

作用机制[D].保定:河北农业大学,2014.

[13] Sangai NP, Verma RJ. Quercetin ameliorates bisphenol A-induced toxicity in mice[J]. *Acta Pol Pharm*, 2012, 69(3):557-563.

[14] Sangai NP, Verma JR. Quercetin alleviates bisphenol A-induced changes in nucleic acid and protein contents in mice[J]. *Acta Pol Pharm*, 2011, 68(6):867-873.

[15] Sangai NP, Verma RJ, Trivedi MH. Testing the efficacy of quercetin in mitigating bisphenol A toxicity in liver and kidney of mice[J]. *Toxicol Ind Health*, 2014, 30(7):581-597.

[16] Siddiqi NJ, Zargar S. Effect of quercetin on Cadmium fluoride-induced alterations in hydroxyproline/collagen content in mice liver[J]. *Connect Tissue Res*, 2014, 55(3):234-238.

[17] Zargar S, Siddiqi NJ, Al Daihan SK, et al. Protective effects of quercetin on Cadmium fluoride induced oxidative stress at different intervals of time in mouse liver[J]. *Acta Biochim Pol*, 2015, 62(2):207-213.

[18] Wang L, Lin SQ, He YL, et al. Protective effects of quercetin on cadmium-induced cytotoxicity in primary cultures of rat proximal tubular cells[J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26(4):258-267.

[19] Singh P, Pandey KB, Rizvi SI. Curcumin: the yellow molecule with pleiotropic biological effects[J]. *Lett Drug Des Discov*, 2016, 13(2):170-177.

[20] Oguzturk H, Ciftci O, Aydin M, et al. Ameliorative effects of curcumin against acute Cadmium toxicity on male reproductive system in rats[J]. *Andrologia*, 2012, 44(4):243-249.

[21] Preeti S, Priya M, Vandana S, et al. Protective effects of curcumin on Cadmium chloride induced colon toxicity in Swiss albino mice[J]. *J Cell Mol Biol*, 2011, 9(1):31-36.

[22] 黎珊珊, 徐兆发. 姜黄素激活 Nrf2-ARE 通路抑制镉肾毒性的研究进展[J]. *环境与健康杂志*, 2014, 31(1):91-93.

[23] Osman C. Curcumin prevents toxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD) on humoral immunity in rats[J]. *Food and Agricultural Immunology*, 2011, 22(1):31-38.

[24] Wang J, Dong S. ICAM-1 and IL-8 are expressed by DEHP and suppressed by curcumin through ERK and p38

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.22.040

MAPK in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Inflammation*, 2012, 35(3):859-870.

[25] Glombik K, Basta-Kaim A, Sikora-Polaczek M, et al. Curcumin influences semen quality parameters and reverses the di(2-ethylhexyl) phthalate(DEHP)-induced testicular damage in mice[J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(5):782-787.

[26] Abd El-Fattah AA, Fahim AT, Sadik NA, et al. Resveratrol and curcumin ameliorate di-(2-ethylhexyl) phthalate induced testicular injury in rats[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2016, 225:45-54.

[27] Tsai CF, Hsieh TH, Lee JN, et al. Curcumin suppresses Phthalate-Induced metastasis and the proportion of cancer stem cell(CSC)-like cells via the inhibition of AhR/ERK/SK1 signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(48):10388-10398.

[28] Tiwari SK, Agarwal S, Tripathi A, et al. Bisphenol-A Mediated Inhibition of Hippocampal Neurogenesis Attenuated by Curcumin via Canonical Wnt Pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5):3010-3029.

[29] Li X, Xie W, Xie C, et al. Curcumin modulates miR-19/PTEN/AKT/p53 axis to suppress bisphenol A-induced MCF-7 breast cancer cell proliferation[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(10):1553-1560.

[30] Fouad AA, Jresat I. Captopril and telmisartan treatments attenuate cadmium-induced testicular toxicity in rats[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2013, 27(2):152-160.

