

# TNF- $\alpha$ 在结直肠癌患者血清中的水平及与瘦素及胰岛素抵抗的关系

沈名扬, 陈春生, 丛进春, 王俊江

沈名扬, 中国医科大学附属第四医院胃肠外科 辽宁省沈阳市 110032

陈春生, 丛进春, 中国医科大学附属盛京医院结直肠肿瘤肛  
门病外科 辽宁省沈阳市 110004

王俊江, 辽宁中医药大学附属医院肛肠科 辽宁省沈阳市  
110032

作者贡献分布: 此课题由沈名扬、李晓霞、陈春生设计; 研究过  
程由沈名扬、王俊江及丛进春完成; 数据分析由沈名扬完成; 本  
论文写作由沈名扬完成。

通讯作者: 李晓霞, 教授, 硕士生导师, 110032, 辽宁省沈阳市,  
中国医科大学附属第四医院胃肠外科。

lx555999@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-03-24 修回日期: 2011-06-21

接受日期: 2011-08-23 在线出版日期: 2011-08-28

## Correlation of serum TNF- $\alpha$ with serum leptin and insulin resistance in patients with colorectal cancer

Ming-Yang Shen, Chun-Sheng Chen, Jin-Chun Cong,  
Jun-Jiang Wang

Ming-Yang Shen, Department of Gastric-Colorectal Tumor  
Surgery, The Fourth Hospital of China Medical University,  
Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Chun-Sheng Chen, Jin-Chun Cong, Department of  
Colorectal Tumor Surgery, Shengjing Hospital of China  
Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province,  
China

Jun-Jiang Wang, Department of Gastric-Colorectal Tumor  
Surgery, Liaoning Chinese Medical University, Shenyang  
110032, Liaoning Province, China

Correspondence to: Professor Xiao-Xia Li, Department  
of Gastric-Colorectal Tumor Surgery, The Fourth Hospital  
of China Medical University, Shenyang 110032, Liaoning  
Province, China. lx555999@yahoo.com.cn

Received: 2011-03-24 Revised: 2011-06-21

Accepted: 2011-08-23 Published online: 2011-08-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship of serum  
TNF- $\alpha$  level with serum leptin and insulin resis-  
tance in patients with colorectal carcinoma.

**METHODS:** ELISA was used to detect serum  
levels of leptin and TNF- $\alpha$  in 100 patients with  
colorectal carcinoma and 80 normal controls.  
Fasting plasma glucose (FPG) and fasting serum  
insulin (FIns) were measured to calculate the ho-

meostasis model assessment of insulin resistance  
(HOMA-IR). The clinicopathological features  
were also recorded and analyzed.

**RESULTS:** Serum TNF- $\alpha$  levels in patients with  
colorectal carcinoma were significantly higher  
than in normal controls (125.68 pg/L vs 53.57  
pg/L,  $P < 0.05$ ). There was a significant differ-  
ence in serum TNF- $\alpha$  levels among patients with  
tumors of different stages (TNM) ( $P < 0.001$ ). A  
significant correlation was noted among serum  
leptin, serum TNF- $\alpha$  and HOMA-IR in patients  
with colorectal carcinoma ( $P < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** Serum TNF- $\alpha$  levels in patients  
with colorectal carcinoma were significantly  
higher than in normal persons. Tumor stage is  
associated with serum TNF- $\alpha$  levels in patients  
with colorectal carcinoma. There is a significant  
correlation among serum TNF- $\alpha$ , HOMA-IR and  
serum leptin in patients with colorectal carci-  
noma.

