

mTOR 相关信号通路在肾细胞癌中的研究进展

刘晓琪 张慧娟 白红松 邱田 郑闪 毕新刚

摘要 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,已有研究表明 mTOR 相关信号通路与肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)发展密切相关。本文就该信号通路在 RCC 细胞系和肿瘤组织中的表达及其临床意义进行系统回顾和梳理,发现 mTOR、S6K/p70S6K 和 4E - BP1 磷酸化活化可引起 RCC 细胞系的增殖和侵袭迁移能力增强,并增强上皮 - 间质转化过程,使得 RCC 细胞系转移能力增强。mTOR 相关信号通路的基因突变引起的 mTORC1 活性增高的 RCC 有着特定的组织形态学及临床预后特征,并对 mTOR 抑制剂治疗有良好的治疗反应,有望成为独特的新的 RCC 病理亚型。通过检测 mTOR 和(或)磷酸化 mTOR(p - mTOR)的表达水平,有可能用于预测预后及新的靶向治疗药物开发。mTOR 通路多靶点抑制剂联合靶向治疗以及 mTOR 抑制剂联合免疫治疗值得进一步研究。

关键词 mTOR 肾肿瘤 细胞系 预后 靶向治疗

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.032

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。mTOR 相关信号通路在细胞的生长增殖过程中通过影响细胞分化和细胞周期,在细胞内起着生长和分化中心调控者的作用^[1]。近年来研究表明, mTOR 相关信号通路在肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)发展中起到重要作用,且已成为进展期 RCC 的靶向治疗的可选方案。本文就 mTOR 相关信号通路在 RCC 中的研究及应用现状进行系统梳理,并展望其在 RCC 中的应用前景。

mTOR 相关信号转导通路包括上游信号分子、mTOR 复合体(mTOR complex, mTORC)和下游信号蛋白 3 个组成部分。通路中最为重要的是 mTOR 复合体 1(mTORC1),是目前研究关注的重点。上游的信号分子 PI₃K 和 Akt 可以正向调节 mTORC1 的活性,而 TSC1 和 TSC2 则可以负向调节 mTORC1 的活性。mTORC1 主要通过磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶(ribosomal protein S6 kinase, S6K/p70S6K)和真核细胞起始因子 4E - 结合蛋白 1(eukaryotic initiation fac-

tor 4E - binding protein 1, 4E - BP1)等发挥促进细胞生长和增殖等作用,近年来也有关于 mTORC1 通过 HIF 影响血管生长的报道。mTORC2 可通过活化 Akt 来增强 mTORC1 的活性,此外还可以通过 SGK 调节细胞代谢^[2,3]。

mTOR 信号通路在 RCC 研究包括细胞系及肿瘤组织两部分,旨在探讨 mTOR 信号通路在 RCC 发生、发展中的作用机制及其临床意义。mTOR 及其下游 S6K/p70S6K 和 4EBP1 是最为常见的研究对象。

一、mTOR 信号通路在 RCC 细胞系中的研究

CC 细胞系为对象的研究发现,PI₃K/Akt/mTOR 通路的活化将引起 RCC 细胞系的增殖和侵袭迁移能力增强,并可以增强上皮 - 间质转化过程;而这一通路的抑制则可出现细胞增殖能力的减弱等。上述过程的发生、发展最为关键的蛋白是 mTOR,其次是下游的 S6K/p70S6K 和 4E - BP1,再次是上游的 PI₃K 和 Akt,磷酸化是最主要的活化形式,也有蛋白表达水平的改变。而一些小分子、miR(miR - 144, miR - 182)以及蛋白主要通过影响这一通路中 mTOR 蛋白的活性来发挥作用,也有一些可作用于 PI₃K/Akt/mTOR 通路中的两个或以上相关蛋白,如 Akt 和 mTOR,再如 PI₃K 和 mTOR 等来发挥作用^[4-8]。从上述研究结果来看,除了 mTOR 以外, Akt、S6K/p70S6K 及 4E - BP1 均有可能成为 RCC 潜在的新的靶向治疗靶点,同时双靶向联合治疗也有其存在的实验基础。另外 PI₃K/Akt/mTOR 可能成为 TFE3 转位性肾细胞癌的治疗靶点。

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016 - 12M - 1 - 001, 2016 - 12M - 2 - 005)

作者单位:100021 国家癌症中心、国家肿瘤临床医学研究中心、中国医学科学院/北京协和医学院肿瘤医院病理科(刘晓琪、张慧娟、邱田、郑闪),泌尿外科(白红松、毕新刚);100122 北京,恒兴肿瘤医院泌尿外科(白红松)

