

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.04.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.04.033>

线粒体DNA的改变与结直肠癌相关性的研究进展

刘雁, 贾丛伟 综述 卢朝辉, 陈杰 审校

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科, 北京 100730)

[摘要] 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的胃肠道肿瘤之一, 发病率与死亡率一直居高不下, 因此其发病相关的分子机制的研究具有重要的临床意义。研究发现线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)作为核外基因也参与肿瘤的生物过程, 为结直肠癌的发生发展机制的研究提供了新的思路。本文就线粒体DNA的改变在结直肠癌的最新研究进展进行概述。

[关键词] 线粒体DNA; 结直肠癌; 微卫星不稳定性; 拷贝数

Research progress on mitochondrial DNA alteration in colorectal cancer

LIU Yan, JIA Congwei, LU Zhaohui, CHEN Jie

(Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Abstract Colorectal cancer (CRC) is one of the most common gastroenteric tumors, morbidity and mortality of colorectal cancer remains high, therefore, the research on CRC tumorigenesis is of important clinical value. It has been reported that mitochondrial DNA (mtDNA) is also involved in biological process of tumor, which provides a new idea for CRC tumorigenesis mechanism study. This review provides an overview of the latest progress on mtDNA alteration in colorectal cancer.

Keywords mitochondrial DNA; colorectal cancer; MSI; copy number

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界最常见肿瘤之一, 据2012年GLOBOCAN (IARC)公布的数据, 其发病率居恶性肿瘤的第三位, 并以每年70万的死亡人数居癌症相关疾病病死率的第四位。在亚洲国家里, 包括中国、日本、韩国和新加坡, 结直肠癌的发病率在近几年里已增长了2~4倍^[1]。肿瘤的发生、发展是一个多因素多步骤

的过程, 与癌基因激活、抑癌基因失活、细胞凋亡异常以及DNA损伤修复功能的异常等因素密切相关^[2]。目前研究发现肿瘤的生物特性不仅取决于核DNA, 而且与核外线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)也有一定的关系。本文就近几年mtDNA多态性在结直肠癌发生、发展中作用的研究进展进行概述。

收稿日期 (Date of reception): 2016-03-04

通信作者 (Corresponding author): 陈杰, Email: xhblk@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81472326)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81472326).

线粒体是为细胞提供能量的重要细胞器,也是唯一含有DNA并能进行转录和翻译的细胞器。线粒体DNA全长16 569 bp,为一闭合环状的双链DNA,两条互补链的碱基呈非对称性,一条为重链,另一条为轻链,该链为大多数线粒体基因的编码链。mtDNA由基因编码区和非编码D-Loop区(即控制区,含约1 100个碱基对)组成,mtDNA包含37种基因:2种rRNA基因,22种tRNA基因和13种多肽链基因。所有线粒体编码的多肽链为氧化磷酸化系统中的四种蛋白复合体(复合体I的7个NADH脱氢酶复合体亚基:ND1、ND2、ND3、ND4L、ND4、ND5和ND6,复合体III的细胞色素b亚基:cytb,复合体IV的3个细胞色素C氧化酶亚基:CO I、CO II、CO III,复合体V的2个ATP合成酶亚基:ATPase6和ATPase8)。而复合体II的所有亚单位以及与mtDNA复制、修复及翻译有关的其他近1 500种蛋白由核内基因编码,在细胞质核糖体中合成后运回至线粒体。

mtDNA裸露于线粒体基质中,缺少组蛋白和核染色质的结构、缺乏内含子、以及处在高氧化应激环境中,容易受电子传递链产生的ROS的损伤;mtDNA与化学致癌物的亲和力较基因组高。另外低效的DNA修复系统使mtDNA损伤容易得到保存。因此mtDNA的易损伤性和不易修复性使其具有较高的突变率。