**Keywords:** Colorectal carcinoma; Leptin; Tumor  
necrosis factor- $\alpha$ ; Homeostasis model assessment  
of insulin resistance

Shen MY, Chen CS, Cong JC, Wang JJ. Correlation of  
serum TNF- $\alpha$  with serum leptin and insulin resistance  
in patients with colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua  
Zazhi* 2011; 19(24): 2597-2601

## 摘要

**目的:** 探讨结直肠癌患者血清中TNF- $\alpha$ 水平与  
瘦素表达和肿瘤临床表现型、胰岛素抵抗之  
间的关系。

**方法:** 肿瘤组选择100名结直肠癌患者, 选择  
80名健康成年人作为对照组。采用用双抗体夹  
心ABC-ELISA法测定血清TNF- $\alpha$ 及瘦素水平。

**结果:** 肿瘤组血清TNF- $\alpha$ 水平为(125.68pg/L),  
明显高于正常对照组(53.57pg/L)  $P = 0.008$ 。  
TNF- $\alpha$ 的表达与TNM分期相关, 随着临床分期  
(TNM)增高而升高  $P < 0.001$ 。与组织学分级无

## ■背景资料

早在100多年前, 人们就发现糖耐  
量异常与恶性肿  
瘤有关。TNF- $\alpha$ 是  
一种由巨噬细胞  
和活化T淋巴细胞  
产生的多功能细  
胞因子。已经研究  
被证实与肿瘤的  
发生及演进相关。  
近来发现TNF- $\alpha$   
在胰岛素抵抗代  
谢综合症中也有  
作用。

## ■同行评议者

刘宝林, 教授, 主  
任医师, 中国医科  
大学附属盛京医  
院

## ■ 研究前沿

很多研究证实了TNF- $\alpha$ 与各种肿瘤的相关性。近来瘦素与各种肿瘤的相关性也成为研究热点。在胰岛素抵抗方面的研究也报道了TNF- $\alpha$ 及瘦素与胰岛素抵抗引起的代谢综合征有关。并且有人提出胰岛素抵抗结直肠癌假说,但对其具体作用机制尚不清楚。

明显关系( $P = 0.13$ )。血清TNF- $\alpha$ 水平与瘦素表达呈正相关( $P = 0.11 < 0.05$ ),与HOMA-IR也呈明显正相关( $P < 0.001$ )。

**结论:** 结直肠癌患者的血清中的TNF- $\alpha$ 水平明显升高,并随着TNM分期的增加而升高,而与组织学分级无关。血清中TNF- $\alpha$ 的水平与瘦素表达及HOMA-IR明显相关。

**关键词:** 结直肠癌 瘦素 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 胰岛素抵抗指数

沈名扬, 陈春生, 丛进春, 王俊江. TNF- $\alpha$ 在结直肠癌患者血清中的水平及与瘦素及胰岛素抵抗的关系. 世界华人消化杂志 2011; 19(24): 2597-2601

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2597.asp>

## 0 引言

肥胖人群中的结直肠癌患病风险明显增加<sup>[1]</sup>,近期研究发现<sup>[1,2]</sup>,与肥胖密切相关的糖尿病及胰岛素抵抗均与结直肠癌的发病有关,Will在美国癌症预防中报告了糖尿病与直肠癌的关系,这是一个长时间大样本(100万人以上)的纵向流行病学研究<sup>[3]</sup>,结果采用比例危险分析,在调查年龄因素后患病密度比中度升高为1.45,显示胰岛素抵抗是一种独立的肿瘤危险因素。TNF- $\alpha$ 是由巨噬细胞和活化T细胞产生的一种功能细胞因子。文献报道, TNF- $\alpha$ 对肿瘤的作用具有双向性,一方面抑制某些肿瘤的生长,而另一方面他又可以促进癌转移<sup>[4]</sup>。相关研究提示TNF- $\alpha$ 与胰岛素抵抗相关。另一种机制认为是与脂源性因子例如瘦素的促进生长作用有关<sup>[5]</sup>。瘦素是一种脂源性激素。瘦素与体质量指数高度相关<sup>[6,7]</sup>,并参与食欲及代谢的调节<sup>[8]</sup>。研究提示血清瘦素水平与胰岛素抵抗相关。瘦素与细胞增殖、血管生成以及凋亡抑制密切相关<sup>[9-12]</sup>。已经有流行病学研究发现瘦素与乳腺癌<sup>[13,14]</sup>和前列腺癌<sup>[15,16]</sup>的高度相关,最近的研究显示瘦素与结直肠癌有密切关系<sup>[17]</sup>。本实验应用酶联免疫方法测定结直肠癌肿瘤患者血清中的瘦素及肿瘤坏死因子TNF- $\alpha$ 水平,通过研究血清瘦素浓度及肿瘤坏死因子水平与结直肠癌各种临床病理改变,胰岛素抵抗的相关性探讨肿瘤坏死因子,瘦素及胰岛素抵抗与结直肠癌发生发展关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 实验所用的标本均来自中国医科大学附属盛京医院,所有病历资料及标本采集均经

