

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.22.045

IDH 基因突变与肿瘤关系的研究进展

贾潘丽 邝新红 伍瑶 孙立 袁胜涛[△]

(中国药科大学新药筛选中心 江苏 南京 210009)

摘要: 肿瘤是严重危害人类生命健康的恶性疾病,其发病率和死亡率逐年升高。目前,越来越多的研究表明异柠檬酸脱氢酶(Isocitrate dehydrogenase, IDH)基因突变与肿瘤的发生发展密切相关。IDH 突变主要发生在胶质瘤、急性髓系白血病及软骨肉瘤、肝内胆管癌等恶性肿瘤中。IDH 突变后催化 α -酮戊二酸(α -Ketoglutaric acid, α -KG)生成 2-羟基戊二酸(2-Hydroxyglutarate, 2-HG), 2-HG 在体内蓄积可引起一系列的下游效应,最终促进肿瘤的发生与发展。因此,对 IDH 突变的研究有助于深入了解肿瘤的发病机制,并为肿瘤的治疗提供潜在靶点。本文就 IDH 基因突变与肿瘤关系的研究进展以及针对 IDH 突变的药物开发的研究现状进行综述,以期对肿瘤的临床治疗和 IDH 突变的分子靶向抑制剂的研究提供思路。

关键词: 肿瘤;异柠檬酸脱氢酶;突变;2-羟基戊二酸

中图分类号: R739.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)22-4397-04

Progress on Relationship Between IDH Gene Mutation and Tumor

JIA Pan-li, KUANG Xin-hong, WU Yao, SUN Li, YUAN Sheng-tao[△]

(New Drug Screening of China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT: Tumor is a malignant disease that seriously endangers human life and health, with increasing morbidity and mortality. Researches indicate a close relationship between IDH mutation and tumor formation and development. IDH mutations occur mainly in gliomas, acute myeloid leukemia, chondrosarcoma, intrahepatic cholangiocarcinoma and other malignant tumors. The enzymatic activity of IDH will change after gene mutation and IDH mutations could catalyze α -KG into 2-HG. The intracellular accumulation of 2-HG will induce a series of downstream effects, and ultimately causing tumorigenesis and progression. Therefore, the study of IDH mutations will contribute to understanding the pathogenesis of tumor, and IDH mutation may be a potential target for tumor therapy. In this review, we focus on the progress of relationship between IDH gene mutation and tumor, and attempt to provide insights for the clinical treatment of tumors and research about molecular targeting inhibitors of IDH mutations.

Key words: Tumor; IDH; Mutation; 2-HG

Chinese Library Classification(CLC): R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)22-4397-04

前言

2016 年美国癌症协会研究表明,在中国,癌症是导致人类死亡的主要原因,并且其发病率和死亡率逐年增加^[1]。癌症已经成为一个主要的社会公共卫生问题,严重危害着人类的身心健康与发展。肿瘤的发生、发展受到相关研究者的密切关注,但肿瘤的发生机制相当复杂,仍然是当今社会亟待解决的一大难题。能量和代谢异常是肿瘤的重要特征,在肿瘤的进展过程中发挥着重要的作用。早在 2011 年 Robert A. Weinberg^[2]提出了肿瘤细胞的十大特征,其中就包括肿瘤细胞的能量和代谢异常。异柠檬酸脱氢酶(Isocitrate dehydrogenase, IDH)在能量代谢的过程中发挥着非常重要的作用,近年来越来越多的研究表明,在三羧酸循环代谢中,异柠檬酸脱氢酶(IDH)能够催化异柠檬酸转化为 α -酮戊二酸(α -KG)。而 IDH 突变后,其酶活性发生改变,它能够使 α -KG 转化为 2-HG,导致 2-HG 在体内水平过高。2-HG 能够竞争性地抑制 α -KG 依赖性双加氧酶,包括

组蛋白脱甲基酶和 DNA 去甲基化酶,使组蛋白和 DNA 超甲基化,导致表观遗传学调节异常,从而阻断细胞分化,促进肿瘤细胞的增殖。所以, IDH 基因突变与肿瘤的发生、发展具有密切的联系。本文根据近年来的研究报道,对 IDH 基因突变与肿瘤关系的相关研究进行综述。

