

# 二十二碳六烯酸 (DHA) 对甲基汞神经毒性的保护效应及机制研究进展

张泓<sup>1,2</sup>, 刘建文<sup>2</sup>, 颜崇淮<sup>1</sup>

1. 上海交通大学医学院附属新华医院教育部和上海市环境与儿童健康重点实验室, 上海 200092

2. 华东理工大学药学院生物反应器国家重点实验室和上海市新药设计重点实验室, 上海 200237

## 摘要:

甲基汞是一种具有神经毒性的环境污染物, 会对人体中枢神经系统造成不可逆的损害。二十二碳六烯酸 (DHA) 是一种 n-3 长链多不饱和脂肪酸, 是神经细胞生长过程中的重要成分。许多研究发现, DHA 可对甲基汞导致神经系统损害产生潜在的保护作用, 但机制尚不清楚。本文首先介绍了甲基汞的神经毒理作用机制, 明确了甲基汞对人体的神经损伤作用。其次介绍了 DHA 对甲基汞暴露潜在的神经保护机制, 包括 DHA 可通过增强细胞抗氧化能力, 降低细胞对甲基汞的吸收, 平衡细胞内外钙离子水平, 改变细胞骨架等机制对暴露于甲基汞的细胞产生保护作用。在发育的关键时期应减少或避免甲基汞暴露, 增加 DHA 的摄入, 以保障神经系统的正常发育。最后, 本文提出未来应关注多不饱和脂肪酸对甲基汞神经毒性的作用及其机制, 为甲基汞所致神经损害的保护探讨新的方向。

**关键词:** 二十二碳六烯酸; 不饱和脂肪酸; 甲基汞; 神经保护

**Research progress on protective effects and mechanisms of docosahexaenoic acid (DHA) on neurotoxicity induced by methylmercury** ZHANG Hong<sup>1,2</sup>, LIU Jian-wen<sup>2</sup>, YAN Chong-huai<sup>1</sup> (1.MOE-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2.State Key Laboratory of Bioreactor Engineering and Shanghai Key Laboratory of New Drug Design, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

## Abstract:

Methylmercury is a neurotoxic environmental pollutant which can cause irreversible damage to the central nervous system. Docosahexaenoic acid (DHA) is an n-3 polyunsaturated fatty acid, an important component for the growth of nerve cells. Many studies have found that DHA can protect against neuronal damage caused by methylmercury, but the mechanism is still not clear. Firstly, this paper introduced the neurotoxicological mechanism of methylmercury and clarified the neurological damage of methylmercury on humans. Secondly, this paper introduced proposed potential mechanism of DHA on methylmercury-induced neurotoxicity, and concluded that DHA can protect neurons through enhancing cell antioxidant capacity, reducing the absorption of methylmercury by cells, balancing intracellular and extracellular calcium levels, and changing cytoskeleton. Therefore, methylmercury exposure should be avoided during critical periods of development, and DHA supplementation may assist normal development of the nervous system. Finally, this paper proposed that we should pay attention to the effects of polyunsaturated fatty acids on methylmercury neurotoxicology and underlying mechanisms, and explore a new direction for studies on the protection of neuronal damage caused by methylmercury.

**Keywords:** docosahexaenoic acid; unsaturated fatty acid; methylmercury; neuroprotection

随着工农业的发展, 汞的应用范围越来越广泛。塑料工业、氯碱工业、电子电池工业排放的废水, 以及大量燃煤排放的废气等导致环境汞污染日益严重。而环境中任何形式的汞 (无机汞、有机汞和金属汞等) 均可在一定条件下转化为甲基汞, 并经水生食物链富集。若人类食用了含有甲基汞的鱼类, 体内会形成某些甲基汞衍生物, 从而产生毒性作用。甲基汞进入人体后可分布于

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19577

## 基金项目

国家自然科学基金 (81472993); 国家重点研发计划 (2017YFC1600500)

## 作者简介

张泓 (1995—), 女, 硕士生;  
E-mail: zhanghong412@163.com

## 通信作者

颜崇淮, E-mail: yanchonghuai@xinhuaumed.com.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-08-22

录用日期 2019-09-12

文章编号 2095-9982(2020)02-0187-05

中图分类号 R151

文献标志码 A

## 引用

张泓, 刘建文, 颜崇淮. 二十二碳六烯酸 (DHA) 对甲基汞神经毒性的保护效应及机制研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (2): 187-191.

