

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00078

· 综述 ·

## 炎症在结直肠癌发生中的作用机制

徐春晓, 张艳, 朱益民\*

浙江大学公共卫生学院, 杭州 310058

**[摘要]** 结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一。流行病学和分子生物学研究表明炎症和结直肠癌发病之间存在着密切联系。目前关于炎症和结直肠癌发病有关的分子机制研究已有不少报道,但是尚不能完全阐释。若能发现结直肠癌发病的重要炎症基础,则可能为结直肠癌的预防和治疗提供新靶点。本文系统地对结直肠癌发病相关的炎症机制进行综述,以期为以后的进一步研究提供线索。

**[关键词]** 炎症; 结直肠肿瘤; 炎症通路; 致癌作用

**[中图分类号]** R 735.34

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2013)01-0078-05

### Role of inflammation in the carcinogenesis of colorectal cancer

XU Chun-xiao, ZHANG Yan, ZHU Yi-min\*

School of Public Health, Zhejiang University, Hangzhou 310058, Zhejiang, China

**[Abstract]** Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. Previous epidemiological and molecular biological studies have suggested that inflammation plays a pivotal role in the pathogenesis of colorectal cancer. Moreover, many studies have been focused on molecular pathways of inflammation in colorectal cancer. However, the explicit mechanisms involved remain to be fully elucidated. The identification of the key inflammatory mechanisms may provide new targets for intervention and treatment of colorectal cancer. Here we reviewed the inflammatory mechanisms relevant to the carcinogenesis of colorectal cancer, hoping to cast new lights on future research.

**[Key words]** inflammation; colorectal neoplasms; inflammatory pathway; carcinogenesis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(1): 78-82]

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,在全世界范围内其发病率居第3位,死亡率居第4位<sup>[1]</sup>。与世界其他国家相比,我国结直肠癌的发病率和死亡率处于较低水平,但近年来却呈现不断上升的趋势,目前已位居我国恶性肿瘤死因顺位第4至第5位<sup>[2]</sup>。

结直肠癌的发病是一个涉及多基因、多步骤的复杂过程。以往流行病学和肿瘤分子生物学研究表明炎症和结直肠癌发病之间存在密切的联系<sup>[3]</sup>。炎症可以通过产生自由基,释放细胞因子和趋化因子,诱导细胞增生,损伤DNA,刺激血管生成而促进肿瘤生长<sup>[4-5]</sup>。本文对炎症与结直肠癌发病的关系进行综述,以期为进一步研究提供线索。

### 1 炎症与结直肠癌关系的证据

1.1 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)增加结直肠癌的危险性 炎症性肠病包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。UC和CD以肠道慢性、迁延发作性炎症为特征,是结直肠癌发生的危险因素,且随病程延长结直肠癌发生的概率显著增加。Eaden等<sup>[6]</sup>发现在UC患者中结直肠癌发生率总体在3.7%左右,病程为10年、20年和30年的UC患者结直肠癌发生率分别为2%、8%和18%。CD患者结直肠癌发生率低于UC,其10年、20年和30年的结直肠癌发生率分别为2.9%、5.6%和8.3%<sup>[7]</sup>。

**[收稿日期]** 2012-09-14 **[接受日期]** 2012-11-12

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年科学基金(81101640),浙江省自然科学基金(D2080011),中央高校基本科研业务费专项资金。Supported by National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (81101640), Natural Science Foundation of Zhejiang Province (D2080011), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities.

**[作者简介]** 徐春晓,硕士生。E-mail: micky Chunxiao@yahoo.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0571-88208138, E-mail: zhuym@zju.edu.cn