[31] 任香梅. 硒对镉致雄性小鼠生殖毒性的保护作用及其机理的研究[D]. 南京:南京医科大学,2012.

[32] Zhao W, Liu W, Chen X, et al. Four endoplasmic reticulum resident selenoproteins May be related to the protection of Selenium against Cadmium toxicity in chicken lymphocytes[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 161(3):328-333.

[33] Han Z, Lv C, Li H. Effects of Bis(2-ethylhexyl) Phthalate on Sex Hormones of Common Carp(Cyprinus carpio) and the Protection of Zinc[J]. *Synthesis and Reactivity in Inorganic Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry*, 2009, 39(2):100-105.

(收稿日期:2017-02-21 修回日期:2017-04-09)

脱氧胆酸在大肠癌形成过程中的作用

李 雪 综述, 南 琼[△] 审校

(昆明医科大学附属医院消化内科, 昆明 650032)

[关键词] 脱氧胆酸; 大肠肿瘤; 发生机制; 饮食因素

[中图法分类号] R735.3+4 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)22-3141-04

胆汁酸中的脱氧胆酸是一种肿瘤刺激因子, 在大肠癌的发展过程中起着重要的作用。大肠癌的形成是一个多阶段的过

程, 脱氧胆酸可以通过多种机制诱导大肠癌的发生, 同时可以通过合理的饮食降低脱氧胆酸的浓度以预防大肠癌的发生。

大肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一,在西方国家其发病率居恶性肿瘤的第 2~3 位。近年来,随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,大肠癌的发病率也日益增加,在我国其发病率已经跃居恶性肿瘤的第 3~5 位^[1]。大肠癌的形成是一个多阶段的过程,从腺瘤形成和发展到上皮不典型增生逐渐加重,最后进展为恶性肿瘤,这个过程被称为腺瘤-癌序列^[2]。胆汁酸分为初级胆汁酸和次级胆汁酸。初级胆汁酸,是肝脏中胆固醇合成的,包括胆酸和鹅脱氧胆酸。初级胆汁酸被分泌到十二指肠,促进脂肪的消化和吸收,大部分初级胆汁酸在回肠末端重吸收,然后通过门静脉运输回肝脏,少量未吸收的初级胆汁酸进入大肠,在肠道厌氧菌作用下转化成次级胆汁酸,次级胆汁酸包括脱氧胆酸和石胆酸^[3]。次级胆汁酸中的脱氧胆酸与大肠癌的发生密切相关,以下将对脱氧胆酸在大肠癌形成过程中的作用作一简要综述。

1 脱氧胆酸诱导大肠癌发生的证据

脱氧胆酸诱导大肠癌发生的证据在流行病学、动物实验研究和细胞实验研究中都得到了证明。(1)Bernstein 等^[4]通过动物实验研究表明,喂食脱氧胆酸的小组与对照组相比粪便中的脱氧胆酸水平明显升高,并且大肠癌的发生率也明显增加,表明脱氧胆酸可以诱导大肠癌的发生。(2)Kawano 等^[5]通过流行病学研究证明肿瘤组患者粪便脱氧胆酸水平明显高于对照组,并且在肿瘤组中,脱氧胆酸水平高的一个组比脱氧胆酸水平低的一个组大肠癌的复发风险高,这表明高浓度脱氧胆酸可促进大肠肿瘤发生与发展。(3)Pai 等^[6]通过细胞实验研究表明,脱氧胆酸通过激活信号转导通路促进大肠癌上皮细胞的侵袭和生长。