1 线粒体 DNA 的改变与结直肠癌的关系

1.1 mtDNA 突变与结直肠癌的关系

mtDNA的突变大多发生在D-Loop区,由于D-Loop区含有复制的起始点和转录的启动子,其对线粒体基因组复制和表达都有重要的作用,因此该序列的突变将导致线粒体基因组的不稳定性。

Larman等^[3]检测了127例CRC中mtDNA的突变,结果肿瘤各分期中的突变率没有显著差异。说明这些突变发生在肿瘤早期阶段,后经克隆性扩增,使得突变的数量和异质性在肿瘤mtDNA中保持恒定。这些突变负荷证明了线粒体基因组在负性选择压力下使得细胞向恶性转变。说明有害的mtDNA突变可能是一种常见的改变肿瘤发生的代谢通路的机制。最近,de Araujo等^[4]运用二代测序技术,对9例CRC患者的腺瘤、腺癌和血液标本进行线粒体全基因组测序,共发现224个突变,75.9%的突变类型是三种类型标本所共有的,但12.1%和4.9%的突变类型分别仅发生于腺癌和腺瘤中,分析发现腺癌中线粒体基因异质性水平最

高;另外发现调节相同线粒体功能的核基因和线粒体基因在腺癌中同时发生突变,提示在促进肿瘤发生时所需的线粒体损伤是必要的。Wang等^[5]对152例CRC患者D-Loop区16290和16298位点进行SNP分析,发现16290T和16298T与CRC高生存率相关,COX回归分析发现16290位点可以作为CRC总生存率的独立的预测因素。说明mtDNA D-Loop区的SNPs是评估CRC预后的有效标记物。

然而也有学者对mtDNA在癌中的作用持不同的观点,Ericson等^[6]对21例结肠癌组织mtDNA测序,发现mtDNA突变率相比癌旁组织低3倍,说明,mtDNA的加速突变不利于肿瘤的发展,也许阻碍了肿瘤的发展。

1.2 线粒体拷贝数与结直肠癌的关系

mtDNA拷贝数(mtDNA copy number, mtCN)在不同组织中波动范围为500~6 000拷贝/细胞,然而mtCN受严格调控,特定的组织或细胞中含有相对稳定的mtDNA分子的数目^[7]。已发现肿瘤细胞的线粒体和mtDNA的数量均会发生改变,也许与其在肿瘤不同阶段的生长和侵袭相关,但目前肿瘤中mtDNA水平增加和降低的报道都有,还没有统一的认识。

Feng等^[8]在43例CRC中发现mtCN显著增高。另外mtCN与临床分期具有显著相关性,I、II期患者的mtCN显著高于III、IV期患者,说明mtCN在CRC的起始阶段具有重要作用。Qu等^[9]将320例CRC患者纳入病例对照实验,发现癌症患者外周血白细胞的mtCN比对照组显著增高(中位数,1.03 vs. 86)。而且高水平mtCN与CRC高风险相关(OR = 2.03; 95% CI, 1.41~2.81)。Qu的最新研究^[10]将598例CRC分为高mtCN与低mtCN两组,发现高mtCN组病死率增高1.96倍,复发风险增高2.04倍。且高mtCN组有显著缩短的总生存期(overall survival, OS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)。但在治疗上,以氟尿嘧啶为主的化疗方式显著延长了高mtCN组患者的OS和RFS,而对低mtCN组患者没有显著影响,说明mtDNA水平可以作为对化疗效果的预测指标。

然而,Huang等^[11]在上海女性群体中发现外周血白细胞mtCN越低,发生CRC的风险越高,原因可能是mtCN的降低导致线粒体跨膜电位的丢失,并诱导线粒体逆行性信号通路激活,导致核基因表达的改变^[12]。与高分位的mtCN相比,中分位、低分位的mtCN的比值(odds ratio, OR)分别为1.26和1.44($P_{\text{trend}}=0.0204$),说明低水平mtCN