1 异柠檬酸脱氢酶(IDH)简介

1.1 IDH 的正常生理功能

异柠檬酸脱氢酶(IDH)是一大类代谢酶家族,它参与了多种细胞过程,包括线粒体氧化磷酸化、谷氨酰胺代谢、脂肪生成、葡萄糖感测和细胞氧化还原状态的调节^[3]。IDH 包含 3 种蛋白酶: IDH1、IDH2 和 IDH3。其中 IDH1 存在于细胞质和过氧化物酶体中, IDH2 和 IDH3 存在于线粒体中^[4,5]。在三羧酸循环中, IDH 能够催化异柠檬酸使之氧化脱羧生成 α -KG 和 CO_2 , 这正是细胞进行生物合成和新陈代谢所需要的材料和能量来源。IDH 在参加能量代谢时需要 $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$ 提供电子以及氢

作者简介:贾潘丽(1994-),硕士研究生,主要研究方向:肿瘤药理学,电话:15251758823, E-mail: panlijia2016@163.com

[△] 通讯作者:袁胜涛,博士,研究员,主要研究方向:肿瘤药理学, E-mail: 13914798635@163.com

(收稿日期:2018-02-03 接受日期:2018-02-26)

受体,其中 IDH1 和 IDH2 是 NADP⁺ 依赖型的, IDH3 则是 NAD⁺ 依赖型的, 氧化磷酸化后分别产生 NADPH 和 NADH, 且 IDH3 包含 α 、 β 和 γ 三种亚基^[6]。IDH1 和 IDH2 是结构高度相似的同工异构酶, 而 IDH3 是一个异四聚体结构, 包括两个 α 亚基、一个 β 亚基和一个 γ 亚基。IDH1 和 IDH2 是体内 NADPH 的主要生产者, 在能量产生和解毒过程中发挥着重要的作用^[7]。据文献报道, 机体的解毒过程是通过谷胱甘肽和硫氧还蛋白的还原以及过氧化氢酶的活化来进行的, NADPH 是该过程所需的关键细胞还原剂, 它可以抑制活性氧的毒性并减少 DNA 的氧化损伤^[6,8]。因此, 细胞中 IDH1 和 IDH2 功能的减少或丧失可能会损害机体解毒机制, 从而导致 DNA 损伤和基因组的不稳定性。

1.2 IDH 突变后的功能改变

IDH 基因突变主要是 IDH1 和 IDH2 基因发生突变, 2008 年 Parsons 等^[9] 首先发现在 12 % 的胶质母细胞瘤患者中存在 IDH1 基因突变。近年来的研究报道显示, IDH1 和 IDH2 基因突变是杂合错义突变, IDH1/2 突变后获得了新型酶活性, 将 NADPH 和 α -KG 转化为 NADP⁺ 和 2-HG, 2-HG 是一个手性分子, 它分为 D- 对映异构体和 L- 对映异构体, 而 IDH1/2 突变只产生 D-2HG^[10-12]。D-2HG 和 α -KG 是高度相似的分子, 它可以占据与 α -KG 相同的结合口袋, 竞争性的抑制 α -KG 依赖性的双加氧酶, 包括组蛋白脱甲基酶和 DNA 去甲基化酶, 从而导致 DNA 和组蛋白超甲基化, 使表观遗传学调节异常, 阻断了细胞分化^[13-16]。

2 IDH 突变与肿瘤

越来越多的证据表明, IDH 突变促进了多种血液和实体肿瘤的发生与发展。最近的研究表明, 突变体 IDH 酶的过表达可以诱导组蛋白和 DNA 超甲基化, 以及阻断细胞的分化, 从而有助于肿瘤的起始和进展, 但这可以通过 IDH 突变酶的小分子抑制剂来逆转^[17]。因此研究 IDH 突变与肿瘤发生发展之间的关系可能为恶性肿瘤的临床治疗和针对突变型 IDH 的药物发展提供新的思路。

