

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.019

综述

家族性腺瘤性息肉病化学预防药物的研究进展

丁富贵综述 禹蓉,董卫国审校

基金项目:湖北省重点研发计划项目(2020BCA066)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通信作者:董卫国,E-mail:dongweigu@whu.edu.cn



【摘要】 家族性腺瘤性息肉病是一种常染色体显性遗传疾病,其特征是结直肠发生数百个腺瘤性息肉,如果不进行治疗,终生发展为结直肠癌的风险高达 100%。目前该病主要的治疗方法是定期内镜下监测并切除较大息肉以及预防性手术切除病变肠段,手术后多发生储袋炎、吻合口狭窄、继发硬纤维瘤等,会严重影响患者的生活质量。化学预防药物或延迟其病情进展可作为一项重要的治疗方法,有研究表明非甾体类抗炎药、二十碳五烯酸、姜黄素、二甲双胍等可能成为有希望的化学预防剂。文章对近年在家族性腺瘤性息肉病化学预防方面取得的研究进展进行综述。

【关键词】 家族性腺瘤性息肉病;化学预防;研究进展

【中图分类号】 R735.3 【文献标识码】 A

Research progress in chemoprevention of familial adenomatous polyposis Ding Fugui, Yu Rong, Dong Weiguo. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Dong Weiguo, E-mail: dongweigu@whu.edu.cn

Funding program: Key Research and Development Program of Hubei Province(2020BCA066)

【Abstract】 Familial adenomatous polyposis is a Autosome dominant genetic disease, which is characterized by hundreds of adenomatous polyps in the colorectal. If not treated, the risk of lifelong development to colorectal cancer is as high as 100%. At present, the main treatment method of the disease is to regularly monitor and remove large polyps under endoscope and perform preventive surgery to remove the diseased intestinal segment. Postoperative pouch inflammation, anastomotic stenosis, secondary rigid Fibroma, etc., will seriously affect the quality of life of patients. Chemoprevention or delaying the progress of the disease can be used as an important treatment method. Some studies have shown that NSAIDs, eicosapentaenoic acid, Curcumin, Metformin, etc. may become promising chemopreventive agents. This article reviews the research progress in chemoprevention of familial adenomatous polyposis in recent years.

【Key words】 Familial adenomatous polyposis; Chemoprophylaxis; Research progress

家族性腺瘤性息肉(familial adenomatous polyposis, FAP)是一种主要由 5 号染色体的腺瘤性息肉病基因(APC)突变所致,以结直肠黏膜上皮多发息肉为特征的显性遗传性疾病综合征^[1]。FAP 的特点是子代 50% 患病,外显率达 95%。约 1/3 的 FAP 患者无家族史,由自发性基因突变形成,但其后代遗传的可能性与有家族史的患者相同^[2]。研究发现,FAP 最初在 9~10 岁时发现息肉,20 岁后大量息肉出现,40 岁以后逐渐演变成癌,多发生于远端结肠和直肠,小肠发生病变的几率较小^[3]。FAP 基因突变加速了“腺瘤—癌”序贯性的进展,研究表明结直肠息肉进展为结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的时间窗为 15~20 年,如果不进行治疗,则发生 CRC 的风险接近 100%^[4],因此,FAP 的早诊早治至关重要。目前“FAP-CRC”预防的金标准是预防性结肠切除术和定期内镜监测^[5]。虽然指南也建议对年轻 FAP 患者进行预防性手术^[6],但手术后多

发生储袋炎、吻合口狭窄、继发硬纤维瘤等并发症,严重影响患者的生活质量,并且研究发现术后腺瘤会继续在残存结肠和回肠袋中复发^[7],所以仍需要终生内镜监测。这种术前和术后频繁的内镜侵入性检查也给患者的精神心理以及诊疗费用带来很大负担。化学预防通过用天然或人工合成的化合物来稳定或减少息肉的数量以延缓疾病的进展,从而尽可能延迟手术和减少内镜检查的次数。1983 年 Waddell 等^[8]首次报道非甾体类抗炎药舒林酸可以减少 FAP 结肠息肉的数量,此后国内外学者对 FAP 的化学预防进行不断探索,但部分药物仍处于临床研究阶段。本文对近年来发现的化学预防药物如非甾体类抗炎药、不饱和脂肪酸(二十碳五烯酸)、天然多酚化合物(姜黄素)、双胍类药物(二甲双胍)以及免疫抑制剂(雷帕霉素)等对 FAP 的预防作用做一综述,为 FAP 的早期预防提供理论依据。