2 脱氧胆酸诱导大肠癌的发生机制

2.1 脱氧胆酸通过表皮生长因子受体(EGFR)-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 Wnt/ β -catenin 信号通路的致癌作用 EGFR-MAPK 信号通路已被证实在大肠癌的发生、发展过程中起作用。脱氧胆酸诱导的 EGFR-MAPK 信号通路机制如下:(1)通过激活 MAPK 信号通路导致原癌基因激活蛋白-1(AP-1)活化和抑癌基因 p53 的抑制^[7];(2)通过 MUC2(结肠癌中异常表达的一种黏蛋白)激活细胞外信号调节激酶(EPK)信号通路^[8]。Wnt/ β -catenin 信号通路的突变多数情况下能引发大肠癌。CBP 和 p300 介导 Wnt 信号通路靶基因表达的改变,使 β -catenin 的核转位影响 Wnt 信号通路的几个关键表达模式的下游靶点,包括 survivin、Cyclin D1 和 c-myc 靶点^[9]。此外,脱氧胆酸可以诱导 Wnt/ β -catenin 信号转导通路中的环氧化酶-2(COX-2)的表达和前列腺素 E2(PGE2)的合成^[10]。其作用机制有两种:(1)通过蛋白激酶-C(PKC)依赖机制诱导 COX-2 的表达和 PGE2 的合成。PGE2 通过 EP2 激活 GS 轴蛋白 β -catenin 信号转导通路,诱导 Bcl-2 蛋白抑制细胞凋亡^[11]。(2)通过 AP-1 基因诱导 COX-2 的表达。AP-1 基因是一种原癌基因,脱氧胆酸通过增加 AP-1 复合物 C-JUN 蛋白的磷酸化,从而抑制 PKC 途径的激活。此外,AP-1 的转录因子复合物,通过 CAMP 作用激活 COX-2 启动子,诱导 COX-2 的表达^[12]。Wnt2 在结肠癌细胞中高度表达,它能增强 Wnt/ β -catenin 信号转导通路靶基因的表达;更重要的是,耗减或消除大肠癌内表达的 Wnt2 不仅能减少 Wnt/ β -catenin 靶基因的表达,并且能够抑制大肠癌细胞增殖^[13]。

2.2 脱氧胆酸导致基因组的不稳定 脱氧胆酸诱导的基因组不稳定性有多种机制,包括 DNA 的氧化损伤,线粒体及内质网的损伤,微核率和染色体非整倍体突变^[14]。其机制如下:

(1)脱氧胆酸诱导 DNA 的氧化损伤,是在长期的高浓度脱氧胆酸的作用下使细胞硝基化和氧化,而使细胞凋亡或发生 DNA 损伤,DNA 损伤的细胞继续在长期高浓度脱氧胆酸的作用下发生突变,经过长期的突变和自然选择最后发展为癌细胞^[15]。此外,脱氧胆酸可以使 DNA 错配修复酶的功能障碍而导致几个 DNA 错配修复基因(如 APC 和 TP53)发生突变,这种 DNA 错配修复功能的障碍是基因组中微区突变的结果^[16]。(2)脱氧胆酸诱导线粒体及内质网的损伤是通过线粒体的损伤产生过量的活性氧(ROS),过量 ROS 的产生使 Ca 离子通过三磷酸肌醇和兰尼碱受体的活化从 ER 膜释放,损坏了 ER 膜并导致蛋白质折叠,并且过量的 ROS 的产生超过了细胞的抗氧化能力,最终导致结肠上皮细胞死亡^[17]。(3)脱氧胆酸诱导微核率和染色体非整倍体突变的机制有两种:通过着丝粒和端粒的不稳定导致染色体的缺失和易位;通过基因控制有丝分裂的过程导致染色体不对称偏析,发起自催化核型,最后进展为癌细胞^[18]。

2.3 脱氧胆酸对结直肠癌细胞增殖与凋亡的作用 脱氧胆酸在肿瘤形成的前期是强烈的促进因素,可以通过多种机制促进癌前病变发展为大肠癌。其诱导细胞增殖与凋亡的机制如下:

