buttar 等^[27]构造小鼠实验模型,通过抑制 TLR3 和 TLR4 的下游产物 COX-2,从而达到延缓 BE 向 EAC 进展。Rousseau 等^[28]

同样利用 LPS 刺激食管组织,并检测 TLR4 及 p38 MAPK 磷酸化的水平,从而证实了 TLR4 与 EAC 的转移相关。

2.2 TLR5 和 TLR9

TLR5 与 TLR9 已经被证实分别为细菌的鞭毛蛋白和 DNA 的受体^[29,30],近年来也不少研究支持食管微生态环境与 EAC 的发生发展有着密切的关系^[31]。但最近有研究表明随着病变程度从正常到不典型增生再到最终癌变不断恶化,食管上皮细胞表面表达 TLR5 的水平也随着增高^[32]。Zhang 等^[33]研究表明 TLR9 表达水平与 EAC 的大小、位置及 TNM 分期相关,TLR9 表达水平越高,预后越差。并且该实验还通过采用 TLR9 受体激动剂 CpG 寡核苷酸刺激食管肿瘤细胞,发现其能够增强肿瘤细胞的浸润,这一现象也能够被 TLR9 受体抑制剂氯喹所抑制。另外,研究^[34,35]已经证实 EAC 患者食管上皮细胞大量表达 TLR9,并且其水平升高提示患者预后差——低分化、进展期、淋巴结及远处转移。然而还需要更多的研究去探索 TLR5 和 TLR9 在 EAC 的发生发展中的关系。

3 活性氧与食管炎和 EAC

活性氧(reactive oxygen species,ROS)大量产生于线粒体氧化磷酸化及 T 细胞激活的过程中,从而参与机体的先天性免疫和适应性免疫^[36,37]。而 ROS 被证实与 BE 和 EAC 的形成、进展都存在一定的相关性^[13]。

3.1 ROS 诱发 EAC 形成

近年来,有研究发现 ROS 大量产生于食管炎和 BE 患者体内,并与肿瘤的发生、发展密切相关^[13]。其中的机制可能为 ROS 诱导双链 DNA 的分解、突变,从而促进肿瘤相关性基因的突变表达^[38,39]。Zhang 等^[40]的实验结果也支持了这一猜想,他们发现在 BE 患者体内,胃酸可以诱导 ROS 的大量产生,随着刺激的不断累积,会产生大量双链 DNA 分解标志物——磷酸化 H2AX。有研究已经证明随着从 GERD 到 EAC 的进展,抗氧化剂谷胱甘肽和 Mn-超氧化物歧化酶的水平会随着下降,而氧化生成酶 iNOS 会随着增加,同时伴有突变 DNA 水平的上升而带来潜在的恶变风险^[41,42]。

3.2 ROS 促进 EAC 进展

ROS 不仅可以诱发 BE 向 EAC 进展,同时还可以促进肿瘤的进展^[13]。以往的研究^[43]已经证实血小板衍生生长因子受体和表皮生长因子受体部分是通过 ROS 通路实现信号传递的,而这些受体的激活可以诱导下游通路 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇[phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate,PIP3]和 Akt 的激活,从而引发细胞增殖以及抑制细胞凋亡。磷酸酶及张力蛋白被公认为一类肿瘤抑制蛋白,其通过使 PIP3 脱磷酸化抑制其活性,从而调控 Akt 信号通路^[44]。Lee 等^[45]的实验结果显示 PTEN 的活性会受到 H₂O₂ 的抑制,从而加强 Akt 信号通路活性,促进细胞增殖和抑制凋亡。另外的研究^[46,47]也证实了反流的胃酸及炎症细胞产生的 H₂O₂ 都可以分别激活 BE 的 BAR-T 和 EAC 的 OE33 上的 NOX5-S 受体活性从而产生更多 ROS 产物,其能够增加 p16 启动子甲基化,下调 p16 的表达,进而促进细胞的增殖。所以,ROS 在 EAC 的发生和促进肿瘤生长中都发挥了重要的作用,因而通过调整或改变机体内 ROS 的活性可能成为未来预防和治疗 EAC 的新方法。

