

# 肥胖与大肠腺瘤关系的临床及分子机制

王娜, 黄志刚, 陈锡美, 叶荣菊, 王伟, 张霞, 张建培

王娜, 上海长宁区中心医院消化内科 上海市 200336  
黄志刚, 陈锡美, 王伟, 张霞, 张建培, 上海同济大学医学院附属同济医院消化内科 上海市 200065  
叶荣菊, 上海静安区老年医院消化内科 上海市 200040  
王娜, 2005年上海同济大学医学院消化内科硕士, 现工作在上海长宁区中心医院, 主要从事大肠肿瘤的临床和实验研究。  
作者贡献分布: 王娜与黄志刚对此文所作贡献均等; 此课题由黄志刚与陈锡美设计; 研究过程由王娜, 叶荣菊, 王伟, 张霞及张建培操作完成; 数据分析由王娜完成; 本论文写作由王娜与黄志刚完成。  
通讯作者: 黄志刚, 200065, 上海市, 上海同济大学医学院附属同济医院消化内科。 huangzg@foxmail.com  
电话: 021-66111074  
收稿日期: 2008-08-03 修回日期: 2008-09-09  
接受日期: 2008-09-17 在线出版日期: 2008-10-18

## Clinical and molecular mechanism of the relationship between obesity and colorectal adenoma

Na Wang, Zhi-Gang Huang, Xi-Mei Chen, Rong-Ju Ye, Hui Wang, Xia Zhang, Jian-Pei Zhang

Na Wang, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Changning District, Shanghai 200336, China  
Zhi-Gang Huang, Xi-Mei Chen, Hui Wang, Xia Zhang, Jian-Pei Zhang, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital affiliated to Medical College of Shanghai Tongji University, Shanghai 200065, China  
Rong-Ju Ye, Department of Gastroenterology, Jing'an Geriatric Hospital, Shanghai 200040, China  
Correspondence to: Dr. Zhi-Gang Huang, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital affiliated to Medical College of Shanghai Tongji University, Shanghai 200065, China. huangzg@foxmail.com  
Received: 2008-08-03 Revised: 2008-09-09  
Accepted: 2008-09-17 Published online: 2008-10-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between obesity and the colorectal precancerous lesion-adenoma, and to further investigate relationship between obesity and colon cancer and its prevention and treatment.

**METHODS:** A total of 539 subjects who underwent colonoscopy in Tongji Hospital from December 2006 to December 2007 were selected, and divided into the adenoma group ( $n = 250$ ) and the control group ( $n = 289$ ). Body height, weight, waist and hip circumference were measured, respectively. All data were analyzed using logistic

multi-factors regression. Four adenomatous tissues, pathologically-confirmed as tubular adenoma or tubulovillous adenoma, 2 with BMI > 24, WC > 85 cm, and the others with BMI < 24, WC < 85 cm, were selected from adenoma group, and used to screen the differentially expressed gene by Oligo Signal Transduction Pathway Microarray.

**RESULTS:** Obesity (by using BMI cut-offs) ( $OR_{adj} = 2.48$ , 95% CI = 1.19-5.20,  $P = 0.016$ ) and abdominal adiposity (by using WC cut-offs) ( $OR_{adj} = 1.75$ , 95% CI = 1.15-2.66,  $P = 0.009$ ) were significantly associated with an increased risk of colorectal adenomas, especially in men ( $OR_{adj} = 4.10$  and 1.70, 95% CI = 1.26-13.31 and 1.00-2.88,  $P = 0.019$  and 0.019, respectively), but there was no association in overweight group. Abdominal adiposity based on WHR showed no significant difference. Genomic hybridization showed 23 differentially expressed genes between the two groups. Among them, there were 6 genes up-regulated in BMI > 24 group, and 17 genes down-regulated in BMI < 24 group. Foxa2 was up-regulated, and IL-8 and Leptin were down-regulated.

**CONCLUSION:** Obesity or abdominal adiposity is positively associated with colorectal adenomas; the risk is highly increased in men. It is presumed that there are several abnormally expressed factors in the colorectal adenomatous tissues of obesity.