## 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19577

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

YAN Chong-huai, E-mail: yanchonghuai@xinhuaumed.com.cn

Competing interests None declared

Received 2019-08-22

Accepted 2019-09-12

## To cite

ZHANG Hong, LIU Jian-wen, YAN Chong-huai. Research progress on protective effects and mechanisms of docosahexaenoic acid (DHA) on neurotoxicity induced by methylmercury[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(2): 187-191.

## Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19577

全身各器官组织中,其主要损害神经系统,最严重的损害是脑组织且其损伤不可逆<sup>[1]</sup>。二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)是一种对人体神经系统发育非常重要的多不饱和脂肪酸。研究表明DHA可通过抗氧化、抗炎、抗凋亡等机制,防止心脑血管功能障碍,显著改善由甲基汞暴露导致的神经细胞缺血、缺氧和神经胶质细胞结构和功能异常,维护正常的大脑结构与功能<sup>[2]</sup>。流行病学研究发现,怀孕期间母亲在低水平甲基汞暴露下摄入更多的n-3不饱和脂肪酸,会促进儿童的神经系统发育。例如,Oken等<sup>[3-4]</sup>在美国马萨诸塞州的一个出生队列项目中,研究了母亲产前鱼类摄入量、汞水平和6个月至3岁的后代儿童认知行为发育之间的关系。母亲食用的鱼类越多(假定为n-3不饱和脂肪酸摄入量越高),其后代儿童的认知行为得分就越高。每周摄入鱼类两次以上的母亲血汞含量较低,其后代儿童的认知行为得分最高。这表明如果汞污染较低的情况下,产前摄入鱼类(含n-3不饱和脂肪酸)对儿童的认知行为发育至关重要。DHA可通过显著降低细胞对甲基汞的吸收,降低细胞内活性氧含量,阻止过氧化效应等,对甲基汞暴露的中枢神经系统起保护作用。研究DHA如何改善甚至抵消甲基汞引起的神经毒性,将会为甲基汞神经毒性的防治工作提供新的思路。

## 1 甲基汞的毒性作用及神经毒性机制

### 1.1 毒性作用

甲基汞是自然界中由含汞的化合物在微生物转化作用下转化而成的。环境中的甲基汞主要由汞及其化合物在土壤、水体中受微生物作用产生的,它能沿着水生食物链传递,进行高度生物富集。2017年,甲基汞化合物被世界卫生组织国际癌症研究机构评为2B类致癌物。甲基汞主要侵犯中枢神经系统,损害大脑的枕叶和小脑,可造成语言和记忆能力障碍等。甲基汞在人体内的主要排泄途径是胆汁和粪便,然而人体对其代谢缓慢,半衰期约为70d。

### 1.2 神经毒性机制

**1.2.1 与巯基膜蛋白结合,影响蛋白质功能** 甲基汞具有很强的亲巯基性,可以与含巯基的化合物结合成汞的硫醇盐复合物进入机体,也能够与机体内众多富含巯基的膜蛋白相结合影响蛋白功能,从而导致细胞损伤。体内某些重要的酶类,如ATP酶、细胞色素氧化酶和乳酸脱氢酶等都含有巯基,当甲基汞进入人体

后可与某些酶的巯基结合使其失去活性,影响酶的正常功能。Allen等<sup>[5]</sup>研究发现,甲基汞可诱导神经胶质细胞发生肿胀,是因为当甲基汞与富含巯基的生物膜结合后,会改变细胞膜的结构与功能,使其流动性降低,通透性增强。此外,Liu等<sup>[6]</sup>研究发现,线粒体可作为甲基汞毒性作用的靶向细胞器。因为甲基汞可以与线粒体膜上的巯基结合,改变线粒体的膜蛋白构象,导致线粒体的通透性增强,呼吸作用降低从而诱发细胞凋亡。