4 肥胖与 BE 和 EAC

最近发表的一篇 Meta 分析^[48]显示中央型肥胖与 BE 和 EAC 都有相关性。目前认为可能的机制是与血浆内多种活性成分相关,如促炎脂肪因子分泌物、C-反应蛋白(CRP)、胰岛素及胰岛素类似物及瘦素等^[49-52]。Lysaght 等^[53]研究发现在内脏脂肪组织(visceral adipose tissue,VAT)中浸润了多种炎症细胞,同时产生促炎因子 TNF- α 、CRP 和 IL-6。还有研究发现在 BE 患者体内,高水平的瘦素及胰岛素抵抗是其进展为 EAC 的危险因素^[54,55],从而说明 EAC 的发生发展可能还与胰岛素抵抗相关。胰岛素本身也被证实很多组织内有致癌作用,其通过胰岛素受体作用于具有癌变潜质的靶向细胞上,或者高胰岛素水平改变了细胞的内源性激素代谢功能^[56-58]。

5 总结和展望

近些年来,越来越多的研究关注于炎症反应在 EAC 的发生发展中的作用。已有的研究显示各类刺

激因素影响下产生大量炎症细胞因子可以诱导淋巴细胞的浸润,后者可以进一步释放炎症介质并产生 ROS,从而造成组织的进一步损伤。而肥胖相关性炎症反应也在 EAC 的发生发展中扮演重要角色,其可以通过 STAT3、NF- κ B、MAPK 和 EKR 信号通路加强炎症反应并促进癌变。根据已有的研究,减肥、化学预防和抗炎治疗可能成为将来预防 EAC 的方式之一。而关于炎症反应与 EAC 的发生发展机制还有待进一步探索,以求在 EAC 的早期预防和治疗上有更大的发现。

参考文献:

- [1] Liu X, Song N, Liu Y, et al. Efficient induction of anti-tumor immune response in esophageal squamous cell carcinoma via dendritic cells expressing MAGE-A3 and CALR antigens[J]. *Cell Immunol*, 2015, 295(2): 77–82.
- [2] Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 36–46.
- [3] Dubecz A, Solymosi N, Stadlhuber RJ, et al. Does the Incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia continue to rise in the twenty-first century?—a SEER database analysis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 18: 124–129.
- [4] Drahos J, Xiao Q, Risch HA, et al. Age-specific risk factor profiles of adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(1): 55–64.
- [5] Kavanagh ME, Conroy MJ, Clarke NE, et al. Impact of the inflammatory microenvironment on T-cell phenotype in the progression from reflux oesophagitis to Barrett oesophagus and oesophageal adenocarcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 117–124.
- [6] Kohata Y, Fujiwara Y, Machida H, et al. Role of Th-2 cytokines in the development of Barrett's esophagus in rats [J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(7): 883–893.
- [7] Torres-Landa S, Furuzawa-Carballeda J, Coss-Adame E, et al. Barrett's oesophagus in an achalasia patient: immunological analysis and comparison with a group of achalasia patients [J]. *Case Rep Gastrointest Med*, 2016, 2016: 5681590.
- [8] Bannister JR, Khan AL, Eccleston DW, et al. Interleukin-17 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence [J]. *ISRN Inflamm*, 2012, 2012: 578149.
- [9] Chen D, Hu Q, Mao C, et al. Increased IL-17-producing CD4(+) T cells in patients with esophageal cancer[J]. *Cell Immunol*, 2012, 272(2): 166–174.
- [10] Jiao ZJ, Gao JJ, Hua SH, et al. Correlation between circulating myeloid-derived suppressor cells and Th17 cells in esophageal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(38): 5454–5461.
- [11] West AP, Khoury-Hanold W, Staron M, et al. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response[J]. *Nature*, 2015, 520(7548): 553–557.
- [12] Raghavan S, Quiding-Jarbrink M. Regulatory T cells in gastrointestinal tumors[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 5(4): 489–501.
- [13] Kavanagh ME, O'Sullivan KE, O'Hanlon C, et al. The esophagitis to adenocarcinoma sequence: the role of inflammation[J]. *Cancer Lett*, 2014, 345(2): 182–189.
- [14] von Haefen C, Gillissen B, Hemmati PG, et al. Multidomain Bcl-2 homolog Bax but not Bak mediates synergistic induction of apoptosis by TRAIL and 5-Fu through the mitochondrial apoptosis pathway [J]. *Oncogene*, 2004, 23(50): 8320–8332.
- [15] Pedro JM, Wei Y, Sica V, et al. BAX and BAK1 are dispensable for ABT-737-induced dissociation of the BCL2-BECN1 complex and autophagy [J]. *Autophagy*, 2015, 11(3): 452–459.
- [16] Mizukami Y, Kono K, Kawaguchi Y, et al. CCL17 and CCL22 chemokines within tumor microenvironment are related to accumulation of Foxp3⁺ regulatory T cells in gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(10): 2286–2293.
- [17] Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(9): 885–895.
- [18] Vacchelli E, Semeraro M, Enot DP, et al. Negative prognostic impact of regulatory T cell infiltration in surgically resected esophageal cancer post-radiochemotherapy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 20840–20850.
- [19] Reginato E, Lindenmann J, Langner C, et al. Photodynamic therapy downregulates the function of regulatory T cells in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2014, 13(9): 1281–1289.
- [20] Jia Y, Wang H, Wang Y, et al. Low expression of Bin1, along with high expression of IDO in tumor tissue and draining lymph nodes, are predictors of poor prognosis for esophageal squamous cell cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(5): 1095–1106.
- [21] Berndt U, Philipsen L, Bartsch S, et al. Comparative multi-