是CRC的危险因素。de Araujo^[4]也在9例CRC中发现癌组织的mtCN显著降低。Cui^[13]在90例CRC患者中同样发现癌组织的mtCN下降, 并且这种趋势与淋巴结转移具有显著相关性。另外低水平mtCN的患者有较短的3年生存期, 说明mtCN的降低与CRC恶性潜质相关。Chang等^[14]在194例CRC患者中发现低水平mtCN与肿瘤晚期具有显著相关性。低水平mtCN的CRC患者5年无病生存率显著低于正常水平mtCN的CRC患者(39% vs. 61%)。Mohideen^[15]在276例CRC的研究中, 发现与自身正常组织对照, 60.6%($n=166$)的患者癌组织的mtCN下降。不过14例mtCN比率大于3的患者多处于肿瘤Ⅲ、Ⅳ期。

还有学者如van Osch^[16]并没有检测到CRC中癌、癌旁以及远端组织的mtCN之间的显著差异。不过, 与原发CRC相比, 复发性CRC的mtCN明显增高(351 vs. 590)。在25例既往患有腺瘤的CRC患者中, 腺瘤组织的mtCN(590)显著高于癌旁组织(382)和癌组织(461)。可能是因为增生性的腺瘤组织具有良好的氧合作用, 而后期癌组织大多处于缺氧状态, 下调了有氧酵解^[17], 从而导致癌中mtCN的降低。说明癌组织中mtCN的改变是肿瘤进展的结果。不过Woo的动物模型^[18]证明mtDNA的不稳定性促进了肿瘤的发生发展。在敲除小鼠线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)基因后, Woo观察到了mtDNA的缺失以及氧化性mtDNA损伤易感性的增加。TFAM^{+/-}小鼠与Min基因突变小鼠的杂交模型验证了mtDNA的不稳定性促进了肿瘤的生长, 增加了肿瘤的数量。

与其他回顾性研究不同, Thyagarajan^[19]首次开展了mtCN与CRC风险关系的前瞻性研究, 发现外周血mtCN水平与CRC风险呈U字形关系。结合其最新研究^[20]发现mtCN与结直肠腺瘤风险无相关性, 共同说明了外周血mtCN在结直肠的癌变过程中扮演重要的角色, 提示mtCN可作为早期CRC监测的标记物。

1.3 线粒体基因组微卫星不稳定性与结直肠癌的关系

非编码区是肿瘤细胞mtDNA发生突变的热点区域, 线粒体微卫星不稳定(mitochondrial microsatellite in-stability, mtMSI)也主要发生于这一区域内, 尤其是D310区。根据MSI的不同水平可分为三型: 高度MSI(MSI-H)、低度MSI(MSI-L)和微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)。MSI-H由DNA错配修复基因(mismatch repair, MMR)如hMSH2和hMLH1的失活引起, 导致微卫星DNA不

能正常的发挥调控作用, 导致细胞增殖及分化异常, 促发恶性肿瘤形成。第一篇关于mtMSI致癌的研究是由Habano^[21]报道的, 他们运用PCR-SSCP方法检测了45例日本人种CRC的D-Loop区突变, 得出mtMSI在CRC中的频率为44%。而Miwata等^[22]发现越南人种CRC的mtMSI频率显著高于日本人种[19/44 (43%) vs. 11/133 (9%)], 说明不同人种之间, 结直肠癌的发生发展机制可能不相同。Venderbosch等^[23]在182例CRC中, 发现mtMSI的频率为54.4%(99/182), 而且, mtMSI仅发生在肿瘤中, 正常对照组中没有出现, 说明mtMSI具有肿瘤特异性。崔海宏等^[24]在50例CRC新鲜标本中对3个线粒体非编码区及5个线粒体编码区微卫星位点检测, mtMSI总频率为38%。而且线粒体非编码区微卫星不稳定与编码区微卫星不稳定具有显著相关性, 可能是由于非编码区调控编码区基因的转录和翻译, 从而影响了线粒体的功能。