**1.2.2 与体内硒结合,导致线粒体功能障碍** 甲基汞还可以与体内的硒结合,从而改变甲基汞在体内的分布<sup>[7]</sup>。Cabezas-Sanchez等<sup>[8]</sup>研究发现,当斑马鱼同时暴露于硒和甲基汞时,甲基汞的生物累积明显降低。实验结果表明,在斑马鱼的器官或组织中甲基汞都呈时间依赖性累积,但在与硒共同作用后,其肌肉组织和胃肠中甲基汞累积量明显减少。Spiller等<sup>[9]</sup>研究表明,甲基汞在体内与硒结合的主要机制是甲基汞与硫氧还蛋白家族中的硒蛋白和谷胱甘肽(glutathione, GSH)-谷氧还蛋白家族中的硒位点相结合,从而导致线粒体功能障碍,细胞内钙离子稳态被破坏,对细胞内氧化还原系统也造成一定程度的损伤。

**1.2.3 产生氧自由基,造成脂质过氧化损伤** 甲基汞进入人体后,会诱导产生氧自由基,其中包括超氧阴离子自由基、羟自由基、脂氧自由基等<sup>[10]</sup>。氧自由基反应和脂质过氧化反应在机体的新陈代谢过程中起着重要的作用,正常情况下两者处于动态平衡状态。一旦这种动态平衡产生紊乱与失调,就会引起免疫功能降低和新陈代谢失常,形成氧自由基连锁反应,损害生物膜及其功能,造成一系列的机体损伤,这种反应称为脂质过氧化。脂质过氧化过程会产生自由基,自由基推动过氧化反应,这种反应也放大了氧自由基的作用。Nava等<sup>[11]</sup>在研究汞对肾脏的毒性作用时,发现肾脏内氧自由基明显增多,且抗氧化物质如GSH明显减少,因为汞结合了体内某些抗氧化物导致消除氧自由基的能力降低。

**1.2.4 增加细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度,使细胞内外Ca<sup>2+</sup>浓度失衡** Ca<sup>2+</sup>稳态对于细胞各项功能来说至关重要,Ca<sup>2+</sup>浓度失衡会激活大量细胞蛋白酶(如钙蛋白酶),从而引起神经元的凋亡<sup>[12]</sup>。调节细胞内外Ca<sup>2+</sup>浓度平衡的钙通道主要有三种,即电压门控的钙通道,受体门控的钙通道和钙库控制的钙通道。Ca<sup>2+</sup>通道可能是甲基汞发挥毒性作用的靶标,且甲基汞对电压门控的钙通道

的急慢性毒性作用已经在PC12细胞(一种鼠嗜铬细胞瘤,广泛作为神经元模型进行研究)中显示出来<sup>[13]</sup>。Yang等<sup>[14]</sup>研究发现,由于甲基汞对Ca<sup>2+</sup>-ATP酶(一种控制细胞内质网钙库的关键酶)有显著抑制作用,而且细胞接触甲基汞后产生的活性氧也会影响该酶的活性,因此甲基汞暴露于神经元细胞后,会导致细胞线粒体内Ca<sup>2+</sup>外流,并抑制线粒体对Ca<sup>2+</sup>的吸收,使细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度增加,钙蛋白酶活性增强,导致细胞内钙超载,从而导致线粒体内氧化磷酸化过程障碍,线粒体膜电位降低,以及胞浆内磷脂酶、蛋白酶等激活,并促进细胞的不可逆性损伤。

## 2 DHA对甲基汞暴露的神经保护机制

### 2.1 DHA

DHA的分子式为C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>,相对分子质量为328.48,俗称脑黄金,是一种n-3长链多不饱和脂肪酸,主要来源于深海鱼油和藻类。DHA主要存在于大脑,对神经系统起重要作用。人类内源性DHA含量极低,需要从食物补充,世界卫生组织推荐每日摄入200~500mg二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和DHA以预防某些慢性疾病。已有研究证明 $\alpha$ -亚麻酸向DHA的转化率小于0.05%<sup>[15]</sup>。DHA通过控制钙离子释放或摄入调节许多细胞功能,促进基因活化、神经递质释放、氧化应激或调节线粒体生物活性。DHA也可以修饰蛋白质和参与信号转导和蛋白质转运的细胞膜脂筏构成,有利于细胞信号转导。DHA是最重要的膜磷脂成分,在磷脂酰乙醇胺和磷脂酰丝氨酸中含量最多,影响神经递质通路、突触传递和信号转导。DHA某些代谢产物也是生物活性分子,可保护机体免受氧化损伤。DHA在神经发育等方面有极其重要的作用,主要途径和机制涉及细胞信号通路、神经突触及抗炎等。