1 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 是一类化学结构中不含甾环, 通过抑制环加氧酶 (COX), 从而减少前列腺素的合成来发挥解热、镇痛、抗炎等功效。COX 是机体在受到致炎因子刺激后, 由单核巨噬细胞、成纤维细胞等迅速表达的酶, 可促进炎症反应, 导致组织损伤。COX 有 2 种同工酶, 其中 COX-2 在胃肠道息肉的形成中起重要作用。研究发现结肠腺瘤中高表达 COX-2, 其与腺瘤的恶性转化密切相关^[9]。FAP 的发生发展主要是由于 APC 基因突变所致, 而 COX-2 的异常表达与 APC 基因相互影响。Hull 等^[10]使用特异性 COX-2 过度表达的小鼠巨噬细胞转基因模型, 验证了巨噬细胞中 COX-2 过度表达会促进 APC 基因突变小鼠肠道腺瘤发生的假设。鉴于 COX 酶和 APC 之间的密切关系, 许多已知抑制环加氧酶的药物被测试可能成为 FAP 患者有效的化学预防剂。

1.1 非选择性 COX 酶抑制剂

1.1.1 舒林酸: 舒林酸是一种对 COX-1 和 COX-2 酶均具有抑制作用的 NSAIDs 药物, 并且是首批在 FAP 患者中测试的化学预防剂之一。一项由 Neuhann 等^[11]进行的回顾性研究表明, 舒林酸治疗结合定期进行结肠镜检查 and 内镜息肉切除术, 可以有效减少腺瘤的负担, 并且仅有轻微的不良反应。Shureiqi 等^[12]发现舒林酸可减少 FAP 患者十二指肠息肉的大小, 并且该药物能够影响其特定的分子靶点, 这可能为个性化化学预防方案的开发提供了新的线索。国内外也有不少临床试验证实 NSAIDs 对 FAP 的预防作用, 研究人员同时开展了舒林酸与其他药物联合使用时对 FAP 的作用, Bowen 等^[13]在结直肠息肉小鼠模型中测试舒林酸联合贝沙罗汀在靶向息肉组织中观察到协同作用。Balaguer 等^[14]评估了舒林酸—依氟鸟氨酸联合疗法与单一疗法对延缓 FAP 患者下消化道疾病进展的影响, 研究发现联合疗法优于单独使用任何一种药物。最近国内的一项研究将舒林酸与双歧杆菌三联活菌联合用于治疗家族性腺瘤性息肉病, 结果表明舒林酸联合培菲康能有效地治疗 FAP, 其疗效优于单纯服用舒林酸组和培菲康组, 可能的机制与降低 Bcl-2, 减少对凋亡的抑制, 促进了腺瘤的凋亡, 同时改善了肠内环境菌群有关^[15]。总之, 这些研究为有效和可行地运用化学药物预防家族性腺瘤性息肉病奠定了重要基础。

1.1.2 阿司匹林: 阿司匹林是一种非选择性 COX 抑制剂, 不可逆转地同时抑制 COX-1 和 COX-2 功能。美国胃肠病学 (ACG) 关于结肠癌筛查的最新临床指南建议^[16], 在 50 ~ 69 岁的风险人群中, 使用阿司匹林来预防结直肠腺瘤的发展。Ishikawa 等^[17]探讨了化学预防和内镜切除在治疗 FAP 中的作用, 并得出阿司匹林和塞来昔布等药物可抑制结肠息肉细胞增殖。并且在 2021 年的一项随机对照试验中, 证实了小剂量阿司匹林对 FAP 患者的治疗具有显著作用, 能够有效地抑制大于 5 mm 的结肠息肉的复发^[18]。这一结果表明了小剂量阿司匹林可以成为治疗 FAP 的一种潜在药物, 并为 FAP 患者提供了新的治疗选择。尽管国内外多项研究表明阿司匹林可作为预防 FAP 进展的化学预防方法, 但还需进一步的前瞻性的临床试验证明长期使用的安全性和有效性。