**Key Words:** Obesity; Colorectal adenoma; Epidemiology; Pathway-focused chip

Wang N, Huang ZG, Chen XM, Ye RJ, Wang H, Zhang X, Zhang JP. Clinical and molecular mechanism of the relationship between obesity and colorectal adenoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(29): 3283-3288

## 摘要

**目的:** 初步了解肥胖人群患大肠腺瘤的危险性, 并进一步深入探讨肥胖与大肠肿瘤的关系及其防治。

**方法:** 选择2006-12/2007-12在我院行结肠镜检查的患者539例, 分为大肠腺瘤组( $n = 250$ )

## ■背景资料

肥胖人群发生大肠癌的危险性明显增高, 许多脂肪细胞因子在肥胖的大肠癌患者中表达异常, 而肥胖与大肠癌的癌前病变-大肠腺瘤的相关研究值得重视。

## ■同行评议者

王振宁, 教授, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科; 刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

## ■研究前沿

肥胖与大肠癌的癌前病变-大肠腺瘤的临床及分子水平相关研究目前国内报道甚少,如深入研究,有望为大肠肿瘤的防治提供一定依据。

和正常对照组( $n = 289$ ),测量身高、体质量、腰围及臀围,利用多因素Logistic回归进行相关性分析;从大肠腺瘤组中选择4例病理为管状腺瘤或绒毛管状腺瘤的大肠息肉组织,2例BMI  $>24 \text{ kg/m}^2$ , WC  $>85 \text{ cm}$ ; 2例BMI  $<24 \text{ kg/m}^2$ , WC  $<85 \text{ cm}$ ,进行信号通路功能芯片基因筛查。

**结果:**肥胖或腹型肥胖(以BMI和WC划分)患大肠腺瘤的调整后OR值分别为2.48(95% CI: 1.19-5.20,  $P = 0.016$ )和1.75(95% CI: 1.15-2.66,  $P = 0.009$ ),其中男性调整后的OR值分别为4.10(95% CI: 1.26-13.31,  $P = 0.019$ )和1.70(95% CI: 1.00-2.88,  $P = 0.019$ ),以BMI划分的超重组差异无统计学意义;以WHR划分的腹型肥胖在各种分析中均无统计学意义。基因芯片杂交结果显示,两组差异表达的基因共23个,其中BMI  $>24 \text{ kg/m}^2$ 组比BMI  $<24 \text{ kg/m}^2$ 组表达上调有6个,下调有17个,脂肪细胞因子Foxa2表达上调,IL-8和Leptin表达下调。

**结论:**肥胖或腹型肥胖与大肠腺瘤的发生存在显著相关性,肥胖男性的患病风险明显大于女性;患大肠腺瘤肥胖人群的腺瘤组织中存在一些异常表达的因子。

**关键词:** 肥胖; 大肠腺瘤; 流行病学; 功能分类基因芯片

王娜, 黄志刚, 陈锡美, 叶荣菊, 王伟, 张霞, 张建培. 肥胖与大肠腺瘤关系的临床及分子机制. 世界华人消化杂志 2008; 16(29): 3283-3288

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3283.asp>

## 0 引言

近年来随着经济发展,饮食结构的变化,全世界肥胖人群的比例逐年上升,我国的肥胖患者亦呈迅速增加趋势<sup>[1]</sup>。国内外许多大型流行病学资料显示<sup>[2-5]</sup>,肥胖人群发生大肠癌的危险性明显增高,并有研究发现许多脂肪细胞因子在肥胖的大肠癌患者中表达异常,但目前对肥胖与大肠癌的癌前病变-大肠腺瘤的相关研究国内报道甚少。为此,我们进行了肥胖与大肠腺瘤相关性的病例对照分析研究,初步了解肥胖人群患大肠腺瘤的危险性,并通过基因芯片探查大肠腺瘤组织中是否同样存在表达异常的脂肪细胞因子,为进一步深入研究肥胖与大肠肿瘤关系及其防治提供依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 以2006-12/2007-12在我院行结肠镜检