通讯作者:邱田,电子邮箱:qiutian1228@126.com;郑闪,电子邮箱:zhengshan@cicams.ac.cn;毕新刚,电子邮箱:bixingang@cicams.ac.cn

二、mTOR 信号通路在 RCC 肿瘤组织中的研究

mTOR 信号通路与细胞生长和分化相关,因此它是肿瘤发生、发展中最为常见的信号通路之一。从临床应用而言,mTOR 信号通路的相关蛋白有可能成为肿瘤预测预后的标志蛋白,部分蛋白还可能成为靶向治疗的新靶点应用于临床。近年来,已有文献表明,mTOR 蛋白改变的 RCC 还可能存在着特定的病理学改变。

1. mTOR 蛋白改变相关的组织病理学特征:最早在 1954 年,在 TSC2 基因胚系突变的 Eker 鼠体内出现常染色体显性遗传 RCC。而后,从 1980 年起,陆续出现关于结节性硬化相关性 RCC 临床、病理特征及分子改变的报道。TSC 基因是 mTOR 信号通路的上游蛋白,这一现象提示 mTOR 信号通路的核心蛋白也可能会有特征性的病理改变。近年来的研究也部分证实了这种推测。

2016 年,Chen 等^[9]对 62 例呈高级别原发性未分类 RCC 进行分子检测。他们利用了二代测序、SNP 芯片、RNA 测序、免疫组织化学、荧光原位杂交及体外实验等多种检测手段,分别从 DNA、RNA、蛋白及细胞 4 个水平进行多维度分析,结果发现 mTOR 基因突变率为 8% (5/62),16 例未分类 RCC 的肿瘤组织出现单独的 mTOR (5 例)、TSC1 (4 例)、TSC2 (3 例) 或 PTEN (4 例) 基因突变,其中 13 例出现 mTORC1 活性增高,表现为磷酸化的 4E - BP1 水平增高。此类肿瘤预后良好,对 mTOR 抑制剂治疗有效。而后,同一研究组的 Voss 等对于上述 7 例表现为高 mTORC1 活性的未分类 RCC 进行了临床病理特征的总结,结果发现该肿瘤大体与嫌色细胞癌有一定的相似性,呈边界清楚,灰黄至灰褐色均质实性肿物,有时可见肿瘤内中 - 大管径的钙化血管;镜下与嗜酸细胞瘤有一定相似,可见水肿间质下的低细胞量的肿瘤组织,呈巢状排列,突出的嗜酸性胞质,可有胞质空泡化,以至于细胞核偏位,但未见核周空晕,细胞核规则,可见明显突出的核仁。肿瘤内未见明显坏死、核分裂像,未见肿瘤间质中泡沫样组织细胞或淋巴细胞浸润^[10]。由此可以得出结论,在未分类 RCC 中存在着一些有特定组织形态学及分子改变的 RCC,尽管形态与既往肾脏肿瘤有一定相似,但也存在明显区别,不能归入现行任何一种肿瘤,鉴于有自身独有的特征,随着对此类肿瘤认识和研究的不断深入,在新一版 WHO 分类中,它们有可能成为独立的病理类型。

2. mTOR 信号通路蛋白与 RCC 治疗及预后的相关性:mTOR 信号通路在肾脏肿瘤中的研究主要集中在转移性 RCC,研究报道最多的是 mTOR 蛋白,部分研究则以 PI₃K/Akt/mTOR 通路中的基因为研究对象,并关注蛋白的功能状态(磷酸化/非磷酸化)^[6,7,11-15]。研究结果分为以下 3 部分:(1)关于 miR 小分子的作用机制,如 miR - 144 ($r = -0.769$; $P < 0.000$) 和 miR - 182 可以造成 mTOR 表达下降从而发挥抗肿瘤的作用,说明上述小分子可能成为新的 mTOR 抑制剂用于临床治疗^[6,7]。(2)mTOR 与 p - mTOR 的蛋白表达及其意义,原发灶与正常肾组织间 p - mTOR 表达下降,而转移灶较原发灶 p - mTOR 表达上升 ($P < 0.05$),且肿瘤组织内超过平均水平的 p - mTOR/mTOR 与临床分期及肉瘤样分化相关 ($P < 0.05$)。(3)p - mTOR 高表达与总生存 ($P = 0.0046$) 及肿瘤特异性生存 ($P = 0.067$) 相关。