表 1 研究对象的基本情况

	肿瘤组	对照组
性别n(%)		
男	60(60)	40(50)
女	40(40)	40(50)
年龄(mean $\pm$ SD)	66.4 $\pm$ 18.7	55.3 $\pm$ 21.4
II 型糖尿病n(%)	15(15)	0(0)

表 2 肿瘤组与对照组TNF- $\alpha$ 水平

性别	肿瘤组	对照组	P值
男	130.60(99.33-161.87)	37.53(26.29-48.77)	<0.001
女	118.32(96.58-140.06)	55.58(40.22-70.94)	<0.001
合计	125.68(98.35-153.01)	53.57(39.42-67.22)	0.008
P值	0.24	0.07	

患者知情同意,并经过院伦理委员会批准。肿瘤组为100例于结直肠肿瘤病房住院结直肠癌患者,对照组选择80名健康体检者(表1)。所有的血清采自术前清晨空腹时,所有试验组患者均未接受过化疗、放疗或其他针对肿瘤的手术治疗,所有的肿瘤标本均为手术中的新鲜标本,采取后放置入液氮罐中,后转入-80℃冰箱保存。

## 1.2 方法

**1.2.1 TNF- $\alpha$ 和瘦素的检测:** 分别应用美国R&P公司的人TNF- $\alpha$ 和人瘦素酶联免疫试剂。TNF- $\alpha$ 的测定敏感度为0.18  $\mu$ g/L,批内CV<6%。瘦素测定为7.8 ng/L,批内CV<5%。

**1.2.2 胰岛素抵抗的检测:** 胰岛素抵抗应用(英文全称)HOMA稳态模型评估, (HOMA-IR = FPG  $\times$  FIns/22.5, FPG: 空腹胰岛素; FIns: 空腹血糖)。

**1.2.3 结果判定瘦素及TNF- $\alpha$ 测定:** (1)所有A值都应减去空白值后计算; (2)以标准品8 000、4 000、2 000、1 000、500、250、0、ng/L之A值在半对数轴纸上作图,画标准曲线。浓度作为X轴(对数轴),A值为Y轴。曲线为一光滑曲线; (3)根据样品A值在该曲线图上查出相应人瘦素及TNF- $\alpha$ 含量。

**统计学处理** 应用SPSS(16.0版)软件,对各个不同距离资料进行t检验及回归性分析 $\alpha = 0.05$ (双侧)进行统计检验, $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

## 2 结果

结直肠癌患者的血清TNF- $\alpha$ 水平高与对照组,抛开性别差异实验组血清TNF- $\alpha$ 水平高与对照

表 3 肿瘤组不同TNM分期及组织学分级之间的血清TNF- $\alpha$ 水平差异

	<i>n</i> (%)	TNF- $\alpha$ (pg/L)	95%CI	<i>P</i> 值
肿瘤TNM分期				
I 期	15(15)	90.55	84.53-96.58	<0.05
II 期	41(41)	104.73	98.26-111.21	
III 期	29(29)	144.40	127.48-161.47	
IV 期	15(15)	181.70	153.30-210.13	
组织学分级				
高分化	17(17)	108.49	91.60-125.38	0.13
中分化	57(57)	125.50	114.51-136.48	
低分化	26(26)	136.80	114.02-159.74	