1.2 选择性 COX-2 抑制剂 塞来昔布和罗非昔布是 FAP 中研究最多的两种 COX-2 抑制剂。Burke 等^[19]的研究探讨了使用塞来昔布治疗 FAP 儿童长达 5 年的效果, 研究发现该药物可有效减缓 FAP 儿童结直肠息肉的进展, 同时具有较高的安全性。此外, 也有学者将塞来昔布与二氟甲基鸟氨酸 (DFMO) 联合治疗 FAP, DFMO 可以抑制细胞内多胺合成酶的活性, 从而减少多胺的合成, 因此可以预防和减少结直肠息肉的形成。研究表明二者联合使用可进一步减少息肉的数量, 且不良反应相对较少^[20]。但目前的临床研究仍然较少, 还需进一步的实践探索。

2 二十碳五烯酸

某些游离脂肪酸与黏膜中花生四烯酸水平下调及 COX-2 表达减少有关。二十碳五烯酸 (EPA) 是一种富含于鱼油中的 Omega-3 多不饱和脂肪酸, 以 EPA-FFA 的形式存在。EPA-FFA 具有间接调节 COX-2 途径和阻止息肉恶变的功能^[21]。有学者用小鼠模型研究 EPA 衍生物在肠道肿瘤发展中的作用, 结果表明 EPA 衍生物能够有效抑制 FAP 小鼠肠道腺瘤的发展^[22]。也有研究将 EPA 与 NSAIDs 药物 (阿司匹林) 联合应用治疗结直肠腺瘤发现具有协同作用^[23]。一项最近的研究在 FAP 大鼠模型中测试了非甾体类抗炎药 (萘普生) 和 EPA 衍生物 (TP-252) 的组合应用, 结果显示该组合方案可以更显著地降低大鼠的肿瘤发生率和体积^[24]。该项研究为 FAP 化学预防提供了有前景的药物组合方案, 值得进一步研究和优化。EPA 和 COX-2 的下调似乎有关联, 但这个过程发生的确切细胞机制尚不清楚, 需要进行细胞实验来验证其作用机制, 以及进行大规模多中心随机对照临床试验获得疗效更一致的结果。

3 姜黄素

姜黄素是一种源自姜黄的天然多酚化合物, 具有抗炎和抗氧化的生物学作用。据报道, 姜黄素可以调节众多控制肿瘤进展的细胞内靶点, 在胃肠道中姜黄素与 DFMO 同样可通过抑制多胺合成等机制发挥抗肿瘤作用^[25]。一项 100% 纯姜黄素的随机对照试验, 随访 1 年后研究人员发现平均息肉数量和大小并没有显著差异, 分析该试验中腺瘤未消退的主要原因, 可能是纯姜黄素在消化道吸收差, 未达到有效的血药浓度^[26]。之后的一项研究发现整体姜黄补充剂 (WTS) 对 FAP 患者的腺瘤负荷和炎症水平有显著降低的作用^[27]。目前姜黄素也运用于其他疾病的研究, 包括结直肠癌的治疗。有研究发现 FAP 患者的结肠生物膜中含有致癌细菌, 这些细菌增加了结肠上皮的 DNA 损伤并加快促进了肿瘤的发生^[28]。姜黄素化学预防的一种潜在机制可能是直接改变结肠微生物组。在小鼠实验中姜黄素可以增加细菌的丰度, 扩大天然乳酸杆菌的相对丰度并降低了科里氏杆菌 (肠杆菌科) 的比例, 同时也增加了双歧杆菌的比例, 这似乎减少了小鼠结直肠腺瘤发生模型中的异常隐窝病灶^[29]。总之, 姜黄素与微生物群的相互作用可能是未来 FAP 化学预防研究中的一个重要领域。