1.2 炎症相关基因遗传变异与结直肠癌危险性有关 目前基因关联研究已发现许多与结直肠癌发病相关的炎症基因多态位点。Tian 等<sup>[8]</sup>在对 Nod 样受体(Nod-like receptors, NLRs)家族成员 *NOD2/CARD15* 基因多态位点与结直肠癌关系的 meta 分析中发现,rs2066844、rs2066845、rs2066846 这 3 个位点的较小等位基因携带者结直肠癌发病风险更高。Slattery 等<sup>[9]</sup>最近发现另一种模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)家族成员 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)与结直肠癌发病相关,*TLR3* rs11721827 的 C 等位基因增加了结直肠癌的发病风险;*TLR3* rs3775292 与 *TLR4* rs11536898 的野生型基因型则是结直肠癌的保护因素。白介素(IL)家族成员众多,与结直肠癌的发生密切相关的有 IL-6、IL-8 和 IL-10。关于 IL-6 的研究最多,位于 *IL-6* 启动子区域的 rs1800795、rs1800796 被认为是通过影响糖皮质激素受体的亲和性进而抑制转录活性。Yu 等<sup>[10]</sup>对 *IL-6* 与结直肠癌的 meta 分析显示 rs1800795 单独与结直肠癌没有关联,但是与非甾类抗炎药(NSAIDs)存在着交互作用,携带 C 等位基因并服用 NSAIDs 者结直肠癌发病风险显著降低。此外按结直肠癌的发病部位来分,Slattery 等<sup>[11]</sup>在多中心病例对照研究中发现 rs1800796 的 C 等位基因与 rs1800795 的 GG 基因型的联合效应体现为增加了直肠癌的发病风险,但对结肠癌起保护作用。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )属于核受体超家族成员,主要参与调节脂肪细胞的分化和能量代谢,近年来研究发现其对维持肠道免疫平衡、抑制炎症及癌变也起着重要作用。Xu 等<sup>[12]</sup>在对 PPAR $\gamma$  与结直肠癌进行的 meta 分析中发现,rs1801282 这个位点的 Ala 等位基因可降低结直肠癌的发病风险。环氧酶(cyclooxygenase, COX)介导的代谢途径与炎症直接相关,其经典代谢产物前列腺素参与肠道肿瘤的形成。Cao 等<sup>[13]</sup>对 COX-2 rs20417 与结直肠癌所做的 meta 分析显示在亚洲人群中 rs20417 的 GC 和 CC 基因型会增加结直肠癌的发病危险。关于 COX-1 与结直肠癌的研究不多, Frank 等<sup>[14]</sup>研究发现 rs5788 这个位点的较小等位基因增加了结直肠癌的发病风险。综上研究结果显示炎症基因的遗传变异与结直肠癌存在着关联。

1.3 NSAIDs 可以降低结直肠癌的危险性 NSAIDs 如阿司匹林、吲哚美辛、舒林酸在临床上最

早作为解热镇痛抗炎药物被广泛使用。近年来大量的流行病学、动物实验和临床研究表明长期使用 NSAIDs 能够减少结直肠肿瘤的发生。回顾性研究发现长期服用阿司匹林的人群结肠癌发病率下降 40%~50%<sup>[15]</sup>。常规服用阿司匹林类 NSAIDs 还与降低的结直肠癌发病风险存在着剂量-时间关系。Flossmann 等<sup>[16]</sup>在阿司匹林对结直肠癌发病率的长期作用的研究中发现:经常服用(尤其时限超过 10 年)阿司匹林或类固醇消炎药与降低结直肠癌发病风险密切相关。Chan 等<sup>[17]</sup>发现连续规律服用阿司匹林 6~10 年,结直肠癌发病风险显著降低。此外,大量的动物实验也表明 NSAIDs 可以抑制化学促癌剂诱发结肠肿瘤形成。在氧化偶氮甲烷(AOM)诱导的雄性 F344 大鼠结肠癌模型中,将 3 种 NSAIDs (阿司匹林、塞来昔布、阿托伐他汀)高剂量单独使用或低剂量合用,均可显著降低结肠癌的发生率和多样性,并且低剂量合用效果较高剂量单用好<sup>[18]</sup>。以上证据进一步支持了炎症在结直肠癌的发生中起着重要作用。

## 2 炎症通路

炎症与结直肠癌之间通常存在着以下 4 条主要通路。一些关键的炎症介质如 COX-2、前列腺素 E2 (PGE2)、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等参与其中。