### 2.2 神经保护机制

**2.2.1 降低细胞中活性氧含量,增强细胞抗氧化能力** 甲基汞会增加活性氧的形成,并因此促进细胞膜中的脂质过氧化,从而在大脑中引起自由基介导的过氧化作用<sup>[16]</sup>。而DHA可以显著降低由甲基汞引起细胞水平的活性氧增加,降低脂质中过氧化物的含量,从而增强细胞的抗氧化能力。其机制是通过提高细胞内GSH含量和增强谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)活性完成。GSH能帮助保持正常的免疫系统功能,并具有抗氧化作用、整合解毒作用,

从而增强细胞抗氧化能力。Eklöv等<sup>[17]</sup>研究表明,DHA/花生四烯酸值升高可防止脂质过氧化物的产生,提高细胞抗氧化能力,其机制是增加的DHA/花生四烯酸值可导致GPX活性增加。GPX是抗氧化酶系的重要成员,它通过催化GSH还原氢过氧化物,能有效地清除生物体内的自由基,从而保护细胞免受氧化损伤。因此,补充外源性DHA可提高细胞内GSH含量,增强GPX活性,提高细胞抗氧化能力,从而降低甲基汞暴露对细胞的氧化性损伤。

**2.2.2 降低细胞对甲基汞的吸收** DHA是天然存在的C链最长的多不饱和脂肪酸,而多不饱和脂肪酸是细胞膜中的重要成分,可以影响多种功能。DHA具有一定的灵活性和构象自由性,会导致某些组织结构重组<sup>[18]</sup>。Nøstbakken等<sup>[19]</sup>研究发现,DHA预处理可显著降低人胚肾细胞HEK293对甲基汞的吸收,其主要机制是DHA可以改变细胞膜流动性。因此,DHA可通过改变细胞膜的物理性质,从而降低细胞对甲基汞的吸收。

**2.2.3 降低细胞内Ca<sup>2+</sup>内流,缓解甲基汞导致的细胞内外Ca<sup>2+</sup>失衡** DHA是细胞内作用最强的钙离子浓度调节剂<sup>[20]</sup>,通过控制钙离子释放或摄入调节多种细胞功能,促进基因活化、神经递质释放、氧化应激或调节线粒体生物活性<sup>[21]</sup>。Dao等<sup>[22]</sup>研究表明甲基汞可使细胞内Ca<sup>2+</sup>水平明显升高,导致线粒体内Ca<sup>2+</sup>外流,从而使细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度增加,导致细胞内钙超载,而DHA可以有效降低细胞内Ca<sup>2+</sup>内流。在非兴奋性细胞中,Ca<sup>2+</sup>内流的一个主要途径是质膜中钙池操纵性钙内流(store-operated calcium entry, SOCE)通路。脂筏是质膜上富含胆固醇和鞘磷脂的微结构域。瞬时受体电势蛋白(transient receptor potential channel, TRPC)家族是钙池操纵性钙内流通路中的分子成分,而TRPC1是SOCE通路发挥作用所必需的<sup>[23]</sup>。Ye等<sup>[20]</sup>发现,DHA可以通过改变内皮细胞脂筏的脂肪酸组成,即通过取代内皮细胞脂筏中的TRPC1来改变脂筏的脂质成分,从而破坏质膜的完整性,抑制Ca<sup>2+</sup>内流。因此,DHA对于甲基汞导致的细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度增高,进而导致细胞凋亡具有一定保护作用。

**2.2.4 调节细胞骨架,缓解甲基汞导致的神经细胞损伤** 细胞骨架对于细胞的形态和功能具有重要意义,微管是细胞骨架的组成部分,也是甲基汞神经毒性的主要目标之一<sup>[24]</sup>。甲基汞通过阻碍微管的再聚合来抑制神经元生长和迁移过程,导致神经发育障碍。