(1)通过酪氨酸磷酸化的稳定和转位的 β -catenin 进入细胞核并刺激 uPA、uPAR 和 cyclin D1 的表达。酪氨酸磷酸化分解 β -catenin 从而诱导细胞黏附损失,uPA/uPAR 受体介导的蛋白水解酶降解细胞外基质并伴随 cyclin D1/uPA/uPA 诱导细胞增殖,从而提高结肠癌细胞的生长和进展。(2)半胱天冬酶 Caspase 是一类凋亡特异性蛋白酶,对细胞凋亡的反应起着关键作用,它通过激活特定的信号触发细胞基质的蛋白水解,从而执行凋亡发生。其激活主要有两个途径,包括内源性途径和外源性途径,内源性途径即线粒体依赖途径,线粒体细胞色素 c 释放到细胞质中的细胞应力,在 ATP 存在的情况下,它与 Apaf-1 联合,增强 caspase-9 活化和内源性底物 PARP 裂解,导致细胞凋亡。外源性途径即死亡受体介导的信号传导途径,死亡受体通过与“死亡配体”特异性结合后将凋亡信号由胞外传入胞内,激活 Caspase-8,导致细胞凋亡^[19]。见图 1。

3 饮食因素对脱氧胆酸致大肠癌作用的影响

3.1 低脂饮食 饮食中的脂肪摄入过高导致肝脏合成的胆固醇和胆汁酸增加。脂肪、固醇类、胆汁酸在肠腔内经代谢生成致癌物质(脱氧胆酸)可促使腺瘤生长和演变,诱导上皮增生进而使肿瘤恶变^[20]。并且越来越多的研究表明,脱氧胆酸可以促进大肠癌的发生、发展。因此,低脂饮食可以通过降低脱氧胆酸水平降低大肠癌的发生与发展。

3.2 高膳食纤维摄入 膳食纤维是一种不被人体消化吸收的碳水化合物,但确是人体必需的膳食成分。日常生活中的新鲜蔬菜、水果、豆类全麦类食品等都富含丰富的膳食纤维,高膳食纤维的摄入可以通过降低脱氧胆酸的浓度预防结肠癌的发生。其作用机制如下:(1)缩短排泄物的运输时间从而减少致癌物脱氧胆酸的暴露;(2)在结肠中发酵产生短链脂肪酸具有抗增殖、凋亡、分化的特性;(3)改善肠道菌群,为益生菌的增殖提供能量和营养;(4)促进肠蠕动并吸附肠道中的有害物质(脱氧胆酸)以便排出^[21]。

3.3 高钙和维生素 D 的摄入 越来越多的证据表明,钙和维生素 D 可以防止大肠肿瘤的发展。钙可以与脱氧胆酸结合形成不溶性的皂化物,减轻其对肠上皮的刺激及毒性作用。Aggarwal 等^[22]的研究表明,高维生素 D 饮食可以减少细胞增殖、分化和凋亡。Park 等^[23]的研究也表明钙稳态为恶性肿瘤