1.4 多种线粒体DNA遗传改变与结直肠癌的关系

Lee等^[25]分析了78例管状腺瘤(tubular adenoma, TAs), 34例锯齿状息肉(serrated polyposis, SPs)和100例CRC的mtDNA, 发现mtMSI出现在30%的CRC和21.4%的癌前病变中。具有mtMSI的CRC患者有较短的总生存期。低级别TA的mtCN升高, 可能与mtMSI有关, 提示线粒体DNA的遗传改变是结直肠癌前病变损伤的早期、独立的因素, 说明mtCN、mtMSI与管状腺瘤/癌通路相关, 引发不良预后。

Lim等^[26]对54例CRC的mtDNA变异及其临床意义做了综合性研究, 发现癌组织的mtDNA总突变率为59%, 其中置换突变率高达39%, mtMSI频率达46%。与正常对照组相比, 大片段(4 977 bp)缺失率在癌组织中显著减低, mtCN显著升高。在肿瘤特异性mtDNA突变组中, 肿瘤体积更大, TNM分期更高。由此推断mtDNA突变、mtMSI可能是CRC的危险因素, 导致较差的预后。

1.5 线粒体DNA与其他癌基因在结直肠癌中的相互关系

各种基因改变之间息息相关, 某些核基因突变与mtDNA不稳定性相关, 说明错配修复基因在mtDNA稳定性中起到重要作用, 可以修复恶性肿瘤中导致的特异基因突变的缺陷。因此线粒体基因组的改变以及核癌基因、抑癌基因的改变一样在某些类型的结直肠肿瘤中非常重要。

TP53是最常见的抑癌基因, 最新研究^[27]发

现TP53具有稳定mtDNA完整性的功能, Chang^[14]发现低水平的mtCN与高TP53突变率相关。BRAF V600E突变是结肠癌预后不良的指标^[28], 活化的KRAS突变状态在结直肠癌中很常见, 与较差的生存率和化疗疗效相关。van Osch^[16]发现有BRAF V600E突变的癌组织的mtCN显著降低, 而KRAS激活的癌组织的mtCN显著增高。

2 线粒体 DNA 与结直肠癌诊断与治疗的作用

研究^[29]证明mtDNA突变可以在尿液、血液和唾液中方便地检测到, 曾有报道在尿液以及血浆中检测到同前列腺癌组织中相同的mtDNA突变; 在血清中也检测到与肝细胞癌组织中相同的mtDNA突变。凭借mtDNA突变的克隆性和高表达性, 它可以为非侵入性早期癌变的检测提供强有力手段。对于结肠癌的确诊, 提示我们也许可以从血清或肠灌洗液样品中检测mtDNA的突变。

含有mtDNA突变的细胞一般是基因异质性的, 是否具有临床致病性取决于突变mtDNA的比例。基于这种特性, 增强线粒体质量控制作为预防和治疗直接和间接线粒体性疾病的策略正在兴起^[30]。mtDNA编辑可以抑制突变mtDNA的复制, 用正常mtDNA替换突变mtDNA是最有希望的预防手段。大多数肿瘤需要线粒体提供增殖、维持和侵袭性行为, 因此减弱线粒体功能的药物可以通过影响核基因的转录来减缓肿瘤的生长^[31]。Ericson的实验^[6]提示, 线粒体靶向治疗可以将重点放在直接增加mtDNA损伤和突变上, 也许可以有效的抑制肿瘤的恶性生长。Weidner等^[32]研究发现紫穗槐C对人类结直肠癌细胞系HT-29和T-84具有突出的抗增殖能力, 主要通过抑制线粒体功能, 触发细胞周期G0/G1期停滞和促进凋亡实现的。Gum^[33]发现经白僵菌发酵后的白参产物可以通过诱导人类结直肠癌HCT-15细胞的线粒体/FasL介导的凋亡。因此抑制肿瘤的线粒体可以抑制肿瘤的生长, 为结直肠癌的临床治疗提供了线索。