2.1 IDH 突变与胶质瘤

胶质瘤是最常见的颅内恶性肿瘤, 其发病率和死亡率呈逐年上升的趋势。早在 2008 年 Parsons 等^[9] 研究发现 IDH 基因突变与脑肿瘤特别是神经胶质瘤的发生发展密切相关, 但 IDH 突变导致胶质瘤发生和进展的机制研究尚不明确。IDH 突变主要发生在初级胶质瘤和二级胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) (>80 %) 中, 现在普遍认为 IDH 突变是初级胶质瘤和二级 GBM 的确定性分子标志物^[18]。Sasaki 等^[19] 通过脑特异性 IDH1-R132H 突变条件敲入小鼠, 观察 IDH 突变小鼠的特征。研究发现 IDH1 突变导致小鼠脑出血和围产期死亡, 且 IDH1 突变细胞还显示高水平的 D-2HG, 这与缺氧诱导转录因子 -1 α (HIF-1 α) 的脯氨酰羟甲基化抑制和 HIF-1 α 靶基因转录上调有关。此外, D-2HG 还阻断胶原蛋白的脯氨酰羟甲基化, 引起胶原蛋白成熟缺陷, 未成熟胶原蛋白的积累引起的内质网应激反应可能是这些突变体胚胎致死的主要原因。这些结果表明 IDH1 突变产生的 D-2HG 所介导胶原蛋白成熟的损伤导致在胶质瘤进展中发挥作用的基底膜畸变, 从而促进了胶质瘤的进展。最

近有研究报道, 在初级胶质瘤中 IDH 突变对其免疫环境产生影响, 突变体 IDH1 的表达抑制了 T 淋巴细胞在肿瘤部位的积聚。有学者通过对胶质瘤临床样本以及胶质瘤体内外模型分析, 探究了 IDH 突变对胶质瘤免疫环境的影响^[20]。研究结果显示在小鼠神经胶质瘤模型中, IDH1 突变降低了 CD8⁺ 细胞毒素 T 淋巴细胞相关基因的表达, 并且下调了 IFN- γ 诱导趋化因子包括 CXCL10 的水平, 这与 CXCL10 的调节因子 STAT1 的表达水平降低有关。同时该研究还证明了 CXCL10 和 CD8⁺ T 淋巴细胞的减少可以被 IDH1 突变特异性抑制剂 IDH-C35 所逆转, 此外 IDH-C35 增强了具有 IDH 突变的胶质瘤小鼠免疫治疗的疗效。也有少数文献报道 IDH 突变减缓神经胶质瘤的恶化, 通过对 354 例神经胶质瘤患者中 IDH1 突变和 PI3K/Akt 信号转导 (与恶性胶质瘤表型发展相关的信号通路) 关系进行研究, 发现在胶质瘤中突变体 IDH1 和 PI3K/Akt 信号激活的标志物之间呈负相关, IDH1 突变以 2-HG 依赖的方式抑制 Akt 磷酸化^[21]。该研究提供临床样本和体外证据表明 IDH1 突变抑制 PI3K/Akt 信号转导, 减缓神经胶质瘤恶性化。