2.1 COX-2/PGE2/EP2 通路 COX 又称前列腺素氧化环化酶(prostaglandin endoperoxide synthases, PTGS),在炎症刺激下大量表达,是催化花生四烯酸转化为前列腺素的重要限速酶<sup>[3]</sup>。哺乳动物的 COX 至少包括两种异构酶:COX-1 和 COX-2。COX-1 在体内持续表达,发挥着管家功能(house keeping),维持机体的生理平衡,保持内环境的稳定;COX-2 被认为是“快速反应基因”,正常生理状态下在多数组织细胞中不表达或低表达,但当细胞接受各种刺激如促瘤剂、细胞因子、生长因子、炎性刺激物等时,则通过蛋白激酶 A(PKA)等多种途径被激活,快速合成表达<sup>[19]</sup>。前列腺素能刺激细胞增殖和促进血管生成,是重要的炎性介质之一。COX-2 催化产生的 PGE2 等前列腺素被认为和结直肠癌的发生、发展密切相关<sup>[20-21]</sup>。研究显示 COX-2 来源的 PGE2 与其受体 EP2 结合后能显著增加 AOM 所诱导的结肠肿瘤的发生率及多样性<sup>[22]</sup>。PGE2 通过与 EP2 受体结合而激活下游的信号转导通路,进而增加细胞增殖、抑制凋亡、促进侵袭和转移,刺激血管形成,抑制免

疫反应,最终促进肿瘤的发生、发展<sup>[22]</sup>。

**2.2 (TLR)/MyD88 通路** TLRs 是 PRRs 家族一员。PRRs 直接识别病原体相关的分子模式 (PAMPs),通过刺激信号的级联反应诱导炎症因子产生,在免疫防御中起重要作用。TLRs 和同样属于 PRRs 的 NLRs 是机体抗感染的第一道屏障,在肠道黏膜上皮细胞和免疫细胞中都有表达,参与肠道的炎症反应和肿瘤形成。TLRs 可通过髓系分化蛋白 88 (MyD88) 依赖型或非依赖型信号通路激活 NF- $\kappa$ B,诱导下游分子如 IL-1 和 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子及凋亡蛋白等靶基因的转录与表达。MyD88 是一种胞浆内蛋白质,是 TLR/IL-1R 超家族的重要成员之一,在 TLRs 信号转导通路中起着接头分子的作用。MyD88 与 TLR 以及 IL-1 受体相关激酶 (IRAK) 结合后形成 TLR-MyD88-IRAK 受体复合物,进而激活核因子 NF- $\kappa$ B 和激活蛋白-1 (AP-1),从而控制炎症因子的分泌。TLRs 中以 TLR4 在结肠癌细胞株和结肠炎相关性结直肠癌模型中表达最活跃,故也最受关注。活化的 TLR4 可以诱导 COX-2 的表达。缺乏 TLR4 的小鼠 (TLR4<sup>-/-</sup>) 在经葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的炎症损伤中表现出肠上皮增生减少以及凋亡速度的增加,而这种现象可以通过口服 PGE2 减轻<sup>[23]</sup>。当使野生型小鼠的结直肠癌移植瘤中的 TLR4 失活时,肿瘤生长被抑制而小鼠的存活率得到提高。相对于正常肠黏膜组织和腺瘤组织,结直肠癌组织中 TLR4 和 MyD88 呈高度表达<sup>[24]</sup>。

**2.3 TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 通路** TNF- $\alpha$  是由单核-巨噬细胞分泌的促炎性细胞因子。正常情况下 TNF- $\alpha$  具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[25]</sup>,但在病理条件下则主要作为炎性细胞因子促进肿瘤的发生和演进<sup>[26]</sup>。Popivanova 等<sup>[27]</sup>最近在结直肠癌小鼠模型中发现敲除 TNF 受体 p55 (TNF-Rp55) 可以阻断 TNF- $\alpha$  从而减少结直肠肿瘤的形成。TNF- $\alpha$  还可激活核转录因子 NF- $\kappa$ B,随后诱导炎症因子 COX-2、IL-6、IL-8 以及 TNF- $\alpha$  自身的表达。NF- $\kappa$ B 是连接炎症和肿瘤的一个分布和作用均十分广泛的重要真核细胞转录因子,通常由 p50 和 p65 组成异源二聚体并与抑制蛋白 I- $\kappa$ B 结合保持无活性状态。当细胞受微生物感染、促炎因子等刺激后,胞质中的 NF- $\kappa$ B 与 I- $\kappa$ B 解离进入胞核,与靶基因上的 NF- $\kappa$ B 结合位点特异结合,进而促进靶基因的转录,包括调控多种增殖、凋亡相关基因的转录和诱导多种炎症因子的