3 总结与展望

肿瘤抑癌基因和癌基因的突变是肿瘤恶性转变的基础, 肿瘤细胞为了适应无限生长繁殖需要, 一方面能量供给方式从氧化磷酸化转化为糖酵解, 称为Warburg效应。如今学者的共识是致癌基因功能上调、肿瘤抑癌基因的丢失和生长因子信号下游的信号通路的异常激活共同诱导Warburg

效应^[34]。而线粒体功能障碍是有氧糖酵解的根源, 也是癌症发生的主要原因。这种代谢方式的转变降低了葡萄糖分子的产能的效率, 但通过其他机制为携带这种突变的肿瘤提供选择性优势^[35]如: 增加了细胞快速繁殖所需的底物的有效性; 低氧活化诱导因子水平的提高可以促进肿瘤生长、侵袭和转移; 诱导细胞衰老的活性氧簇的水平降低。

从以上研究来看, 某些类型的线粒体DNA突变可能在结直肠癌的进展中起到了很重要的作用, 但是这些生化事件引起肿瘤进展的具体机制尚不清楚。这些基因不稳定性是肿瘤发展的驱动因子或是间接结果仍然存在争议。mtDNA的变化在结直肠癌中的作用还需要进一步研究验证。随着新型分子生物学技术的发展, 线粒体DNA在结直肠癌中的研究将会有更多突破, 这些研究也将为结直肠癌在临床上的预防、早期诊断、治疗和预后提示方面提供重要价值。

参考文献

1. Pourhoseingholi MA. Increased burden of colorectal cancer in Asia[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2012, 4(4): 68-70.
2. Heppner GH. Tumor heterogeneity[J]. *Cancer Res*, 1984, 44(6): 2259-2265.
3. Larman TC, DePalma SR, Hadjipanayis AG, et al. Spectrum of somatic mitochondrial mutations in five cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(35): 14087-14091.
4. de Araujo LF, Fonseca AS, Muys BR, et al. Mitochondrial genome instability in colorectal adenoma and adenocarcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11): 8869-8879.
5. Wang C, Zhao S, Du Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in the D-loop region of mitochondrial DNA is associated with colorectal cancer outcome[J]. *Mitochondrial DNA*, 2015, 1-3. [Epub ahead of print]
6. Ericson NG, Kulawiec M, Vermulst M, et al. Decreased mitochondrial DNA mutagenesis in human colorectal cancer[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(6): e1002689.
7. D'Erchia AM, Atlante A, Gadaleta G, et al. Tissue-specific mtDNA abundance from exome data and its correlation with mitochondrial transcription, mass and respiratory activity[J]. *Mitochondrion*, 2015, 20: 13-21.
8. Feng S, Xiong L, Ji Z, et al. Correlation between increased copy number of mitochondrial DNA and clinicopathological stage in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(5): 899-903.
9. Qu F, Liu X, Zhou F, et al. Association between mitochondrial DNA