查的患者为调查对象,按照WHO1995年推荐的方法在行结肠镜前测量被调查者的身高、体质量、腰围、臀围,并记录有无糖尿病、吸烟及大肠癌或腺瘤家族史。结肠镜下发现大肠息肉且病理为腺瘤并排除高脂血症及大肠癌史的患者250例为腺瘤组,结肠镜证实大肠无病变的就诊者289例为对照组。两组人群年龄均在25-88(腺瘤组平均年龄 $61.02 \pm 12.60$ ; 对照组平均年龄 $51.44 \pm 12.60$ )岁之间,男性271人,女性268人。TrueLabeling-AMP™线性RNA扩增试剂盒(美国SuperArray公司); 化学发光检测试剂盒(美国SuperArray公司); 信号转导通路发现者Oligo基因芯片(美国SuperArray公司)。

## 1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 体质量指数(BMI,  $\text{kg/m}^2$ )和腰围(WC)采用中国肥胖问题工作组2003年建议的肥胖诊断标准,即 $24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$ 为超重,  $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖; 男性WC  $\geq 85 \text{ cm}$ 或女性WC  $\geq 80 \text{ cm}$ 为腹型肥胖(亦称向心性肥胖)<sup>[6]</sup>。腰臀比(WHR)标准采用男性WHR  $\geq 0.9$ 或女性WHR  $\geq 0.85$ 为腹型肥胖。腺瘤根据肠镜下发现息肉并行病理证实为管状腺瘤、绒毛管状腺瘤或绒毛状腺瘤而确诊。

1.2.2 临床标本: 4例结肠镜下切除的病理为管状腺瘤或绒毛管状腺瘤的大肠息肉组织。其中2例BMI  $>24 \text{ kg/m}^2$ , 腰围  $>85 \text{ cm}$ 为1组, 1名男性, 1名女性; 2例BMI  $<24 \text{ kg/m}^2$ , 腰围  $<85 \text{ cm}$ 为另1组, 1名男性, 1名女性。肠镜下切除息肉后即刻DEPC水清洗,置于液氮中保存。

1.2.3 芯片杂交检测: TRIzol抽提总RNA, 分光光度计定量,  $10 \text{ g/L}$ 琼脂糖凝胶电泳检测RNA的完整性与纯度。应用TrueLabeling-AMP™线性RNA扩增试剂盒对该4例样本进行cRNA扩增,同时行生物素标记。芯片预杂交2 h, 生物素标记的cRNA样品与GEAhyb杂交液混合旋转杂交过夜,洗膜2次,加入CDP-Star化学发光底物,晾干膜芯片,通过X胶片和扫描仪获得芯片图像,GEArray表达分析配套软件(GEArray Expression Analysis Suite)进行完整的芯片数据分析,筛选出比值 $\geq 2.0$ 或 $\leq 0.5$ 的基因作为差异表达基因。

**统计学处理** 所有数据资料均用SPSS13.0软件进行分析,建立多因素Logistic回归模型进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

## 2 结果

2.1 腺瘤组与对照组的基线资料 以BMI划分,250例腺瘤患者中94例超重,26例肥胖,289例正

表 1 正常组与腺瘤组的年龄、性别、糖尿病、吸烟、家族史分布情况 (%)

	年龄			性别		糖尿病		吸烟		家族史	
	<40	40-60	≥60	男	女	有	无	有	无	有	无
腺瘤组	13/250 (5.2)	102/250 (40.8)	135/250 (54.0)	163/250 (65.2)	87/250 (34.8)	24/250 (9.6)	226/250 (90.4)	41/250 (16.4)	209/250 (83.6)	11/250 (4.4)	239/250 (95.6)
正常组	55/289 (19.0)	168/289 (58.1)	66/289 (22.8)	108/289 (37.4)	181/289 (62.6)	9/289 (3.1)	280/289 (96.9)	27/289 (9.3)	262/289 (90.7)	4/289 (1.4)	285/289 (98.6)
总计	68/539 (12.6)	270/539 (50.1)	201/539 (37.3)	271/539 (50.3)	268/539 (49.7)	33/539 (6.1)	506/539 (93.9)	68/539 (12.6)	471/539 (87.4)	15/539 (2.8)	524/539 (97.2)

## ■ 相关报道

Sedjo *et al* 研究发现  $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$  组发生大肠腺瘤的危险度比  $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$  组要高, 且  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  组发生大肠腺瘤的危险度更高, 且女性的相对危险度高于男性, 并认为 WC 是发生大肠腺瘤的独立危险因素。