2.2 IDH 突变与急性髓系白血病

急性髓系白血病 (Acute myeloid leukemia, AML) 是一种起源于造血干细胞 (祖细胞) 的常见恶性血液肿瘤, 它是一类高度异质性疾病, 严重危害着人类的生命健康。IDH 突变是急性髓系白血病中的一种新型突变, 它可能参与了白血病的发病过程。2009 年有学者对 AML 患者进行基因组测序分析, 首次发现了在 AML 中存在 IDH 基因突变^[22]。之后有文献报道 IDH 突变在正常核型 AML 患者中的发生率明显高于核型异常者, 并且两者比较具有统计学意义^[23,24]。此外, 通过研究 6877 例成年 AML 患者中 IDH1、IDH2 的突变情况, 发现 IDH1 和 IDH2 突变分别占了 7.3 % 和 9.7 %, 并且 IDH1 和 IDH2 在正常核型患者中的突变率比异常核型患者高^[25], 这与 Thol 等^[23]、Schnittger 等^[24] 的研究结果相一致。目前已经证实 2-HG 在体内过度积累会竞争性抑制组蛋白去甲基化酶和 5- 甲基胞嘧啶羟化酶 TET 家族, 导致细胞内组蛋白超甲基化, 而 TET2 酶催化功能被抑制后失去了催化 5- 甲基胞嘧啶生成 5- 羟甲基胞嘧啶的能力, 使细胞内 5- 甲基胞嘧啶积累过多, 最终导致 DNA 超甲基化, 进而损害了造血细胞的分化并且增加干细胞标志物的表达, 促进肿瘤的发生与进展^[26]。另有研究发现在红细胞白血病细胞系 TF-1 的培养中加入 D-2HG 或体外过表达 IDH 突变, 可以抑制造血细胞正常分化, 促进肿瘤细胞增殖, 从而促进白血病的形成和发展^[27]。为了进一步研究 IDH 突变与白血病基因组甲基化和造血细胞分化之间的关系, 有学者利用 LSL 系统将 IDH1-R132H 条件引入小鼠 IDH1 基因座, 首次建立了具有 IDH 突变的动物模型^[28]。研究发现在 IDH1 基因敲入小鼠中, IDH 突变引起早期造血祖细胞数量增加, 并发展为髓外致血肿的脾肿大和贫血, 这表明其骨髓功能障碍。此外, IDH 突变细胞具有超甲基化组蛋白和 DNA 甲基化的改变, 这与含 IDH 突变的 AML 中基因组甲基化的改变相似, 并且这种表观遗传学的改变对造血细胞的正常分化产生影响, 抑制造血细胞分化, 促进肿瘤的发展。

2.3 IDH 突变与其他实体瘤

IDH 突变除主要发生在胶质瘤和急性髓系白血病中之外,

还发生在其他实体肿瘤中,如软骨肉瘤、肝内胆管细胞癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、前列腺癌等^[5]。有文献报道显示在软骨肉瘤和内生骨膜软骨瘤中检测到 IDH1/2 突变,而在其他间充质肿瘤如骨软骨瘤中未检测到 IDH 突变。而且在 IDH1/2 突变中 IDH1 突变的发生率较为频繁,而 IDH2 突变则较少发生, IDH1 和 IDH2 突变的比率大约为 10.6:1^[20]。此外, Hirata 等^[20]使用 Sanger 测序方法确定了人类内生软骨瘤和软骨肉瘤中的 IDH 突变谱,其中包括之前未被报道的 IDH1-R132Q 突变。并且作者还进行了体内、体外实验研究 IDH 突变对软骨细胞分化和软骨瘤形成的影响,研究发现 IDH 突变破坏了软骨细胞生长板结构,抑制软骨细胞分化,使软骨发育不良,并导致多个内生软骨瘤样损伤,最终引起软骨肉瘤。在肝内胆管细胞癌中, IDH 突变是一个新的发现。有研究表明在 25 % 的肝内胆管癌患者中具有 IDH 突变,且 IDH1 的突变率大于 IDH2 突变率^[31]。此外,在肝内胆管癌中 IDH 突变通过 2-HG 的产生抑制 HNF-4 α (肝细胞分化的主要调节因子),进而阻断肝细胞的正常分化,而细胞的增殖水平显著升高,从而促进了肝内胆管癌的发生与进展^[32]。目前有文献报道致癌代谢物 D-2HG 与肿瘤转移有关,研究发现在结直肠癌细胞中,即使没有 IDH 突变, D-2HG 及其对映体 L-2HG 的水平可以通过谷氨酰胺回补升高。D-2HG 而不是 L-2HG,增加了 ZEB1 启动子区域的组蛋白 H3 赖氨酸 4 的三甲基化, ZEB1 是上皮-间质转化 (EMT) 的主要调控因子,并且增加了 ZEB1 基因的表达以直接诱导结直肠癌细胞 EMT。EMT 促进癌细胞入侵局部组织并进入血液的能力,导致远处器官转移。D-2HG 水平在结直肠癌临床样本中升高,特别是与远处转移相关的临床样本,这暗示了 D-2HG 在肿瘤转移中的作用^[33]。