表达。持续活化的 NF- $\kappa$ B 上调细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 和 *c-Myc* 癌基因等调节细胞生长和增殖的靶基因的表达<sup>[28-29]</sup>。TNF- $\alpha$  通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路诱导 cyclin D1 表达,加快细胞周期进程,这可能是促进结直肠癌发生发展的重要机制。此外一些重要的血管生成因子如血管内皮生长因子 (VEGF) 和 IL-8 在持续活化的 NF- $\kappa$ B 刺激下异常高度表达,进而促进肿瘤组织血管新生<sup>[30]</sup>。在 IBD 中,由 NF- $\kappa$ B 诱导产生的细胞因子能促进 IBD 相关性结直肠癌的发生发展。Greten 等<sup>[31]</sup>发现在结直肠癌小鼠模型中将 NF- $\kappa$ B 从肠上皮细胞中删除,炎症反应并未减轻,但结肠肿瘤的发生率降低,与此伴随的是肠上皮细胞凋亡的增加,提示 NF- $\kappa$ B 参与结直肠肿瘤的发生。

**2.4 IL-6/gp130/STAT3 通路** IL-6 是由 NF- $\kappa$ B 调节的一个重要的多功能细胞因子,参与免疫应答、细胞生长、增殖和凋亡。IL-6 先结合可溶性 IL-6 受体形成复合物,继而通过与细胞膜表面的受体 gp130 结合从而活化信号转导子及转录激活子 3 (STAT3)。IL-6 在结肠炎相关结肠癌的发生中通过调节免疫细胞功能起作用。在小鼠结肠炎模型中,IL-6 可促进 T 细胞中的 Bcl-2、Bcl-X<sub>L</sub> 的表达进而增强 T 细胞免疫介导的结肠炎症,阻断 IL-6 信号转导则可抑制结肠炎的病理过程<sup>[32]</sup>。IL-6 基因敲除小鼠 (IL-6<sup>-/-</sup>) 和 IL-6 敲除/Min 基因突变小鼠 (Apc<sup>min/+</sup>/IL-6<sup>-/-</sup>) 分别与野生型小鼠、Min 基因突变小鼠比较,都出现了结肠肿瘤数目的减少<sup>[33]</sup>。STAT3 参与调节细胞的增殖、分化、生长与凋亡。正常信号转导中 STAT3 的激活快速而短暂,但在炎症细胞因子如 IL-6 的刺激下则持续激活,与细胞的恶性转化密切相关,STAT3 现已被公认是一种癌基因。IL-6/gp130/STAT3 信号通路紊乱在肠炎和结肠癌发病中发挥重要作用,其促癌机制可能是 STAT3 信号通路上游 IL-6 等介质信号转导失调导致 p-STAT3 增高,进而引起通路下游的抗凋亡基因和细胞周期相关因子表达失调,最终导致结直肠癌的发生。

### 3 其他辅助机制

**3.1 氧化应激** 氧化应激在慢性炎症中很常见,在慢性炎症的刺激下炎症细胞产生大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS),从而引起 DNA 损伤,主要表

现为 DNA 链断裂和碱基突变, 并进一步激活癌基因或使抑癌基因失活, 最终导致结直肠肿瘤的发生。RNS 中的 NO 是一种重要的细胞间信息分子和炎症应答的重要组分, 参与血管舒张、神经传递、机体防御等重要生理过程, 而大量的 NO 则会引起病理变化, 促进肿瘤的生长和发展<sup>[34]</sup>。当受到肿瘤、创伤、细菌毒素、炎症介质等刺激时, 肠上皮细胞和免疫细胞过度表达诱导型一氧化氮合酶(iNOS), iNOS 则进一步催化产生高浓度的 NO。研究发现和邻近正常组织相比, iNOS 在结肠腺瘤和结肠癌组织中呈高度表达<sup>[35]</sup>。