4 二甲双胍

二甲双胍是一种长期以来被广泛用于治疗 2 型糖尿病的双胍类衍生物。一项多中心双盲随机对照试验的研究结果表明, 在非糖尿病受试者中使用二甲双胍可以显著减少肠道腺瘤

或息肉数量^[30],这表明在结直肠息肉中二甲双胍本身具有化学预防潜力。Park 等^[31]测试二甲双胍对 FAP 患者的疗效,结果显示二甲双胍治疗组患者腺瘤数量和大小均明显减少,且治疗效果随着时间的推移而加强。此外,该治疗组患者在治疗过程中未出现严重的不良反应,表明该治疗方案安全且耐受。国内也进行了一项有关二甲双胍联合内镜治疗家族性腺瘤性息肉病的临床试验,将确诊为 FAP 的 45 例患者随机分为二甲双胍联合内镜治疗组、单独内镜治疗组、塞来昔布联合内镜治疗组,治疗 12 个月后观察到 3 组息肉数量均较治疗前减少,二甲双胍联合内镜组减少更显著,且依从性最好^[32]。上述试验均存在样本量较小、随访时间较短以及未对药物的量效关系进行深究等问题,但不可否认二甲双胍为家族性腺瘤性息肉病的化学预防以及该药在非糖尿病患者息肉切除术后使用的安全性提供了新的重要证据。

5 雷帕霉素

雷帕霉素(西罗莫司)是一种广泛用于移植医学的免疫抑制剂,对雷帕霉素的哺乳动物靶点(mTOR)具有抑制作用。mTOR 通路深度参与调节细胞分裂和增殖,因此在癌症的发生进展中发挥重要作用^[33],这也可能对遗传综合征患者的化学预防具有重要意义。在一项病例报告中 2 例患 FAP 伴直肠出血的儿童接受了低剂量的雷帕霉素治疗,发现减少了十二指肠和结肠息肉的大小和分布,且未出现不良反应^[34]。最近一项研究对 20 例预防性结肠切除术后的 FAP 患者进行为期 6 个月的西罗莫司治疗后,发现息肉有消退的趋势,特别是在残存直肠和回肠袋中的息肉数量显著减少^[35]。西罗莫司的使用为 FAP 患者提供了新的治疗途径,但该研究中也出现了腹泻、乏力、失眠等不良反应,因此需要对患者进行更加严格的随访以期确定长期疗效。其他国内外学者还发现维生素 C、维生素 D(或钙剂)、膳食纤维等对 FAP 有预防作用,但一些临床随机对照试验结果并不一致,尚需要进一步研究。最近国外学者的一项前瞻性研究使用低剂量锂对 FAP 患者肠隐窝内 APC 突变细胞随时间扩散的影响,通过 APC 突变特异性标记(NOTUM)来确定低剂量锂对 FAP 患者肠道干细胞竞争和腺瘤数量的影响^[36],该项研究为拮抗 APC 向腺瘤的发展提供新的靶点,为 FAP 的化学预防提供了新的理论依据,通过接下来的动物实验以及临床随机对照试验的验证使最终达到延长内镜监测时间窗,从而推迟或避免手术。

6 小结与展望

综上所述,尽管 FAP 的化学预防已经在动物实验和部分临床研究中取得了一定的成果,但仍然缺乏进一步前瞻性临床研究的证实。FAP 的化学预防主要是药物的长期服用,因此安全性至关重要,舒林酸、阿司匹林以及与其他药物联合使用会出现较明显的胃肠道反应,而选择性非甾体类抗炎药塞来昔布胃肠道反应较轻,但其长期应用存在的心血管风险不容忽视;二十碳五烯酸、姜黄素、二甲双胍在临床试验中尚未报道严重的不良反应,但仍需要更多试验来进行风险—收益评估。总之,FAP 化学预防的研究已经取得了一定的进展,国内外大量研究提出多种化学药物都有使息肉消退的潜能,其临床前景十分