3 IDH 突变抑制剂的开发

随着研究的深入, IDH 突变逐渐成为胶质瘤、急性髓系白血病等恶性肿瘤的研究新靶点,因此越来越多的学者关注于针对 IDH 突变的分子靶向抑制剂的开发。通过利用高通量筛选的方法鉴定出选择性 IDH1-R132H 抑制剂 AGI-5198, AGI-5198 能以剂量依赖性的方式阻断突变体酶 IDH1 产生 2-HG 的能力,但对野生型的 IDH 没有影响。该研究还表明突变体 IDH1 被阻断后损害了神经胶质瘤细胞的生长,而突变体 IDH1 抑制剂 AGI-5198 可以诱导组蛋白 H3K9me3 的去甲基化并诱导与分化相关基因的重新表达^[34]。有学者开发了一种小分子抑制剂 AGI-6780,它可以有效和有选择性的抑制突变体 IDH2-R140Q。该研究证实体外给予 AGI-6780,可以诱导红细胞白血病细胞系 TF-1 和人急性髓系白血病细胞分化^[35]。另有文献报道了首个靶向治疗具有 IDH2 突变的急性髓系白血病的新药 AG-221,它可以有效地抑制 IDH2 突变。AG-221 能够抑制 2-HG 的产生,并在具有 IDH2 突变的 AML 细胞和异种移植小鼠模型中诱导细胞分化,为异种移植小鼠提供生存获益,具有重要的临床意义^[36]。目前,该药物已经作为孤儿药治疗急性髓系白血病在美国上市。

4 展望

IDH 突变在肿瘤特别是胶质瘤和 AML 的发生、发展过程

中发挥着重要作用,是胶质瘤和 AML 患者中常见的突变类型。IDH 突变有望成为肿瘤患者诊断、治疗、判断预后的新靶标。此外, IDH 突变是肿瘤发生的早期分子事件,在肿瘤发生过程中起着重要的作用,但 IDH 突变导致肿瘤发生与发展的确切分子机制尚不明确,因此进一步深入研究 IDH 突变与肿瘤发生发展之间的关系,可为肿瘤的治疗提供新的策略,并为研发有效的针对 IDH 突变的分子靶向药物提供参考依据。

参考文献 (References)

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674
- [3] Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism [J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(13): 932-941
- [4] Yen KE, Bittinger MA, Su SM, et al. Cancer-associated IDH mutations: biomarker and therapeutic opportunities [J]. Oncogene, 2010, 29(49): 6409-6417
- [5] Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities [J]. Cancer Discov, 2013, 3(7): 730-741
- [6] Lee SM, Koh HJ, Park DC, et al. Cytosolic NADP (+)-dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells [J]. Free Radic Bio Med, 2002, 32(11): 1182-1196
- [7] Bleeker FE, Atai NA, Lamba S, et al. The prognostic IDH1 (R132) mutation is associated with reduced NADP⁺-dependent IDH activity in glioblastoma[J]. Acta Neuropathol, 2010, 119(4): 487-494
- [8] Kirkman HN, Rolfo M, Ferraris AM, et al. Mechanisms of protection of catalase by NADPH Kinetics and stoichiometry [J]. J Biol Chem, 1999, 274(20): 13908-13914
- [9] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme [J]. Science, 2008, 321 (5897): 1807-1812
- [10] Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate [J]. Nature, 2009, 462(7274): 739-744
- [11] Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting α -ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate [J]. Cancer Cell, 2010, 17(3): 225-234
- [12] Gross S, Cairns RA, Minden MD, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations[J]. J Exp Med, 2010, 207 (2): 339-344
- [13] Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases [J]. Cancer Cell, 2011, 19(1): 17-30
- [14] Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation[J]. Nature, 2012, 483(7390): 474-478
- [15] Koivunen P, Lee S, Duncan CG, et al. Transformation by the (R) -enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation [J]. Nature, 2012, 483(7390): 484-488