3.2 DNA 甲基化 最近的研究显示表观遗传学改变尤其是 DNA 甲基化参与并促进了炎症到结直肠癌的发展。DNA 甲基化是最主要的表观遗传学变化之一。甲基化位点可随 DNA 的复制而遗传, DNA 甲基化可引起基因的失活并与肿瘤演进相关。研究发现  $p14^{ARF}$ 、 $p16^{INK4a}$  以及雌激素受体基因的启动子高度甲基化与溃疡性结肠炎以及散发性结直肠癌有密切联系<sup>[36-37]</sup>。多种动物模型表明炎症介导了异常 DNA 甲基化, 如氧化应激、促炎细胞因子(IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ )等是炎症过程中诱导 DNA 甲基化的重要介质, 它们进而促进肿瘤的形成。关于这些炎症因子如何影响 DNA 甲基化的机制尚不完全清楚, 但已有研究对此进行了探讨。例如 Foran 等<sup>[38]</sup>发现经 IL-6 处理过的结肠癌上皮细胞出现 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1)的表达增加, 进而促进了抑癌基因、凋亡基因启动子区域甲基化。Kominsky 等<sup>[39]</sup>则发现 IFN- $\gamma$  通过增加 DNA 甲基转移酶 3(DNMT3)信使 RNA 水平使人肠上皮细胞中的 5-甲基胞嘧啶水平增加, 并且在结肠炎动物模型中 IL-1 $\beta$  的表达增加亦使甲基化水平增加。

#### 4 结 语

结直肠癌发生的炎症机制概括为: 炎症应答的脱调节导致促结直肠癌发生的炎性微环境生成, 炎症介质引起的基因突变、表观遗传学改变等导致遗传和生理的不稳定性乃至肿瘤发生。随着炎症与结直肠癌之间关系的明确, 未来结直肠癌诊断和治疗的靶标亦将更加确定。

#### 5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] 郝捷, 赵平, 陈万青. 2011 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学出版社, 2012: 57-58.
- [3] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002, 420: 860-867.
- [4] Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer[J]. Curr Mol Med, 2010, 10: 369-373.
- [5] Eiro N, Vizoso F J. Inflammation and cancer[J]. World J Gastrointest Surg, 2012, 4: 62-72.
- [6] Eaden J A, Abrams K R, Mayberry J F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. Gut, 2001, 48: 526-535.
- [7] Canavan C, Abrams K R, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23: 1097-1104.
- [8] Tian Y, Li Y, Hu Z, Wang D, Sun X, Ren C. Differential effects of NOD2 polymorphisms on colorectal cancer risk: a meta-analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25: 161-168.
- [9] Slattery M L, Herrick J S, Bondurant K L, Wolff R K. Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis[J]. Int J Cancer, 2012, 130: 2974-2980.
- [10] Yu Y, Wang W, Zhai S, Dang S, Sun M. IL6 gene polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis and review[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39: 8457-8463.
- [11] Slattery M L, Wolff R K, Herrick J S, Caan B J, Potter J D. IL6 genotypes and colon and rectal cancer[J]. Cancer Causes Control, 2007, 18: 1095-1105.
- [12] Xu W, Li Y, Wang X, Chen B, Liu S, Wang Y, et al. PPARgamma polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis involving 32,138 subjects[J]. Oncol Rep, 2010, 24: 579-585.
- [13] Cao H, Xu Z, Long H, Li X Q, Li S L. The -765C allele of the cyclooxygenase-2 gene as a potential risk factor of colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 222: 15-21.
- [14] Frank B, Hoffmeister M, Klopp N, Illig T, Chang-Claude J, Brenner H. Polymorphisms in inflammatory pathway genes and their association with colorectal cancer risk[J]. Int J Cancer, 2010, 127: 2822-2830.
- [15] Featherstone C. Aspirin for bowel cancer: an old friend finds a new role[J]. Lancet, 1997, 350: 418.
- [16] Flossmann E, Rothwell P M. Effect of aspirin on long-