- content in leukocytes and colorectal cancer risk: a case-control analysis[J]. *Cancer*, 2011, 117(14): 3148-3155.
10. Qu F, Chen Y, Wang X, et al. Leukocyte mitochondrial DNA content: a novel biomarker associated with prognosis and therapeutic outcome in colorectal cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(5): 543-552.
 11. Huang B, Gao YT, Shu XO, et al. Association of leukocyte mitochondrial DNA copy number with colorectal cancer risk: Results from the Shanghai Women's Health Study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(11): 2357-2365.
 12. Guha M, Avadhani NG. Mitochondrial retrograde signaling at the crossroads of tumor bioenergetics, genetics and epigenetics[J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(6): 577-591.
 13. Cui H, Huang P, Wang Z, et al. Association of decreased mitochondrial DNA content with the progression of colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 110.
 14. Chang SC, Lin PC, Yang SH, et al. Mitochondrial D-loop mutation is a common event in colorectal cancers with p53 mutations[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2009, 24(6): 623-628.
 15. Mohideen AM, Dicks E, Parfrey P, et al. Mitochondrial DNA polymorphisms, its copy number change and outcome in colorectal cancer[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8: 272.
 16. van Osch FH, Voets AM, Schouten LJ, et al. Mitochondrial DNA copy number in colorectal cancer: between tissue comparisons, clinicopathological characteristics and survival[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(12): 1502-1510.
 17. Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(9): 705-713.
 18. Woo DK, Green PD, Santos JH, et al. Mitochondrial genome instability and ROS enhance intestinal tumorigenesis in APC(Min/+) mice[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(1): 24-31.
 19. Thyagarajan B, Wang R, Barcelo H, et al. Mitochondrial copy number is associated with colorectal cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(9): 1574-1581.
 20. Thyagarajan B, Guan W, Fedirko V, et al. No association between mitochondrial DNA copy number and colorectal adenomas[J]. *Mol Carcinog*, 2015. [Epub ahead of print].
 21. Habano W, Nakamura S, Sugai T. Microsatellite instability in the mitochondrial DNA of colorectal carcinomas: evidence for mismatch repair systems in mitochondrial genome[J]. *Oncogene*, 1998, 17(15): 1931-1937.
 22. Miwata T, Hiyama T, Quach DT, et al. Differences in K-ras and mitochondrial DNA mutations and microsatellite instability between colorectal cancers of Vietnamese and Japanese patients[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 203.
 23. Venderbosch S, van Vliet S, Craenmehr MH, et al. Mitochondrial microsatellite instability in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Virchows Arch*, 2015, 466(5): 495-502.
 24. 崔海宏, 黄平, 赵婷, 等. 结直肠癌线粒体基因组的微卫星不稳定性[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(36): 3811-3815.
CUI Haihong, HUANG Ping, ZHAO Ting, et al. Mitochondrial DNA microsatellite instability in colorectal cancer[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2012, 20(36): 3811-3815.
 25. Lee JH, Hwang I, Kang YN, et al. Genetic characteristics of mitochondrial DNA was associated with colorectal carcinogenesis and its prognosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118612.
 26. Lim SW, Kim HR, Kim HY, et al. High-frequency minisatellite instability of the mitochondrial genome in colorectal cancer tissue associated with clinicopathological values[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6): 1332-1341.
 27. Park JH, Zhuang J, Li J, et al. p53 as guardian of the mitochondrial genome[J]. *FEBS Lett*, 2016. [Epub ahead of print].
 28. Yokota T, Ura T, Shibata N, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(5): 856-862.
 29. Modica-Napolitano JS, Singh KK. Mitochondria as targets for detection and treatment of cancer[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2002, 4(9): 1-19.
 30. Suliman HB, Piantadosi CA. Mitochondrial quality control as a therapeutic target[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(1): 20-48.
 31. Muir R, Diot A, Poulton J. Mitochondrial content is central to nuclear gene expression: Profound implications for human health[J]. *Bioessays*, 2016, 38(2): 150-156.
 32. Weidner C, Rousseau M, Micikas RJ, et al. Amorfrutin C induces apoptosis and inhibits proliferation in colon cancer cells through targeting mitochondria[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(1): 2-12.
 33. Gum SI, Rahman MK, Won JS, et al. A distinctive pattern of beauveria bassiana-biotransformed ginsenoside products triggers mitochondria/FasL-mediated apoptosis in colon cancer cells[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(1): 136-143.
 34. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.
 35. Slavov N, Budnik BA, Schwab D, et al. Constant growth rate can be supported by decreasing energy flux and increasing aerobic glycolysis[J]. *Cell Rep*, 2014, 7(3): 705-714.

本文引用: 刘雁, 贾丛伟, 卢朝辉, 陈杰. 线粒体DNA的改变与结直肠癌相关性的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(4): 520-524. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.04.033

Cite this article as: LIU Yan, JIA Congwei, LU Zhaohui, CHEN Jie. Research progress on mitochondrial DNA alteration in colorectal cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(4): 520-524. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.04.033