表 2 BMI、WC、WHR 与大肠腺瘤的相关性分析

		腺瘤发生率(%)	OR(95% CI) <sup>1</sup>	P 值	OR <sub>adj</sub> (95% CI) <sup>2</sup>	P 值
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	正常	130/317(41.0)	1.00		1.00	
	超重	94/181(51.9)	1.57(1.05-2.36)	0.029	1.47(0.97-2.23)	0.067
	肥胖	26/41(63.4)	2.45(1.17-5.07)	0.017	2.48(1.19-5.20)	0.016
WC(cm)	正常	73/201(36.3)	1.00		1.00	
	腹型肥胖	177/338(52.4)	1.79(1.19-2.70)	0.005	1.75(1.15-2.66)	0.009
WHR	正常	66/160(40.4)	1.00		1.00	
	腹型肥胖	184/379(51.6)	1.20(0.78-1.84)	0.409	1.17(0.76-1.80)	0.483

<sup>1</sup>调整了年龄和性别; <sup>2</sup>调整了可能的混杂因素: 年龄、性别、糖尿病、吸烟、家族史。

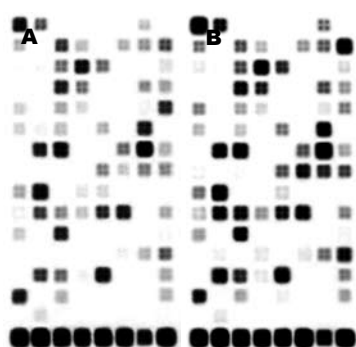


图 1 两组 BMI 不同者基因芯片杂交信号图。A: BMI > 24 组芯片信号灰度; B: BMI < 24 组芯片信号灰度。

常对照中 87 例超重, 15 例肥胖。以 WC 或 WHR 划分, 腺瘤组腹型肥胖分别为 177 例和 184 例, 正常组的分别为 161 例和 195 例。两组人群年龄、性别以及糖尿病、吸烟、家族史等影响因素的分布情况见表 1。

**2.2 BMI、WC、WHR 与大肠腺瘤的相关性** 调整性别、年龄、糖尿病、吸烟、家族史等多种影响因素后, 除超重人群发生大肠腺瘤的危险度未达到统计学差异, 以 BMI 划分的肥胖 ( $OR = 2.48$ , 95% CI = 1.19-5.20,  $P = 0.016$ ) 及以 WC 划分的腹型肥胖 ( $OR = 1.75$ , 95% CI = 1.15-2.66,  $P = 0.009$ ) 与大肠腺瘤的发生均呈较高的显著相关性。以 WHR 划分的腹型肥胖人群发生大肠腺瘤的风险无统计学差异(表 2)。

**2.3 BMI、WC、WHR 与大肠腺瘤相关性的性别差异** 男性在调整年龄、糖尿病、吸烟、家族史等多种影响因素后, 以 BMI 划分的肥胖组  $OR$  值达 4.10 (95% CI = 1.26-13.31,  $P = 0.019$ ), 以 WC 划分的腹型肥胖组  $OR$  值达 1.70 (95% CI = 1.00-2.88,  $P = 0.048$ ), 患大肠腺瘤的危险度显著增高, 超重组仍未达到统计学差异, 而女性患此病的危险性小于 1。以 WHR 划分的腹型肥胖男女人群发生该病的风险分别均无统计学意义(表 3)。

**2.4 基因芯片杂交** 芯片杂交结果见图 1, 芯片数据分析显示两组差异表达的基因共 23 个, BMI > 24 组比 BMI < 24 组表达上调的有 6 个, 表达下调的有 17 个, 其中与肥胖相关的因子有 FOXA2、IL-8 和 Leptin, FOXA2 表达上调, IL-8 和 Leptin 表达下调(表 4)。

### 3 讨论

本次病例对照研究结果显示, BMI 升高的患者发生大肠腺瘤的危险性明显增高, 尤其是 BMI  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  的肥胖人群, 其患大肠腺瘤的危险度是正常人的 2.48 倍 (95% CI = 1.19-5.20), 这与国外大多数研究结果相似<sup>[7-9]</sup>。Sedjo *et al*<sup>[10]</sup> 将 600 名平均年龄为 64 岁有或无症状的大肠腺瘤患者按 BMI 分成三组, 发现  $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$  组