- [16] Chowdhury R, Yeoh KK, Tian YM, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases [J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(5): 463-469
- [17] Kernytzky A, Wang F, Hansen E, et al. IDH2 mutation-induced histone and DNA hypermethylation is progressively reversed by small-molecule inhibition[J]. *Blood*, 2015, 125(2): 296-303
- [18] Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(4): 764-772
- [19] Sasaki M, Knobbe CB, Itsumi M, et al. D-2-hydroxyglutarate produced by mutant IDH1 perturbs collagen maturation and basement membrane function[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(18): 2038-2049
- [20] Kohanbash G, Carrera DA, Shrivastav S, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations suppress STAT1 and CD8⁺ T cell accumulation in gliomas[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(4): 1425-1437
- [21] Birner P, Pusch S, Christov C, et al. Mutant IDH1 inhibits PI3K/Akt signaling in human glioma[J]. *Cancer*, 2014, 120(16): 2440-2447
- [22] Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1058-1066
- [23] Thol F, Damm F, Wagner K, et al. Prognostic impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116(4): 614-616
- [24] Schnittger S, Haferlach C, Ulke M, et al. IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status[J]. *Blood*, 2010, 116(25): 5486-5496
- [25] Dinesh Rakheja MD, Sergej Konoplev MD, L. Jeffrey Medeiros MD, et al. IDH mutations in acute myeloid leukemia[J]. *Human Pathology*, 2012, 43(10): 1541-1551
- [26] Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(6): 553-567
- [27] Losman JA, Looper RE, Koivunen P, et al. (R)-2-hydroxyglutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible[J]. *Science*, 2013, 339(6127): 1621-1625
- [28] Sasaki M, Knobbe CB, Munger JC, et al. IDH1 (R132H) mutation increases murine haematopoietic progenitors and alters epigenetics[J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 656-659
- [29] Amary MF, Bacsí K, Maggiani F, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours[J]. *J Pathol*, 2011, 224(3): 334-343
- [30] Hirata M, Sasaki M, Cairns RA, et al. Mutant IDH is sufficient to initiate enchondromatosis in mice[J]. *PNAS*, 2015, 112(9): 2829-2834
- [31] Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping [J]. *Oncologist*, 2012, 17(1): 72-79
- [32] Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, et al. Mutant IDH inhibits HNF-4 α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer[J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 110-114
- [33] Colvin H, Nishida N, Konno M, et al. Oncometabolite D-2-Hydroxyglutarate directly induces Epithelial-Mesenchymal Transition and is associated with distant metastasis in colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36289
- [34] Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells[J]. *Science*, 2013, 340(6132): 626-630
- [35] Wang F, Travins J, DeLaBarre B, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation [J]. *Science*, 2013, 340(6132): 622-626
- [36] Yen K, Travins J, Wang F, et al. AG-221, a First-in-Class Therapy Targeting Acute Myeloid Leukemia Harboring Oncogenic IDH2 Mutations[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(5): 478-493

(上接第 4302 页)

- [16] Gibson PR. History of the low FODMAP diet [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32 Suppl 1: 5-7
- [17] Barrett J S, Gearry R B, Muir J G, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 31(8): 874-882
- [18] Marciani L, Cox E F, Hoad C L, et al. Postprandial Changes in Small Bowel Water Content in Healthy Subjects and Patients With Irritable Bowel Syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 469-477
- [19] Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2013, 109(1): 110-119
- [20] Madsen J L, Linnet J, Rumessen J J. Effect of Nonabsorbed Amounts of a Fructose-Sorbitol Mixture on Small Intestinal Transit in Healthy Volunteers[J]. *Digestive Diseases & Sciences*, 2006, 51(1): 147-153
- [21] Huamán JW, Felip A, Guedea E, et al. The diet low in fermentable carbohydrates short chain and polyols improves symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders in Spain [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2015, 38(3): 113-122
- [22] Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment [J]. *Gut*, 2015, 64(1): 93-100
- [23] Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet [J]. *Proc Nutr Soc*, 2016, 24: 1-13
- [24] Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet[J]. *Proc Nutr Soc*, 2016, 75(3): 306-318