3. mTOR 信号通路靶向治疗:mTOR 抑制剂的靶向药物主要包括依维莫司、替西罗莫司及西罗莫司等。依维莫司作用于 mTORC1,而替西罗莫司和西罗莫司均作用于 mTOR,最终抑制细胞生长。此类临床试验主要有如下特征:(1)多为国际多中心研究,研究对象为转移性 RCC,研究对象为一线 TKI 治疗失败后行二线治疗的转移性 RCC,也有少数 mTOR 抑制剂治疗转移性 RCC 一线治疗的研究。(2)以 II 期和 III 期临床研究为主,虽然样本数量不一,分组依据不同,但观察的主要终点多为无进展生存。(3)研究主要集中在依维莫司,单药或联合用药。单药剂量为 5 ~ 10mg/d,口服。联合用药剂量为 5mg/d,口服。与安慰剂比较,应用依维莫司组中位无进展生存期为 5.5 个月 (95% CI:4.6 ~ 5.8),明显优于安慰剂组的 1.9 个月 (95% CI:1.8 ~ 2.2) ($HR = 0.32$, 95% CI:0.25 ~ 0.41, $P < 0.001$)。此外,乐伐替尼联合依维莫司组无进展生存期为 14.6 个月 (95% CI:5.9 ~ 20.1),明显优于依维莫司组的 5.5 个月 (95% CI:3.5 ~ 7.1) ($HR = 0.51$, 95% CI:0.30 ~ 0.88, $P = 0.024$)^[16-21]。

Guo 等^[20]开展的对 64 例 VEGFR - TKI 治疗失败的转移性肾透明细胞癌病例应用依维莫司进行治疗,结果发现该组病例中位无进展生存期为 6.9 个月 (95% CI:3.7 ~ 12.5),部分缓解率为 5%,为我国在依维莫司二线治疗转移性 RCC 提供了一些临床实验依据。对于未经治疗的高危转移性 RCC,ARCC 研究显示,与干扰素 α 比较,替西罗莫司改善了高危转移性 RCC 的总生存,其后的回顾性分层分析显示,对于

非透明细胞 RCC, 替西莫罗司治疗的总生存率优于干扰素 α ^[22,23]。

目前, 替西莫罗司用于高危转移性或复发性肾细胞癌的一线和后线治疗以及转移性或复发性非透明细胞肾癌的系统治疗。依维莫司单药或乐伐替尼联合依维莫司用于高危转移性肾透明细胞癌的后线治疗, 以及转移性或复发性非透明细胞肾癌的系统治疗。

RCC 两大类主要的分子靶向药物主要作用于 VEGF 以及 mTOR 通路; 序贯及联合靶向治疗已成为转移性 RCC 可供选择的治疗方案, 联合用药时需充分重视药物的不良反应, 以保证治疗的持续性^[24]。而对于 mTOR 通路多靶点抑制剂联合靶向治疗可能会因为药物的毒性不良反应而限制其进一步应用^[25]。随着免疫治疗的兴起, 在转移性 RCC 的治疗中, 免疫治疗已出现与靶向治疗共同发展的趋势, VEGF 靶向治疗与免疫治疗的联合应用已显示出生存优势, 而联合使用 mTOR 抑制剂可以缓解免疫检查点抑制剂治疗的不良反应^[26,27]。

三、展望

综上所述, mTOR 通路与 RCC 发展相关, 主要通过 mTOR 以及 S6K/p70S6K 和 4E - BP1 磷酸化活化而起作用。在现行标准归入未分类的 RCC 中, 部分肿瘤存在 mTOR 相关信号通路的基因突变, 以及特定的组织形态学及临床预后特征, 对 mTOR 抑制剂治疗反应良好, 有望成为新的 RCC 病理亚型。临床应用方面, mTOR 和(或) p - mTOR 最值得关注, 两者的表达水平及比例可能与临床病理特征相关, 并有可能用于预测预后及新的靶向治疗药物开发。尽管以 VEGF 结合 mTOR 通路的序贯及联合靶向治疗已成为转移性 RCC 的治疗方案, mTOR 通路多靶点抑制剂联合靶向治疗以及 mTOR 抑制剂联合免疫治疗值得开展深入研究。

参考文献

- 1 Chen J, Long F. mTOR signaling in skeletal development and disease [J]. *Bone Res*, 2018, 6: 1
- 2 Walker NM, Belloli EA, Stuckey L, et al. Mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) and mTORC2 as key signaling intermediates in mesenchymal cell activation [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(12): 6262 - 6271
- 3 White NM, Masui O, Newsted D, et al. Galectin - 1 has potential prognostic significance and is implicated in clear cell renal cell carcinoma progression through the HIF/mTOR signaling axis [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(5): 1250 - 1259
- 4 Damayanti NP, Budka JA, Khella HWZ, et al. Therapeutic targeting of TFE3/IRS - 1/PI₃K/mTOR axis in translocation renal cell carcinoma