## ■创新盘点

在临床资料调查的基础上进一步行分子水平的研究,对肥胖与大肠腺瘤的关系进行更深入的研究。

表 3 不同性别的BMI、WC、WHR与大肠腺瘤的相关性分析

	男				女			
	OR(95%CI) <sup>1</sup>	P值	OR <sub>adj</sub> (95%CI) <sup>2</sup>	P值	OR(95%CI) <sup>1</sup>	P值	OR <sub>adj</sub> (95%CI) <sup>2</sup>	P值
BMI(kg/m <sup>2</sup> )								
正常	1.00		1.00		1.00		1.00	
超重	1.49(0.86–2.59)	0.155	1.34(0.76–2.37)	0.314	0.64(0.35–1.18)	0.155	0.67(0.36–1.24)	0.205
肥胖	4.12(1.28–13.28)	0.018	4.10(1.26–13.31)	0.019	0.89(0.30–2.66)	0.842	0.97(0.32–2.89)	0.954
WC(cm)								
正常	1.00		1.00		1.00		1.00	
肥胖	1.69(1.01–2.82)	0.046	1.70(1.00–2.88)	0.048	0.58(0.28–1.16)	0.124	0.58(0.28–1.18)	0.131
WHR								
正常	1.00		1.00		1.00		1.00	
肥胖	1.27(0.75–2.16)	0.369	1.21(0.71–2.09)	0.482	1.09(0.53–2.25)	0.812	1.05(0.51–2.18)	0.893

<sup>1</sup>调整了年龄和性别; <sup>2</sup>调整了可能的混杂因素: 年龄、性别、糖尿病、吸烟、家族史。

表 4 肥胖组较正常组表达上调基因和下调基因

因子	全称	正常组标准值	肥胖组标准值	肥胖标/正常标
ATF2	Activating transcription factor 2	1.8204E-3	5.3992E-3	2.9658E+0 <sup>1</sup>
BAX	BCL2-associated X protein	7.4304E-5	3.5237E-3	4.7422E+1 <sup>1</sup>
BCL2	B-cell CLL/lymphoma 2	2.3220E-3	5.4181E-3	2.3334E+0 <sup>1</sup>
FN1	Fibronectin 1	3.0747E-1	6.9380E-1	2.2565E+0 <sup>1</sup>
FOXA2	Forkhead box A2	1.1944E-2	5.8879E-2	4.9295E+0 <sup>1</sup>
KLK3	Kallikrein-related peptidase 3	3.5870E-2	8.7220E-2	2.4315E+0 <sup>1</sup>
BCL2L1	BCL2-like 1	3.4914E-1	1.4864E-1	4.2573E-1 <sup>2</sup>
NAIP	NLR family, apoptosis inhibitory protein	8.7864E-3	4.2057E-3	4.7865E-1 <sup>2</sup>
CCND1	Cyclin D1	7.8669E-2	3.2603E-2	4.1444E-1 <sup>2</sup>
CXCL9	Chemokine (C-X-C motif) ligand 9	3.1473E-1	1.2994E-1	4.1286E-1 <sup>2</sup>
EN1	Engrailed homeobox 1	1.1108E-2	4.9066E-3	4.4170E-1 <sup>2</sup>
IL1 $\alpha$	Interleukin 1, alpha	5.5022E-2	1.7448E-2	3.1711E-1 <sup>2</sup>
IL2RA	Interleukin 2 receptor, alpha	4.7090E-2	6.5548E-3	1.3920E-1 <sup>2</sup>
IL4	Interleukin 4	1.9040E-2	6.7821E-3	3.5620E-1 <sup>2</sup>
IL8	Interleukin 8	7.8034E-1	1.4638E-1	1.8759E-1
LEP	Leptin (obesity homolog, mouse)	2.6489E-2	1.2143E-2	4.5843E-1 <sup>2</sup>
MMP10	Matrix metalloproteinase 10 (stromelysin 2)	1.5760E-1	6.4676E-2	4.1039E-1 <sup>2</sup>
MYC	V-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian)	7.7896E-1	3.1393E-1	4.0301E-1 <sup>2</sup>
PTGS2	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)	2.8923E-2	6.3653E-3	2.2008E-1 <sup>2</sup>
RBBP8	Retinoblastoma binding protein 8	7.0403E-2	2.0555E-2	2.9196E-1 <sup>2</sup>
RBP1	Retinol binding protein 1, cellular	4.4285E-2	1.8433E-2	4.1623E-1 <sup>2</sup>
RBP2	Retinol binding protein 2, cellular	8.8997E-2	2.1009E-2	2.3607E-1 <sup>2</sup>
WISP1	WNT1 inducible signaling pathway protein 1	7.2911E-2	3.4725E-2	4.7627E-1 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>上调基因, 肥胖标/正常标 $\geq 2$ ; <sup>2</sup>下调基因, 肥胖标/正常标 $\leq 0.5$ 。