而DHA对细胞骨架有调节作用,可以维持细胞结构。Jayashankar等<sup>[25]</sup>研究发现,DHA的预处理可改变细胞内与骨架相关基因的表达情况,说明DHA可能参与维持脑细胞结构基因的调节,从而缓解甲基汞暴露的神经毒性损伤。因此,DHA通过调节细胞骨架对甲基汞的细胞毒性发挥一定的保护作用。

### 3 小结与展望

DHA是人体生长发育所必需的多不饱和脂肪酸,目前多种证据证明DHA对甲基汞暴露产生的神经毒性具有保护作用,但尚未明确其作用机制,也缺乏相关的大规模临床研究。随着生物信息学、分子生物学、流行病学等的发展,未来应关注多不饱和脂肪酸对甲基汞的作用及其机制,从而为甲基汞神经毒性的预防提供更多依据。

### 参考文献

- [1] KRISHNA CHANDRAN A M, CHRISTINA H, DAS S, et al. Neuroprotective role of naringenin against methylmercury induced cognitive impairment and mitochondrial damage in a mouse model [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019, 71 : 103224.
- [2] 杨贤庆, 吕军伟, 林婉玲, 等. DHA功能特性以及抗氧化性研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2014, 35 (2) : 390-394.
- [3] OKEN E, WRIGHT RO, KLEINMAN KP, et al. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. cohort [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113 (10) : 1376-1380.
- [4] OKEN E, ØSTERDAL ML, GILLMAN MW, et al. Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood : a study from the Danish National Birth Cohort [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88 (3) : 789-796.
- [5] ALLEN JW, MUTKUS LA, ASCHNER M. Mercuric chloride, but not methylmercury, inhibits glutamine synthetase activity in primary cultures of cortical astrocytes [J]. *Brain Res*, 2001, 891 (1/2) : 148-157.
- [6] LIU W, YANG T, XU Z, et al. Methyl-mercury induces apoptosis through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial apoptosis pathways activation in rat cortical neurons [J]. *Free Radic Res*, 2019, 53 (1) : 26-44.
- [7] BRANCO V, GODINHO-SANTOS A, GONÇALVES J, et al. Mitochondrial thioredoxin reductase inhibition, selenium status, and Nrf-2 activation are determinant factors modulating the toxicity of mercury compounds [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 73 : 95-105.
- [8] CABEZAS-SANCHEZ P, RAINIERI S, CONLLEDO N, et al. Impact of selenium co-administration on methylmercury exposed eleutheroembryos and adult zebrafish (*Danio rerio*) : changes in bioaccumulation and gene expression [J]. *Chemosphere*, 2019, 236 : 124295.
- [9] SPILLER HA. Rethinking mercury : the role of selenium in the pathophysiology of mercury toxicity [J]. *Clin Toxicol*, 2018, 56 (5) : 313-326.
- [10] DOS SANTOS AA, FERRER B, GONÇALVES FM, et al. Oxidative stress in methylmercury-induced cell toxicity [J]. *Toxics*, 2018, 6 (3) : 47.
- [11] NAVA M, ROMERO F, QUIROZ Y, et al. Melatonin attenuates acute renal failure and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 279 (5) : F910-F918.
- [12] MONESTEROLO NE, AMAIDEN MR, CAMPETELLI AN, et al. Regulation of plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase activity by acetylated tubulin : influence of the lipid environment [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818 (3) : 601-608.
- [13] ANTUNES DOS SANTOS A, APPEL HORT M, CULBRETH M, et al. Methylmercury and brain development : a review of recent literature [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2016, 38 : 99-107.
- [14] YANG T, XU Z, LIU W, et al. Protective effects of Alpha-lipoic acid on MeHg-induced oxidative damage and intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  dyshomeostasis in primary cultured neurons [J]. *Free Radic Res*, 2016, 50 (5) : 542-556.
- [15] BURDGE GC, FINNEGAN YE, MINIHANE AM, et al. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [ $^{13}\text{C}$ ]  $\alpha$ -linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards  $\beta$ -oxidation in older men [J]. *Br J Nutr*, 2003, 90 (2) : 311-321.
- [16] KAUR P, HEGGLAND I, ASCHNER M, et al. Docosahexaenoic acid may act as a neuroprotector for methylmercury-induced neurotoxicity in primary neural cell cultures [J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29 (6) : 978-987.
- [17] EKLÖW L, MOLDÉUS P, ORRENIUS S. Oxidation of glutathione during hydroperoxide metabolism. A study using isolated hepatocytes and the glutathione reductase inhibitor 1, 3-bis