乐观。

参考文献

- [1] Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2009, 4(1): 22. DOI: 10.1186/1750-1172-4-22.
- [2] Rivera B, González S, Sánchez-Tomé E, et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: A Spanish population study[J]. Annals of Oncology, 2011, 22(4): 903-909. DOI: 10.1093/annonc/mdq465.
- [3] Septer S, Lawson CE, Anant S, et al. Familial adenomatous polyposis in pediatrics: Natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate[J]. Familial Cancer, 2016, 15(3): 477-485. DOI: 10.1007/s10689-016-9905-5.
- [4] Tseng CH. Diabetes, metformin use, and colon cancer: A population-based cohort study in Taiwan[J]. European Journal of Endocrinology, 2012, 167(3): 409-416. DOI: 10.1530/EJE-12-0369.
- [5] Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2020, 91(5): 963-982. e2. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.028.
- [6] van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline [J]. Endoscopy, 2019, 51(9): 877-895. DOI: 10.1055/a-0965-0605.
- [7] Aelvoet AS, Roos VH, Bastiaansen BAJ, et al. Development of ileal adenomas after ileal pouch-anal anastomosis versus end ileostomy in patients with familial adenomatous polyposis [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2023, 97(1): 69-77. e1. DOI: 10.1016/j.gie.2022.08.031.
- [8] Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon [J]. Journal of Surgical Oncology, 1983, 24(1): 83-87. DOI: 10.1002/jso.2930240119.
- [9] Wei J, Zhang J, Wang D, et al. The COX-2-PGE2 pathway promotes tumor evasion in colorectal adenomas [J]. Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa), 2022, 15(5): 285-296. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0572.
- [10] Hull MA, Cuthbert RJ, Ko CWS, et al. Paracrine cyclooxygenase-2 activity by macrophages drives colorectal adenoma progression in the Apc Min/+ mouse model of intestinal tumorigenesis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6074. DOI: 10.1038/s41598-017-06253-5.
- [11] Neuhann TM, Haub K, Steinke-Lange V, et al. Long-term chemoprevention in patients with adenomatous polyposis coli: an observational study [J]. Familial Cancer, 2022, 21(4): 463-472. DOI: 10.1007/s10689-022-00292-2.
- [12] Shureiqi I. Molecular predictors of duodenal familial adenomatous polyposis chemoprevention; Do chemopreventive drugs hit their presumed molecular targets [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2018, 11(1): 1-3. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0372.
- [13] Bowen CM, Walter L, Borrás E, et al. Combination of sulindac and bexarotene for prevention of intestinal carcinogenesis in familial adenomatous polyposis [J]. Cancer Prevention Research (Philadelphia,