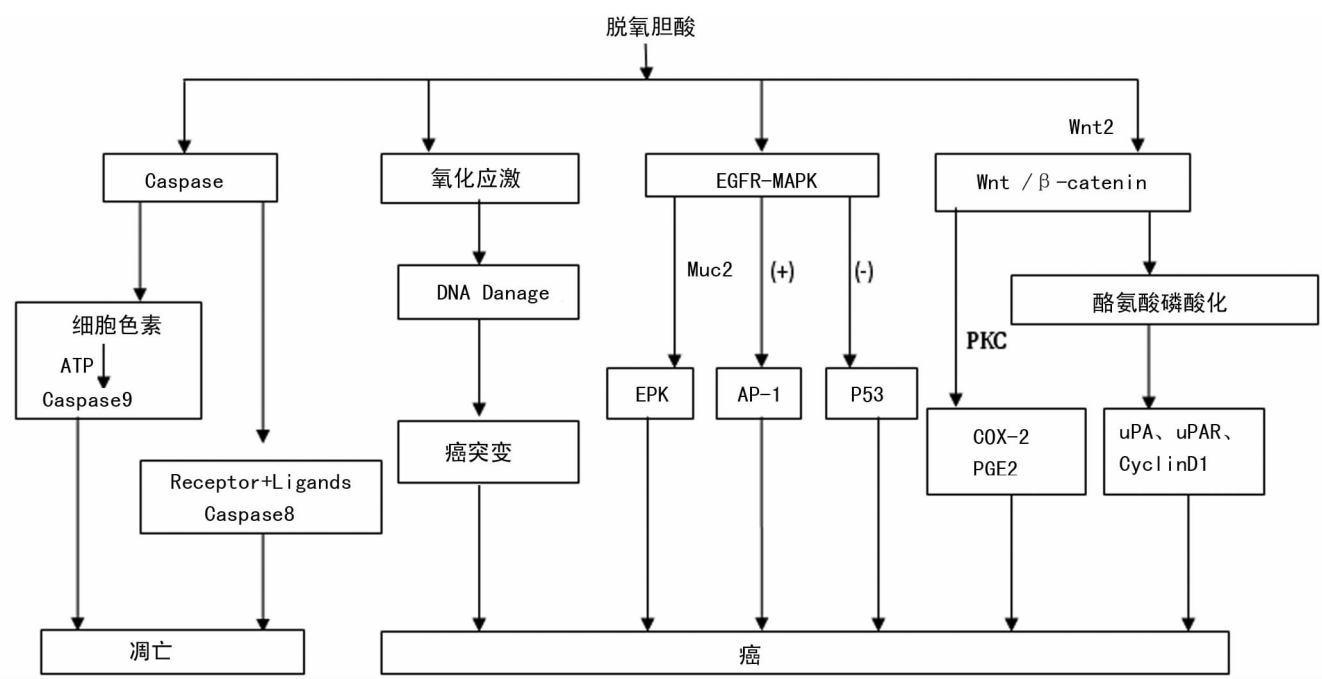


图 1 脱氧胆酸诱导大肠癌的发生机制

发展的关键抑制因素,维生素 D 的活性代谢物在肠道起到钙吸收中介的角色,以防止稳态中断。此外除了防止结直肠癌变,维生素 D 和钙都不同程度地参与生物反应,如抑制由内源性或外源性因素引起的 DNA 合成双链断裂,从而降低患结肠癌或腺瘤的风险^[24]。

3.4 维生素 B6 的摄入 研究表明维生素 B6 显著降低了粪便脱氧胆酸的生成,并显著降低脱氧胆酸与石胆酸的比值,而且维生素 B6 通过提高粪便黏蛋白的水平改变了结肠腔的环境^[25]。

4 结 论

大肠癌的发生是一个多阶段的过程,脱氧胆酸在大肠癌发展过程中发挥着重要作用,其发生机制和影响因素错综复杂。尽管脱氧胆酸促进大肠癌发生的作用在流行病学、动物与细胞学实验等研究中得以证实,但其具体机制并未明确。进一步充分了解脱氧胆酸促进大肠癌发生的具体机制及降低脱氧胆酸的因素,有助于大肠癌的预防、诊断和治疗。

参考文献

[1] El Zoghbi M,Cummings LC. New era of colorectal cancer screening[J]. World J Gastrointest Endosc, 2016, 8(5): 252-258.

[2] Szyllberg L,Janiczek M,Popiel A, et al. Serrated polyps and their alternative pathway to the colorectal cancer: a systematic review [J]. Gastroenterol Res Pract, 2015 (2015):573814.

[3] 李慧娟,关景明,王仙琦,等. 脱氧胆酸诱导大肠癌发生的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(1): 5-8.

[4] Bernstein C, Holubec H, Bhattacharyya AK, et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid[J]. Arch Toxicol, 2011, 85(8): 863-871.