发生大肠腺瘤的危险度比BMI<25 kg/m<sup>2</sup>组要高1.46倍, 而BMI $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>组发生大肠腺瘤的危险度达到BMI<25 kg/m<sup>2</sup>的2.26倍。Jacobs *et al*<sup>[11]</sup>对2465例有大肠腺瘤史的患者进行的一项回顾

性研究结果提示BMI $\geq 30$ 的患者再发大肠腺瘤的危险度增高(OR = 1.17, 95% CI = 0.92-1.48)。但亦有相反的观点, Wallace *et al*<sup>[12]</sup>进行的一项调查认为BMI与各病理分期及部位的大肠腺瘤

的发生均无明显关联. 韩国一项对860例就诊者行结肠镜筛查的研究亦有相同结论<sup>[13]</sup>. 本研究发现肥胖男性的患病风险显著高于女性, 其患大肠腺瘤的危险度是正常人的4.10倍(95% CI = 1.26-13.31), 女性在腺瘤患者中所占比例(34.8%)亦偏少, 也提示男性可能比女性更易患大肠腺瘤. 这与Morimoto *et al*<sup>[14]</sup>研究的结果一致, 他们按不同病理分型将被调查者分三组, 每组肥胖男性的OR值在1.6-2.6之间, 女性的OR值在0.8-1.1之间, 男性均高于女性. Jacobs *et al*<sup>[11]</sup>的研究亦提示男性的患病风险大(OR = 1.36, 95% CI = 1.01-1.83), 而女性呈负相关(OR = 0.90, 95% CI = 0.60-1.33). 韩国另一项1744例无症状人群肠镜筛查结果显示高BMI与大肠腺瘤的发生显著相关, 且认为在70岁之前肥胖男性的患病风险大, 而70岁以后性别差异不明显<sup>[15]</sup>. 但Sedjo *et al*<sup>[10]</sup>认为女性的相对危险度高于男性, 产生这种性别差异的原因目前尚不清楚.

研究显示WC的增大与大肠腺瘤的发生呈正相关(OR = 1.75, 95% CI = 1.15-2.66), 而WHR在各组统计学分析中均无显著统计学差异. 目前对大肠腺瘤与WC和WHR的相关研究非常有限. 韩国一项调查研究( $n = 2531$ )显示代谢综合征患者患大肠腺瘤的风险增高(OR = 1.51, 95% CI = 1.18-1.93), 认为WC是发生大肠腺瘤的独立危险因素<sup>[16]</sup>, Sedjo *et al*<sup>[10]</sup>的研究亦有类似结论, Jacobs *et al*<sup>[11]</sup>研究结果提示随着WC的升高患大肠腺瘤的危险度有升高趋势, 但未达到统计学差异. Lee *et al*<sup>[17]</sup>和Morimoto *et al*<sup>[14]</sup>的研究显示WHR与大肠腺瘤的发生正相关. 而本研究认为WHR不能很好反映腹型肥胖与大肠腺瘤的相关性, 这可能与种族差异有关, 或可能臀围受个体骨盆横径的影响较大, 故认为腰臀比不能很好代表内脏脂肪堆积的程度.