组<0.05. 无论肿瘤组及对照组男女之间TNF- $\alpha$ 水平没有统计学差异(肿瘤组 $P=0.24$ , 对照组 $P=0.07$ , 表2). TNF- $\alpha$ 水平随着临床分期的增高升高( $P<0.05$ ), 各病理组织分级之间(分化程度)没有统计学差异( $P>0.05$ , 表3). 结直肠癌患者的血清TNF- $\alpha$ , 血清瘦素水平及HOMA-IR均高于对照组(表4). 血清瘦素水平与胰岛素抵抗HOMA-IR的相关性研究结果显示, 血清TNF- $\alpha$ 水平与胰岛素抵抗HOMA-IR呈正相关性, 回归系数为0.42( $P<0.001$ ). 血清瘦素水平与TNF- $\alpha$ 水平呈正相关, 回归系数为0.31( $P<0.001$ ).

### 3 讨论

流行病学调查数据已经提示肥胖是结直肠癌的高危因素<sup>[18,19]</sup>, 前瞻性、流行病学的队列和病例对照也提供了关于糖尿病(主要是2型糖尿病)有增加肿瘤的危险性的可靠证据. Mckeown等<sup>[20,21]</sup>也发现胰岛素抵抗与结直肠癌相关. 最近的研究表明, 与肥胖关系密切的瘦素与结直肠癌的发生和演化也有关. 瘦素与乳腺癌的研究中发现, 瘦素可以通过自分泌和旁分泌机制来影响肿瘤细胞<sup>[22-24]</sup>. TNF- $\alpha$ 是由巨噬细胞和活化T淋巴细胞产生的一种功能细胞因子, 是一种碱性多肽, 是参与多种生理和免疫过程的重要介质. 在正常情况下这些细胞对机体具有免疫应答的作用, 但如果持续释放过多或与其他细胞因子关系失调, 又会引起机体发热, 恶液质, 参与疾病的发生和发展. 该研究结果<sup>[25]</sup>表明高水平TNF- $\alpha$ 可能作用于脂肪细胞调节瘦素的释放. 胰岛素分子与其靶组织的特异性受体 $\alpha$ 亚单位结合后, 引起一系列复杂的生理反应, 实现其生理功能. TNF- $\alpha$ 通过作用于胰岛素信号通路来调节胰岛素作用, 抑制胰岛素信号. 这一细胞因子针对胰

岛素刺激, 制胰岛素受体自动磷酸化, 抑制IRS-1磷酸化, 通过丝氨酸磷酸化IRS-1而损害胰岛素信号.

在人类的脂肪细胞中, TNF- $\alpha$ 可能是一个重要的局部因子, 控制胰岛素刺激的葡萄糖转运能力. 肥胖妇女局部脂肪组织中产生的TNF- $\alpha$ 在调节脂肪细胞中胰岛素刺激的葡萄糖转运方面发挥重要作用. 脂肪组织分泌的TNF- $\alpha$ 与基础葡萄糖转运无关, 但与胰岛素刺激的葡萄糖最大转运能力密切相关, 并且脂肪细胞体积与胰岛素刺激下葡萄糖转运的最大值相关. 脂肪组织是产生内源性TNF- $\alpha$ 的主要来源, 已证实<sup>[26]</sup>大多数肥胖的啮齿动物模型和人类脂肪组织TNF- $\alpha$  mRNA表达增加, 而当体重减轻时TNF- $\alpha$  mRNA表达减少. 脂肪组织中的TNF- $\alpha$ 的含量增高, TNF- $\alpha$  mRNA和蛋白质水平分别升高2.5倍和2.0倍, 循环中的TNF- $\alpha$ 水平增高3.5倍, 但周围组织中的TNF- $\alpha$ 含量并不高, 提示TNF- $\alpha$ 可能通过自分泌和旁分泌途径刺激脂肪细胞分解, 减少脂肪细胞生成, 加速脂肪细胞、前脂肪细胞凋亡, 以此控制脂肪细胞的分化和脂肪组织体积的扩大, 即TNF- $\alpha$ 有限制脂肪量增长的作用但由于TNF- $\alpha$ 抑制了脂肪细胞的分化过程, 且TNF- $\alpha$ 可直接抑制脂肪细胞胰岛素受体的依赖传导过程, 这势必将进一步导致IR的发生, 并引起多种代谢紊乱. 有研究表明<sup>[27]</sup>糖尿病患者的肌肉组织TNF- $\alpha$  mRNA表达水平及TNF- $\alpha$ 蛋白水平均明显高于对照组, 而且细胞对葡萄糖的摄取能力大大降低. 近年研究表明<sup>[4]</sup>, 升高的TNF- $\alpha$ 可增加或减少许多涉及能量代谢的酶, 从而允许恶性细胞逃逸免疫监视, 故认为TNF- $\alpha$ 是连接糖尿病和恶性肿瘤的根本点. 现研究表明TNF- $\alpha$ 既可协调IL、IFN等杀伤多种肿瘤细胞, 增强机体抗肿瘤作用; 可促进某些肿瘤的生长和转移<sup>[28,29]</sup>. TNF- $\alpha$ 既可导致炎症、细胞坏死, 干扰素等杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤生长, 提高机体抗肿瘤能力. 适量TNF- $\alpha$ 对机体有保护作用, 而过量TNF- $\alpha$ 则会对机体产生损伤<sup>[28]</sup>.