- epitope-ligand-cartography reveals essential immunological alterations in Barrett's metaplasia and esophageal adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer*,2010,9:177.
- [22] Dajon M,Iribarren K,Cremier I. Toll-like receptor stimulation in cancer;a pro- and anti-tumor double-edged sword [J]. *Immunobiology*,2017,222(1):89-100.
- [23] Zaidi AH,Kelly LA,Kreft RE,et al. Associations of microbiota and toll-like receptor signaling pathway in esophageal adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*,2016,16:52.
- [24] Mulder DJ,Lobo D,Mak N,et al. Expression of toll-like receptors 2 and 3 on esophageal epithelial cell lines and on eosinophils during esophagitis[J]. *Dig Dis Sci*,2012,57(3):630-642.
- [25] Verbeek RE,Siersema PD,Ten Kate FJ,et al. Toll-like receptor 4 activation in Barrett's esophagus results in a strong increase in COX-2 expression [J]. *J Gastroenterol*,2014,49(7):1121-1134.
- [26] Yang L,Francois F,Pei Z. Molecular pathways:pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus [J]. *Clin Cancer Res*,2012,18(8):2138-2144.
- [27] Buttar NS,Wang KK,Leontovich O,et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus[J]. *Gastroenterology*,2002,122(4):1101-1112.
- [28] Rousseau MC,Hsu RY,Spicer JD,et al. Lipopolysaccharide-induced toll-like receptor 4 signaling enhances the migratory ability of human esophageal cancer cells in a selectin-dependent manner[J]. *Surgery*,2013,154(1):69-77.
- [29] Hayashi F,Smith KD,Ozinsky A,et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5[J]. *Nature*,2001,410(6832):1099-1103.
- [30] Hemmi H,Takeuchi O,Kawai T,et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA[J]. *Nature*,2000,408(6813):740-745.
- [31] Baghdadi J,Chaudhary N,Pei Z,et al. Microbiome,innate immunity,and esophageal adenocarcinoma [J]. *Clin Lab Med*,2014,34(4):721-732.
- [32] Helminen O,Huhta H,Takala H,et al. Increased Toll-like receptor 5 expression indicates esophageal columnar dysplasia[J]. *Virchows Arch*,2014,464(1):11-18.
- [33] Zhang Y,Wang Q,Ma A et al. Functional expression of TLR9 in esophageal cancer [J]. *Oncol Rep*,2014,31(5):2298-2304.
- [34] Kauppila JH,Takala H,Selander KS,et al. Increased Toll-like receptor 9 expression indicates adverse prognosis in oesophageal adenocarcinoma [J]. *Histopathology*,2011,59(4):643-649.
- [35] Kauppila JH,Karttunen TJ,Saarnio J,et al. Short DNA sequences and bacterial DNA induce esophageal,gastric, and colorectal cancer cell invasion [J]. *Apmis*,2013,121(6):511-522.
- [36] Sena LA,Li S,Jairaman A,et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling [J]. *Immunity*,2013,38(2):225-236.
- [37] Lichtenfels R,Mougiakakos D,Johansson CC,et al. Comparative expression profiling of distinct T cell subsets undergoing oxidative stress[J]. *PLoS One*,2012,7(7):e41345.
- [38] Guinan EM,Doyle SL,O'Neill L,et al. Effects of a multimodal rehabilitation programme on inflammation and oxidative stress in oesophageal cancer survivors;the ReStOre feasibility study [J]. *Support Care Cancer*,2016,25(3):749-756.
- [39] Thanan R,Ma N,Hiraku Y,et al. DNA damage in cd133-positive cells in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. *Mediators Inflamm*,2016,2016:7937814.
- [40] Zhang HY,Hormi-Carver K,Zhang X,et al. In benign Barrett's epithelial cells,acid exposure generates reactive oxygen species that cause DNA double-strand breaks[J]. *Cancer Res*,2009,69(23):9083-9089.
- [41] Sihvo EI,Salminen JT,Rantanen TK,et al. Oxidative stress has a role in malignant transformation in Barrett's esophagus[J]. *Int J Cancer*,2002,102(6):551-555.
- [42] Thanan R,Ma N,Iijima K,et al. Proton pump inhibitors suppress iNOS-dependent DNA damage in Barrett's esophagus by increasing Mn-SOD expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2012,421(2):280-285.
- [43] Paoli P,Giannoni E,Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression [J]. *Biochim Biophys Acta*,2013,1833(12):3481-3498.
- [44] Chen J,Zhang XD,Proud C. Dissecting the signaling pathways that mediate cancer in PTEN and LKB1 double-knockout mice[J]. *Sci Signal*,2015,8(392):pe1.
- [45] Lee SR,Yang KS,Kwon J,et al. Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H₂O₂[J]. *J Biol Chem*,2002,277(23):20336-20342.
- [46] Zhou X,Li D,Resnick MB,et al. Signaling in H₂O₂-induced increase in cell proliferation in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2011,339(1):218-227.
- [47] Hong J,Resnick M,Behar J,et al. Acid-induced p16 hy-