- ma [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5977 - 5989
- 5 He D, Sun X, Yang H, et al. TOFA induces cell cycle arrest and apoptosis in ACHN and 786 - O cells through inhibiting PI₃K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Cancer*, 2018, 9(15): 2734 - 2742
- 6 Xiang C, Cui SP, Ke Y. MiR - 144 inhibits cell proliferation of renal cell carcinoma by targeting MTOR [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2016, 36(2): 186 - 192
- 7 Fu JH, Yang S, Nan CJ, et al. MiR - 182 affects renal cancer cell proliferation, apoptosis, and invasion by regulating PI₃K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 351 - 357
- 8 Chen H, Zhu D, Zheng Z, et al. CEP55 promotes epithelial - mesenchymal transition in renal cell carcinoma through PI₃K/Akt/mTOR pathway [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(7): 939 - 949
- 9 Chen YB, Xu J, Skanderup AJ, et al. Molecular analysis of aggressive renal cell carcinoma with unclassified histology reveals distinct subsets [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13131
- 10 Chen YB, Mirsadraei L, Jayakumaran G, et al. Somatic mutations of TSC2 or MTOR characterize a morphologically distinct subset of sporadic renal cell carcinoma with eosinophilic and vacuolated cytoplasm [J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(1): 121 - 131
- 11 Lontos M, Trigka EA, Korkolopoulou P, et al. Expression and prognostic significance of VEGF and mTOR pathway proteins in metastatic renal cell carcinoma patients; a prognostic immunohistochemical profile for kidney cancer patients [J]. *World J Urol*, 2017, 35(3): 411 - 419
- 12 Rausch S, Schollenberger D, Hennenlotter J, et al. mTOR and mTOR phosphorylation status in primary and metastatic renal cell carcinoma tissue; differential expression and clinical relevance [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(1): 153 - 163
- 13 Nishikawa M, Miyake H, Harada K, et al. Expression of molecular markers associated with the mammalian target of rapamycin pathway in nonmetastatic renal cell carcinoma; effect on prognostic outcomes following radical nephrectomy [J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(1): 49 e15 - 21
- 14 Maroto P, Anguera G, Roldan - Romero JM, et al. Biallelic TSC2 mutations in a patient with chromophobe renal cell carcinoma showing extraordinary response to temsirolimus [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(4): 352 - 358
- 15 Gao X, Jegede O, Gray C, et al. Comprehensive genomic profiling of metastatic tumors in a phase 2 biomarker study of everolimus in advanced renal cell carcinoma [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2018, 16(5): 341 - 348
- 16 Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second - line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8): 760 - 767
- 17 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors [J]. *Cancer*, 2010, 116(18): 4256 - 4265
- 18 Escudier B, Molinier V, Bracarda S, et al. Open - label phase 2 trial of first - line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma; RAPTOR final analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 69: 226 - 235
- 19 Patel SB, Stenehjem DD, Gill DM, et al. Everolimus versus temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma after progression with previous systemic therapies [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2016, 14(2):