脂肪组织产生并释放的因子目前已知的有上百种, 这些因子分属于不同类别的分子家族, 均具有多种生物学活性. Kim *et al*<sup>[18]</sup>对242例大肠腺瘤患者及631例正常对照组进行研究, 结果证实患大肠腺瘤的肥胖者血清中IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP均升高. 我们的基因芯片杂交结果显示在113个标志基因中有6个基因上调和17个基因下调, 所涉及的信号通路主要是应激通路、P53通路、PI-3K/AKT通路、Jak/Src通路、雌激素通路、雄激素通路、Hedgehog通路、NF- $\kappa$ B通路、Wnt通路、胰岛素通路以及维甲酸通路等. 这些信号通路具有调节细胞增殖、

抑制凋亡以及细胞分化黏附等功能.

研究表明, 与肥胖相关的因子有Foxa2、IL-8、Leptin等. 本研究中, Foxa2(Forkhead box a2)在肥胖人群的大肠腺瘤组织中mRNA水平表达增高. Foxa2是翼螺旋转录因子家族的一个成员, 在前脂肪细胞中表达, 当出现胰岛素抵抗时, Foxa2可被激活, 并与Akt相互作用, 是PI-3K通路的重要调节因子<sup>[19]</sup>. 据此我们推测肥胖人群中存在胰岛素抵抗时, 激活了Foxa2, 从而可能进一步参与PI-3K信号通路的传导, 促进细胞增殖. IL-8亦可由脂肪组织分泌, 已明确其参与了NF- $\kappa$ B通路激活. 本研究中IL-8在肥胖人群的大肠腺瘤组织中mRNA表达水平是降低的, 其具体机制尚需进一步研究. 肥胖基因的表达产物Leptin可通过多种信号通路途径促有丝分裂和抑制凋亡, 从而促进结肠肿瘤的生长. Chia *et al*<sup>[20]</sup>进行的一项病例对照研究发现随着血清Leptin的浓度升高, 男性患大肠腺瘤的危险性升高, 但这种相关性在女性中不明显. 但也有研究显示血清Leptin水平与结肠癌无明显相关性<sup>[21]</sup>. 我们的芯片杂交结果中Leptin在肥胖人群的大肠腺瘤组织中mRNA表达水平是降低的. 既往研究主要集中在检测大肠癌或腺瘤患者血清Leptin的浓度以及大肠癌组织中的Leptin表达水平, 经文献检索未找到对大肠腺瘤组织中Leptin表达水平的研究结果. 就我们的实验结果推测Leptin在血清中的作用机制与在腺瘤组织中的机制可能不一样, 是否存在其他因素干扰了Leptin在腺瘤中的表达, 使其在大肠癌的前期病变中作用不明显, 亦或因为我们标本量较少, 存在实验误差. 有学者<sup>[22]</sup>研究认为结肠癌组织中高表达的Leptin可能与胃泌素-胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)的分泌存在一定关系, 某些胃癌、结肠癌细胞株的生长可受到CCK和胃泌素的刺激, 而CCK-8的拮抗剂YM002可降低炎症性肠病中小鼠Leptin浓度, 进而缓解炎症程度, 推测结肠癌组织中Leptin表达水平可能会受到胃泌素-CCK分泌浓度的影响, 提示结肠癌组织中Leptin表达水平不一定与肥胖呈正相关.

其他表达异常的因子如Bcl-2、周期蛋白(Cyclin)D1及COX-2等均为NF- $\kappa$ B信号通路的靶基因产物, NF- $\kappa$ B信号通路将慢性炎症和肿瘤的形成联系起来, 还需进一步研究确证. 另外, 在慢性炎症和实体瘤生长过程中有调节血管生成作用的趋化因子CXCL9产生于巨噬细胞, 而部分脂肪细胞因子亦产生于脂肪组织的巨噬细胞,

#### ■应用要点

本研究初步探讨肥胖人群患大肠腺瘤的危险性及可能的分子学机制, 为今后进一步深入研究肥胖与大肠肿瘤关系及其防治提供依据.