- permethylation contributes to development of esophageal adenocarcinoma via activation of NADPH oxidase NOX5-S [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(3): G697-G706.
- [48] Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(11): 1399-1412.e1397.
- [49] Kashyap MK. Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancers [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11): 8247-8257.
- [50] Arnold M, Colquhoun A, Cook MB, et al. Obesity and the incidence of upper gastrointestinal cancers: an ecological approach to examine differences across age and sex [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1): 90-97.
- [51] Diakowska D, Markocka-Maczka K, Szelachowski P, et al. Serum levels of resistin, adiponectin, and apelin in gastroesophageal cancer patients [J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 619649.
- [52] Mokrowiecka A, Daniel P, Jasinska A, et al. Serum adiponectin, resistin, leptin concentration and central adiposity parameters in Barrett's esophagus patients with and without intestinal metaplasia in comparison to healthy controls and patients with GERD [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(120): 2395-2399.
- [53] Lysaght J, van der Stok EP, Allott EH, et al. Pro-inflammatory and tumour proliferative properties of excess visceral adipose tissue [J]. *Cancer Lett*, 2011, 312(1): 62-72.
- [54] Duggan C, Onstad L, Hardikar S, et al. Association between markers of obesity and progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(8): 934-943.
- [55] Howard JM, Beddy P, Ennis D, et al. Associations between leptin and adiponectin receptor upregulation, visceral obesity and tumour stage in oesophageal and junctional adenocarcinoma [J]. *Br J Surg*, 2010, 97(7): 1020-1027.
- [56] Donohoe CL, Doyle SL, McGarrigle S, et al. Role of the insulin-like growth factor 1 axis and visceral adiposity in oesophageal adenocarcinoma [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(3): 387-396.
- [57] Doyle SL, Donohoe CL, Finn SP, et al. IGF-1 and its receptor in esophageal cancer: association with adenocarcinoma and visceral obesity [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(2): 196-204.
- [58] Di Caro S, Cheung WH, Fini L, et al. Role of body composition and metabolic profile in Barrett's oesophagus and progression to cancer [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(3): 251-260.

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。