- Pa), 2021, 14 (9): 851-862. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0496.
- [14] Balaguer F, Stoffel EM, Burke CA, et al. Combination of sulindac and eflornithine delays the need for lower gastrointestinal surgery in patients with familial adenomatous polyposis: Post hoc analysis of a randomized clinical trial[J]. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2022, 65(4): 536-545. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002095.
- [15] 杨翠萍, 杨晓金, 李婷, 等. 舒林酸联合双歧杆菌三联活菌治疗家族性腺瘤性息肉病的作用及其机制初探[J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2022, 12(5): 286-290. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2022.05.008.
- [16] Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, et al. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(3): 458-479. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001122.
- [17] Ishikawa H. Chemoprevention and endoscopic polypectomy for the treatment of familial adenomatous polyposis[J/OL]. *Nippon Daicho Komonbyo Gakkai Zasshi*, 2015, 68(10): 883-889. DOI: 10.3862/jcoloproctology.68.883.
- [18] Ishikawa H, Mutoh M, Sato Y, et al. Chemoprevention with low-dose aspirin, mesalazine, or both in patients with familial adenomatous polyposis without previous colectomy (J-FAPP Study IV): A multicentre, double-blind, randomised, two-by-two factorial design trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(6): 474-481. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00018-2.
- [19] Burke CA, Phillips R, Berger MF, et al. Children's International Polyposis (CHIP) study: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of celecoxib in children with familial adenomatous polyposis[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2017, 10: 177-185. DOI: 10.2147/CEG.S121841.
- [20] Lynch PM, Burke CA, Phillips R, et al. An international randomised trial of celecoxib versus celecoxib plus difluoromethylornithine in patients with familial adenomatous polyposis[J]. *Gut*, 2016, 65(2): 286-295. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307235.
- [21] Durkin LA, Childs CE, Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the intestinal epithelium—a review[J]. *Foods*, 2021, 10(1): 199. DOI: 10.3390/foods10010199.
- [22] Nakanishi M, Hanley MP, Zha R, et al. A novel bioactive derivative of eicosapentaenoic acid (EPA) suppresses intestinal tumor development in *Apc Δ 14/+* mice[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(3): 429-438. DOI: 10.1093/carcin/bgx136.
- [23] Hull MA, Sprange K, Hepburn T, et al. Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seAFood Polyp Prevention trial): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 × 2 factorial trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2018, 392(10164): 2583-2594. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31775-6.
- [24] Beach R, Hatano Y, Qiao Y, et al. Combination of naproxen and a chemically-stable eicosapentaenoic acid analog provide additive tumor protection in Pire rats[J]. *International Journal of Cancer*, 2023, 152(12): 2567-2579. DOI: 10.1002/ijc.34459.
- [25] Willenbacher E, Khan S, Mujica S, et al. Curcumin; new insights into an ancient ingredient against cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(8): 1808. DOI: 10.3390/ijms20081808.
- [26] Cruz-Correa M, Hyland LM, Marrero JH, et al. Efficacy and safety of curcumin in treatment of intestinal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 668-673. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.031.
- [27] Gilad O, Rosner G, Ivancovsky-Wajcman D, et al. Efficacy of whole-turmeric supplement on adenomatous polyps in patients with familial adenomatous polyposis—a randomized, double-blinded, placebo-controlled study[J]. *Genes*, 2022, 13(12): 2182. DOI: 10.3390/genes13122182.
- [28] Dejea CM, Fathi P, Craig JM, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria[J]. *Science (New York, NY)*, 2018, 359(6375): 592-597. DOI: 10.1126/science.aah3648.
- [29] Shabbir U, Rubab M, Daliri EB, et al. Curcumin, quercetin, catechins and metabolic diseases: The role of gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 206. DOI: 10.3390/nu13010206.
- [30] Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: A multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial[J]. *The Lancet. Oncology*, 2016, 17(4): 475-483. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00565-3.
- [31] Park JJ, Kim BC, Hong SP, et al. The effect of metformin in treatment of adenomas in patients with familial adenomatous polyposis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2021, 14(5): 563-572. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0580.
- [32] 徐桂林, 李达周, 叶舟, 等. 二甲双胍联合内镜治疗家族性腺瘤性息肉病的疗效观察[J]. *临床消化病杂志*, 2020, 32(2): 84-89. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2020.02.04.
- [33] Rad E, Murray J, Tee A. Oncogenic signalling through mechanistic target of rapamycin (mTOR): A driver of metabolic transformation and cancer progression[J]. *Cancers*, 2018, 10(1): 5. DOI: 10.3390/cancers10010005.
- [34] Yuksekkaya H, Yuçel A, Gumus M, et al. Familial adenomatous polyposis; successful use of sirolimus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(7): 1040-1041. DOI: 10.1038/ajg.2016.159.
- [35] Roos VH, Meijer BJ, Kallenberg FGJ, et al. Sirolimus for the treatment of polyposis of the rectal remnant and ileal pouch in four patients with familial adenomatous polyposis: A pilot study[J]. *BMJ Open Gastroenterology*, 2020, 7(1): e000497. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000497.
- [36] Linsen JDG, van Neerven SM, Aelvoet AS, et al. The CHAMP-study: The Chemopreventive effect of lithium in familial Adenomatous Polyposis; study protocol of a phase II trial[J]. *BMC Gastroenterology*, 2022, 22(1): 383. DOI: 10.1186/s12876-022-02442-3.

(收稿日期: 2023-03-12)