### ■同行评价

本研究探讨了肥胖与大肠癌发生的相关风险,并进行了相应的分子机制研究,设计合理,原创性强,学术价值较好。

提示CXCL9亦可能来源于脂肪组织。

通过本次实验,我们发现肥胖或腹型肥胖与大肠腺瘤的发生存在显著的相关性,肥胖男性的患病风险明显大于女性。脂肪细胞因子是否在肥胖与大肠腺瘤的密切关系中起作用目前还不确定,但在肥胖组差异表达的因子与炎症发生及细胞增殖可能密切相关,尚需大样本研究进一步证实。

### 4 参考文献

- 1 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 姚崇华, 向红丁, 翟凤英, 马冠生, 杨晓光. 中国居民2002年营养与健康状况调查. 中华流行病学杂志 2005; 26: 478-484
- 2 Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guernec G, Bergmann MM, Linseisen J, Becker N, Trichopoulos A, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Van Guelpen B, Palmqvist R, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 920-931
- 3 Hou L, Ji BT, Blair A, Dai Q, Gao YT, Potter JD, Chow WH. Body mass index and colon cancer risk in Chinese people: menopause as an effect modifier. *Eur J Cancer* 2006; 42: 84-90
- 4 Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, Raich P, Colangelo L, O'Connell MJ, Wolmark N. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1647-1654
- 5 Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC, Kregar BE. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 559-567
- 6 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试行). 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 3-4
- 7 Tashiro M, Akiyama T, Yoshikawa I, Kume K, Otsuki M. Obesity as a risk factor for colorectal polyps in Japanese patients. *Gut* 2004; 53: 156
- 8 Guiler M, Connelly-Frost A, Keku TO, Martin CF, Galanko J, Sandler RS. Does physical activity modify the association between body mass index and colorectal adenomas? *Nutr Cancer* 2005; 51: 140-145
- 9 Cholongitas E, Pipili C, Dasenaki M, Plexousakis E, Delibaltadakis G. Is diabetes mellitus or obesity

a more important risk factor for colonic adenoma? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 692

- 10 Sedjo RL, Byers T, Levin TR, Haffner SM, Saad MF, Tooze JA, D'Agostino RB Jr. Change in body size and the risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 526-531
- 11 Jacobs ET, Martínez ME, Alberts DS, Jiang R, Lance P, Lowe KA, Thompson PA. Association between body size and colorectal adenoma recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 982-990
- 12 Wallace K, Baron JA, Karagas MR, Cole BF, Byers T, Beach MA, Pearson LH, Burke CA, Silverman WB, Sandler RS. The association of physical activity and body mass index with the risk of large bowel polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2082-2086
- 13 Ji JH, Park BJ, Park YS, Hwang JH, Chung SH, Kim N, Lee DH, Jung HC, Song IS. [Clinicopathologic study of colorectal polyps and obesity in Korean adult] *Korean J Gastroenterol* 2007; 49: 10-16
- 14 Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, Bostick RM, Lais CJ, Potter JD. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1012-1018
- 15 Kim SE, Shim KN, Jung SA, Yoo K, Moon IH. An association between obesity and the prevalence of colonic adenoma according to age and gender. *J Gastroenterol* 2007; 42: 616-623
- 16 Kim JH, Lim YJ, Kim YH, Sung IK, Shim SG, Oh SO, Park SS, Yang S, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Choi YH. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1543-1546
- 17 Lee HL, Son BK, Lee OY, Jeon YC, Han DS, Sohn JH, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS, Lee MH, Lee DH, Kee CS. [Abdominal obesity, insulin resistance, and the risk of colonic adenoma.] *Korean J Gastroenterol* 2007; 49: 147-151
- 18 Kim S, Keku TO, Martin C, Galanko J, Woosley JT, Schroeder JC, Satia JA, Halabi S, Sandler RS. Circulating levels of inflammatory cytokines and risk of colorectal adenomas. *Cancer Res* 2008; 68: 323-328
- 19 杨金奎. Foxa2与2型糖尿病肝脏胰岛素抵抗的分子病因学. 国际内分泌代谢杂志 2006; 26: 317-319
- 20 Chia VM, Newcomb PA, Lampe JW, White E, Mandelson MT, McTiernan A, Potter JD. Leptin concentrations, leptin receptor polymorphisms, and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2697-2703
- 21 Stattin P, Palmqvist R, Soderberg S, Biessy C, Ardnor B, Hallmans G, Kaaks R, Olsson T. Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden. *Oncol Rep* 2003; 10: 2015-2021
- 22 孙军, 沈磊, 罗和生. 结肠癌瘦素和瘦素受体表达及其意义. 中华消化杂志 2006; 28: 561-562

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