153 - 159

- 20 Guo J, Huang YR, Zhang X, *et al.* Safety and efficacy of everolimus in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma resistant to vascular endothelial growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor therapy: an open - label phase 1b study[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 136
- 21 Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, *et al.* Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma_ a randomised, phase 2, open - label, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 1473 - 1482
- 22 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, *et al.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal - cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2271 - 2281
- 23 Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, *et al.* Effect of temsirolimus versus interferon - alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies[J]. *Med Oncol*, 2009, 26(2): 202 - 209
- 24 Li J, Kluger H, Devine L, *et al.* Phase I study of safety and tolerability of sunitinib in combination with sirolimus in patients with refractory solid malignancies and determination of VEGF (VEGF - A) and soluble VEGF - R2 (sVEGFR2) in plasma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(6): 1193 - 1200
- 25 Carlo MI, Molina AM, Lakhman Y, *et al.* A phase Ib study of BEZ235, a dual inhibitor of phosphatidylinositol 3 - kinase (PI₃K) and mammalian target of rapamycin (mTOR), in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Oncologist*, 2016, 21(7): 787 - 788
- 26 Xu W, Atkins MB, McDermott DF. Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2020, 17(3): 137 - 150
- 27 Esfahani K, Al - Aubodah TA, Thebault P, *et al.* Targeting the mTOR pathway uncouples the efficacy and toxicity of PD - 1 blockade in renal transplantation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4712
(收稿日期: 2020 - 06 - 27)
(修回日期: 2020 - 06 - 30)
- (上接第 131 页)
- 7 Russo F, Chimienti G, Clemente C, *et al.* Adipokine profile in celiac patients: differences in comparison with patients suffering from diarrhea - predominant IBS and healthy subjects[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(12): 1377 - 1385
- 8 Semnani S, Roshandel G, Keshkar A, *et al.* Serum leptin levels and irritable bowel syndrome: a new hypothesis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(9): 826 - 830
- 9 Liu DR, Xu XJ, Yao SK. Increased intestinal mucosal leptin levels in patients with diarrhea - predominant irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 46 - 57
- 10 Piche T, Huet PM, Gelsi E, *et al.* Fatigue in irritable bowel syndrome: characterization and putative role of leptin[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 19(3): 237 - 243
- 11 Chen FX, Yu YB, Yuan XM, *et al.* Brain - derived neurotrophic factor enhances the contraction of intestinal muscle strips induced by SP and CGRP in mice[J]. *Regul Pept*, 2012, 178(1 - 3): 86 - 94
- 12 Quan X, Luo H, Fan H, *et al.* Brain - derived neurotrophic factor contributes to colonic hypermotility in a chronic stress rat model[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(8): 2316 - 2326
- 13 Chen F, Yu Y, Wang P, *et al.* Brain - derived neurotrophic factor accelerates gut motility in slow - transit constipation[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 212(3): 226 - 238
- 14 Dong Y, Berens S, Eich W, *et al.* Is body mass index associated with symptom severity and health - related quality of life in irritable bowel syndrome? A cross - sectional study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(10): e019453
- 15 Lee CG, Lee JK, Kang YS, *et al.* Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(2): 310 - 319
- 16 Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno - Aliaga MJ, *et al.* Leptin resistance and diet - induced obesity: central and peripheral actions of leptin [J]. *Metabolism*, 2015, 64(1): 35 - 46
- 17 Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity[J]. *Physiol Behav*, 2006, 88(3): 249 - 256
- 18 Tramullas M, Finger BC, Dinan TG, *et al.* Obesity takes its toll on visceral pain: high - fat diet induces toll - like receptor 4 - dependent visceral hypersensitivity[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155367
- 19 Yu YB, Zuo XL, Zhao QJ, *et al.* Brain - derived neurotrophic factor contributes to abdominal pain in irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2012, 61(5): 685 - 694
- 20 Zhou Y, Yu X, Chen H, *et al.* Leptin deficiency shifts mast cells toward anti - inflammatory actions and protects mice from obesity and diabetes by polarizing M2 macrophages[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(6): 1045 - 1058
- 21 Vazquez - Frias R, Gutierrez - Reyes G, Urban - Reyes M, *et al.* Proinflammatory and anti - inflammatory cytokine profile in pediatric patients with irritable bowel syndrome[J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2015, 80(1): 6 - 12
- 22 魏薇, 费贵军. 焦虑抑郁状态在肠易激综合征发病机制中的作用[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(1): 77 - 80
- 23 Sitaraman S, Liu X, Charrier L, *et al.* Colonic leptin: source of a novel proinflammatory cytokine involved in IBD[J]. *FASEB J*, 2004, 18(6): 696 - 698
- 24 Steinkamp M, Schulte N, Spaniol U, *et al.* Brain derived neurotrophic factor inhibits apoptosis in enteric glia during gut inflammation [J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(4): Br117 - 122
- 25 董渊, 曲美布汀联合氟哌噻吨美利曲辛治疗伴有焦虑抑郁状态肠易激综合征患者的效果评估[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(15): 20 - 22
- 26 Elsenbruch S, Rosenberger C, Enck P, *et al.* Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study[J]. *Gut*, 2010, 59(4): 489 - 495
- 27 王嫩妮, 崔东红. 抑郁症与肥胖共病的研究进展[J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26(2): 134 - 135
- 28 汪卫华, 刘丽, 李光耀, 等. 抑郁症患者血清瘦素和脑源性神经营养因子与疗效的相关性[J]. *临床精神医学杂志*, 2015, 25(5): 332 - 334
- 29 赵宏宇, 陈飞雪, 曹静, 等. 脑组织海马区脑源性神经营养因子在焦虑调节内脏高敏感中的作用[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2014, 52(3): 33 - 36
(收稿日期: 2020 - 07 - 04)
(修回日期: 2020 - 07 - 22)