我们的实验观察到肿瘤组TNF- $\alpha$ 水平高与对照组, 这种差别与性别无关. 随着临床分期的增高患者TNF- $\alpha$ 水平明显增高. 分析其原因可能是随着肿瘤负荷的增加, 使体内分泌TNF- $\alpha$ 的细胞激活, 从而过分释放TNF- $\alpha$ , 高水平的TNF- $\alpha$ 通过各种途径刺激细胞产生血管生成因子, 从而促进肿瘤的生长、转移. TNF- $\alpha$ 与血清瘦素水平及胰岛素抵抗HOMA-IR显著正相关. TNF- $\alpha$

### ■ 相关报道

TNF- $\alpha$ 被认为与抑制胰岛素刺激的葡萄糖摄取相平行. 实验研究表明TNF- $\alpha$ 既可协调IL、IFN等杀伤多种肿瘤细胞, 增强机体抗肿瘤作用; 过多的TNF- $\alpha$ 则会对机体产生损伤, 可促进某些肿瘤的生长和转移.



## ■应用要点

本研究通过对不同肿瘤分期及病理分级的结直肠癌患者及对照组血清TNF- $\alpha$ 的比较, 结直肠癌患者血清TNF- $\alpha$ 与瘦素水平及胰岛素抵抗指数相关性揭示TNF- $\alpha$ 在胰岛素抵抗与结直肠肿瘤中的作用。

表 4 肿瘤组与对照组TNF- $\alpha$ 、血清瘦素浓度与HOMA指数

	瘦素	TNF- $\alpha$	HOM-IR
肿瘤组	3.54(2.08-5.01)	125.68(98.35-153.01)	3.53(2.63-4.43)
对照组	2.27(1.28-3.26)	53.57(39.42-67.22)	1.48(0.77-2.19)
P值	0.021	0.008	0.014

与瘦素可协同诱导胰岛素高分泌, 引起胰岛素抵抗。血TNF- $\alpha$ 能抑制胰岛素受体信号传导和胰岛 $\beta$ 细胞相对于血糖分泌胰岛素功能障碍。我们本实验发现血清瘦素水平与胰岛素抵抗HOMA-IR的相关性研究结果显示, 血清瘦素水平与胰岛素抵抗HOMA-IR呈正相关性( $P<0.05$ )。血清TNF- $\alpha$ 与血清瘦素水平呈正相关( $P<0.05$ )。有相关实验<sup>[25]</sup>报道TNF- $\alpha$ 与瘦素可能在胰岛素抵抗中起协同作用。