- term risk of colorectal cancer; consistent evidence from randomised and observational studies[J]. *Lancet*, 2007, 369:1603-1613.
- [17] Chan A T, Giovannucci E L, Meyerhardt J A, Schernhammer E S, Wu K, Fuchs C S. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134:21-28.
- [18] Reddy B S, Wang C X, Kong A N, Khor T O, Zheng X, Steele V E, et al. Prevention of azoxymethane-induced colon cancer by combination of low doses of atorvastatin, aspirin, and celecoxib in F 344 rats[J]. *Cancer Res*, 2006, 66:4542-4546.
- [19] Wang D, DuBois R N. Pro-inflammatory prostaglandins and progression of colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2008, 267:197-203.
- [20] Wang D, Dubois R N. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2010, 29:781-788.
- [21] Ricciotti E, FitzGerald G A. Prostaglandins and inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31:986-1000.
- [22] Kawamori T, Uchiya N, Sugimura T, Wakabayashi K. Enhancement of colon carcinogenesis by prostaglandin E2 administration [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24:985-990.
- [23] Fukata M, Chen A, Klepper A, Krishnareddy S, Vamadevan A S, Thomas L S, et al. Cox-2 is regulated by Toll-like receptor-4 (TLR4) signaling; role in proliferation and apoptosis in the intestine[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131:862-877.
- [24] Huang B, Zhao J, Li H, He K L, Chen Y, Chen S H, et al. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance [J]. *Cancer Res*, 2005, 65:5009-5014.
- [25] Chang F, Lacey M R, Bouljihad M, Honer Zu Bentrup K, Fortgang I S. Tumor necrosis factor receptor 1 functions as a tumor suppressor[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302:G195-G206.
- [26] Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9:361-371.
- [27] Popivanova B K, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagaya T, Kaneko S, et al. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118:560-570.
- [28] Guo Z Y, Hao X H, Tan F F, Pei X, Shang L M, Jiang X L, et al. The elements of human cyclin D1 promoter and regulation involved[J]. *Clin Epigenetics*, 2011, 2:63-76.
- [29] Chen C, Edelstein L C, Gelinac C. The Rel/NF-kappaB family directly activates expression of the apoptosis inhibitor Bcl-x<sub>L</sub> [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20:2687-2695.
- [30] Richmond A. NF-kappa B, chemokine gene transcription and tumour growth[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2:664-674.
- [31] Greten F R, Eckmann L, Greten T F, Park J M, Li Z W, Egan L J, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer [J]. *Cell*, 2004, 118:285-296.
- [32] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu G Y, Vallabhapurapu S, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15:103-113.
- [33] Baltgalvis K A, Berger F G, Pena M M, Davis J M, Muga S J, Carson J A. Interleukin-6 and cachexia in *Apc<sup>Min/+</sup>* mice [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294:R393-R401.
- [34] Lonkar P, Dedon P C. Reactive species and DNA damage in chronic inflammation; reconciling chemical mechanisms and biological fates[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128:1999-2009.
- [35] Gochman E, Mahajna J, Shenzer P, Dahan A, Blatt A, Elyakim R, et al. The expression of iNOS and nitrotyrosine in colitis and colon cancer in humans [J]. *Acta Histochem*, 2012, 114:827-835.
- [36] Sameer A S, Abdullah S, Nissar S, Rasool R, Shah Z A, Afroze D, et al. The blues of P(16)INK(4a); aberrant promoter methylation and association with colorectal cancer in the Kashmir valley [J]. *Mol Med Report*, 2012, 5:1053-1057.
- [37] Moriyama T, Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Mibu R, Yao T, et al. Hypermethylation of p14 (ARF) may be predictive of colitic cancer in patients with ulcerative colitis [J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50:1384-1392.
- [38] Foran E, Garrity-Park M M, Mureau C, Newell J, Smyrk T C, Limburg P J, et al. Upregulation of DNA methyltransferase-mediated gene silencing, anchorage-independent growth, and migration of colon cancer cells by interleukin-6 [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8:471-481.
- [39] Kominsky D J, Keely S, MacManus C F, Glover L E, Scully M, Collins C B, et al. An endogenously anti-inflammatory role for methylation in mucosal inflammation identified through metabolite profiling [J]. *J Immunol*, 2011, 186:6505-6514.