[5] Kawano A, Ishikawa H, Kamano T, et al. Significance of fecal deoxycholic acid concentration for colorectal tumor enlargement[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2010, 11(6):

1541-1546.

[6] Pai R, Tarnawski AS, Tran T. Deoxycholic acid activates beta-catenin signaling pathway and increases colon cell cancer growth and invasiveness[J]. Mol Biol Cell, 2004, 15(5): 2156-2163.

[7] Centuori SM, Martinez JD. Differential regulation of EGFR-MAPK signaling by deoxycholic acid (DCA) and ursodeoxycholic acid (UDCA) in colon cancer [J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(10): 2367-2380.

[8] Lee HY, Crawley S, Hokari R, et al. Bile acid regulates MUC2 transcription in colon cancer cells via positive EGFR/PKC/Ras/ERK/CREB, PI3K/Akt/IkappaB/NF-kappaB and p38/MSK1/CREB pathways and negative JNK/c-Jun/AP-1 pathway. [J]. Int J Oncol, 2010, 36(4): 941-953.

[9] Zhang J, Kong LM, Zhan R, et al. Two Natural ent -kauranoids as Novel Wnt Signaling Inhibitors[J]. Nat Prod Bioprospect, 2014, 4(3): 135-140.

[10] Zhu Y, Zhu M, Lance P. Stromal COX-2 signaling activated by deoxycholic acid mediates proliferation and invasiveness of colorectal epithelial cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(3): 607-612.

[11] Goss AM, Ying T, Tsukiyama T, et al. Wnt2/2b and β-Catenin Signaling Are Necessary and Sufficient to Specify Lung Progenitors in the Foregut[J]. Dev Cell, 2009, 17(2): 290-298.

[12] 王邦茂, 翟春颖. 胆汁酸对结肠癌细胞环氧合酶 2 表达及前列腺素 E2 合成作用的研究[J]. 天津医科大学学报, 2003, 9(4): 498-501.

[13] Jung YS, Jun S, Lee SH, et al. Wnt2 complements Wnt/β-catenin signaling in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(35): 37257-37268.

[14] Payne CM, Bernstein C, Dvorak K, et al. Hydrophobic bile

acids, genomic instability, Darwinian selection, and colon carcinogenesis[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2008, 1: 19-47.

[15] Peng S, Huo X, Rezaei D, et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 307(2): G129-139.

[16] Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy[J]. Annu Rev Pathol, 2009, 4: 343-364.

[17] Ignacio BJ, Olmo N, Pérez-Ramos P, et al. Deoxycholic and chenodeoxycholic bile acids induce apoptosis via oxidative stress in human colon adenocarcinoma cells[J]. Apoptosis, 2011, 16(10): 1054-1067.

[18] Payne CM, Crowleyskillcorn C, Bernstein C, et al. Molecular and cellular pathways associated with chromosome 1p deletions during colon carcinogenesis[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2011, 4(2): 75-119.

[19] Zhao W, Yang Y, Zhang YX, et al. Fluoride-containing podophyllum derivatives exhibit antitumor activities through enhancing mitochondrial apoptosis pathway by increasing the expression of caspase-9 in HeLa cells[J].

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.22.041

Sci Rep, 2015, 5: 17175.

[20] 孙丽红. 饮食因素与大肠癌关系的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(19): 2033-2037.

[21] Azeem S, Gillani SW, Siddiqui A, et al. Diet and Colorectal Cancer Risk in Asia—a Systematic Review[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(13): 5389-5396.

[22] Aggarwal A, Höbaus J, Tennakoon S, et al. Active vitamin D potentiates the anti-neoplastic effects of calcium in the colon: A cross talk through the calcium-sensing receptor[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 155(Pt B): 231-238.