- (2-chloroethyl) -1-nitrosourea [J] . Eur J Biochem, 1984, 138 (3) : 459-463.
- [18] GORJÃO R, AZEVEDO-MARTINS AK, RODRIGUES HG, et al. Comparative effects of DHA and EPA on cell function [J] . Pharmacol Ther, 2009, 122 (1) : 56-64.
- [19] NØSTBAKKEN OJ, BREDAL IL, OLSVIK PA, et al. Effect of marine omega 3 fatty acids on methylmercury-induced toxicity in fish and mammalian cells *in vitro* [J] . J Biomed Biotechnol, 2012, 2012 : 417652.
- [20] YE S, TAN L, MA J, et al. Polyunsaturated docosahexaenoic acid suppresses oxidative stress induced endothelial cell calcium influx by altering lipid composition in membrane caveolar rafts [J] . Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2010, 83 (1) : 37-43.
- [21] BAUER I, CREWETHER S, PIPINGAS A, et al. Does omega-3 fatty acid supplementation enhance neural efficiency? A review of the literature [J] . Hum Psychopharmacol, 2014, 29 (1) : 8-18.
- [22] DAO CV, SHIRAIISHI M, MIYAMOTO A. The MARCKS protein amount is differently regulated by calpain during toxic effects of methylmercury between SH-SY5Y and EA.hy926 cells [J] . J Vet Med Sci, 2017, 79 (12) : 1931-1938.
- [23] ANTONIOTTI S, LOVISOLO D, PLA AF, et al. Expression and functional role of bTRPC1 channels in native endothelial cells [J] . FEBS Lett, 2002, 510 (3) : 189-195.
- [24] ASCHNER M, SYVERSEN T. Methylmercury : recent advances in the understanding of its neurotoxicity [J] . Ther Drug Monit, 2005, 27 (3) : 278-283.
- [25] JAYASHANKAR S, GLOVER CN, FOLVEN K, et al. Cerebral gene expression and neurobehavioural responses in mice pups exposed to methylmercury and docosahexaenoic acid through the maternal diet [J] . Environ Toxicol Pharmacol, 2012, 33 (1) : 26-38.
- (英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：韩凤婵)

## (上接第 186 页)

- incidence of younger patients with colorectal cancer : questions about screening, biology, and treatment [J] . Curr Treat Options Oncol, 2017, 18 (4) : 23.
- [56] PATEL SG, AHNEN DJ. Colorectal cancer in the young [J] . Curr Gastroenterol Rep, 2018, 20 (4) : 15.
- [57] ROGLER G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer [J] . Cancer Lett, 2014, 345 (2) : 235-241.
- [58] AXELRAD JE, LICHTIGER S, YAJNIK V. Inflammatory bowel disease and cancer : The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment [J] . World J Gastroenterol, 2016, 22 (20) : 4794-4801.
- [59] GUPTA B, DAS P, GHOSH S, et al. Identification of high-risk aberrant crypt foci and mucin-depleted foci in the human colon with study of colon cancer stem cell markers [J] . Clin Colorectal Cancer, 2017, 16 (3) : 204-213.
- [60] URRUTIA-ORTEGA IM, GARDUÑO-BALDERAS LG, DELGADO-BUENROSTRO NL, et al. Food-grade titanium dioxide exposure exacerbates tumor formation in colitis associated cancer model [J] . Food Chem Toxicol, 2016, 93 : 20-31.
- [61] RAHMANI KUKIA N, RASMI Y, ABBASI A, et al. Bio-effects of TiO<sub>2</sub> nanoparticles on human colorectal cancer and umbilical vein endothelial cell lines [J] . Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19 (10) : 2821-2829.
- (英文编辑：汪源；编辑：韩凤婵；校对：葛宏妍)