[23] Park Y, Kim J. Association of Dietary Vitamin D and Calcium With Genetic Polymorphisms in Colorectal Neoplasia[J]. J Cancer Prev, 2015, 20(2): 97-105.

[24] Li DY. Nutritional Genomics: The impact of dietary regulation of gene function on human disease[J]. Nutr Clin Pract, 2013, 28(3): 409.

[25] Okazaki Y, Utama Z, Suidasari S, et al. Consumption of vitamin B(6) reduces fecal ratio of lithocholic acid to deoxycholic acid, a risk factor for colon cancer, in rats fed a high-fat diet. [J]. J Nutr Sci Vitaminol, 2012, 58(5): 366-370.

(收稿日期: 2017-02-22 修回日期: 2017-04-10)

达芬奇机器人在胃癌外科治疗中的研究进展

陶小亮¹综述, 姜淮芜^{2△}审校

(1. 西南医科大学附属第一医院胃肠外科, 四川 泸州 646000; 2. 四川绵阳四〇四医院胃肠外科, 四川 绵阳 621000)

[关键词] 胃肿瘤; 微创; 机器人
[中图分类号] R735.2; R656.6 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)22-3144-04

2012 年, 全球约 93.4 万例新发胃癌病例和 72.3 万例胃癌死亡病例, 发病率位居第五位, 病死率跃居第三位^[1]。2015 年我国胃癌约有 67.91 万例新发病例和 49.8 万例死亡病例, 发病率和病死率都居第二位^[2]。到目前为止, 外科手术是唯一有可能治愈胃癌的手段。近年来, 随着科技进步, 微创手术的发展已经能够加快胃癌患者的康复^[3]。在经过 20 年腹腔镜技术在早期胃癌治疗中应用的探索后, 达芬奇机器人手术系统是微创领域中的又一进步, 相对于开腹、腹腔镜胃癌手术而言存在着许多优点。研究表明, 由具有丰富经验的腹腔镜操作技术的医师操作机器人系统行胃癌手术是安全可行的^[4-6]。尽管与腹腔镜胃癌手术相比有许多优势, 但现在并没有像人们期待的那样广泛用于临床, 因为还有许多问题亟待解决。目前机器人胃癌手术存在一些如适应证范围, 淋巴结清扫程度, 远期疗效循证医学研究不足、费用高等问题需要进一步探索与解决。

1 达芬奇机器人系统的发展史及特点

在 2000 年 7 月, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准 Intuitive Surgical 公司研发的机器人系统应用于临床试验。在 2002 年, Hashizume 等^[7]第一次在全球报道了应用达芬奇机器人治疗胃癌, 并取得了良好的临床效果。我国起步较晚, 在

2010 年, 余佩武等^[8]在国内成功开展达芬奇机器人辅助胃癌根治术。目前国内多家医院安装了机器人手术系统并成功开展了机器人胃癌手术。相对于腹腔镜来说由于其高清三维手术视野、手术器械的动作拥有 7 个自由度、消除手震颤、符合人体工学原理、学习曲线短等优势, 使该微创手段逐渐被人们所接受。很多学者认为, 达芬奇机器人系统能够推动微创外科的进展, 并且能够弥补传统腹腔镜手术存在的缺点^[9-10], 如二维手术视野、医师体位不适、反向操作、易颤抖等。但该系统也存在如触觉反馈体系的缺陷, 购置、维护费用高, 系统技术复杂性等不足。

2 达芬奇机器人胃癌手术的适应证

胃癌手术的方式包括传统的开腹手术、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、单孔或多孔腹腔镜及 3D 腹腔镜手术、机器人手术等。达芬奇机器人手术系统在早期胃癌的治疗中是安全、可靠的, 这一点已经被证实, 并被大多数学者广泛认同, 但适用范围能否扩大到进展期胃癌患者却一直困扰着人们。到目前为止, 学者们做了许多关于胃癌的不同手术方式的非随机对照研究, 部分研究见表 1。