目前胰岛素抵抗与肿瘤发生相关被人们普遍接受。因其具体分子学机制尚不明确, 近来人相继研究了高胰岛素血症、胰岛素样生长因子, 核因子抑制因子激酶信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)、脂联素、瘦素与结直肠癌的关系。本研究结果证实了TNF- $\alpha$ 作为细胞因子的核心成员与结直肠肿瘤存在相关性, 一方面随着瘤体负荷的增加激活体内巨噬细胞及T淋巴细胞释放TNF- $\alpha$ , 另一方面肿瘤细胞通过自分泌方式释放TNF- $\alpha$ , 所以我们观察到TNF- $\alpha$ 随着临床分期的进展升高。TNF- $\alpha$ 直接抑制了脂肪细胞胰岛素受体依赖的传导过程导致胰岛素抵抗。再者瘦素与胰岛素抵抗引起的肥胖糖尿病的关系明确, 本实验观察到血清TNF- $\alpha$ 与瘦素水平以及胰岛素抵抗呈正相关性从而以TNF- $\alpha$ 为桥梁构建胰岛素抵抗促进肿瘤发生及演化的分子学机制。对TNF- $\alpha$ 引发胰岛素抵抗及肿瘤的发生及分化中具体机制的则有待进一步研究。

## 4 参考文献

- 1 Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 2006; 55: 285-291
- 2 Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006; 207: 12-22
- 3 Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 1998; 147: 816-825
- 4 Wu GX, Wu ZS, He BL. [Epidemiological characteristics of stroke in 16 provinces of China]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1994; 74: 281-283, 325
- 5 Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680

- 6 Seck T, Englaro P, Blum WF, Scheidt-Nave C, Rascher W, Ziegler R, Pfeilschifter J. Leptin concentrations in serum from a randomly recruited sample of 50- to 80-year-old men and women: positive association with plasma insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding protein-3 in lean, but not in obese, individuals. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 70-75
- 7 Weigle DS, Ganter SL, Kuijper JL, Leonetti DL, Boyko EJ, Fujimoto WY. Effect of regional fat distribution and Prader-Willi syndrome on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 566-570
- 8 van Rossum CT, Hoebee B, van Baak MA, Mars M, Saris WH, Seidell JC. Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young Dutch adults. *Obes Res* 2003; 11: 377-386
- 9 Considine RV, Caro JF. Leptin: genes, concepts and clinical perspective. *Horm Res* 1996; 46: 249-256
- 10 Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001; 121: 79-90
- 11 Ogunwobi OO, Beales IL. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3 kinase/Akt. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 401-409
- 12 Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, García-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683-1686
- 13 Hirose Y, Hata K, Kuno T, Yoshida K, Sakata K, Yamada Y, Tanaka T, Reddy BS, Mori H. Enhancement of development of azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in C57BL/KsJ-db/db mice. *Carcinogenesis* 2004; 25: 821-825
- 14 Falk RT, Brinton LA, Madigan MP, Potischman N, Sturgeon SR, Malone KE, Daling JR. Interrelationships between serum leptin, IGF-1, IGFBP3, C-peptide and prolactin and breast cancer risk in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98: 157-165
- 15 Stattin P, Söderberg S, Biessy C, Lenner P, Hallmans G, Kaaks R, Olsson T. Plasma leptin and breast cancer risk: a prospective study in northern Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86: 191-196
- 16 Stattin P, Söderberg S, Hallmans G, Bylund A, Kaaks R, Stenman UH, Bergh A, Olsson T. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1341-1345
- 17 Baillargeon J, Platz EA, Rose DP, Pollock BH, Ankerst DP, Haffner S, Higgins B, Lokshin A, Troyer D, Hernandez J, Lynch S, Leach RJ, Thompson IM. Obesity, adipokines, and prostate cancer in a prospective population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1331-1335
- 18 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
- 19 Liu Z, Uesaka T, Watanabe H, Kato N. High fat diet enhances colonic cell proliferation and carcinogenesis in rats by elevating serum leptin. *Int J Oncol* 2001; 19: 1009-1014
- 20 Stattin P, Lukanova A, Biessy C, Söderberg S, Palmqvist R, Kaaks R, Olsson T, Jellum E. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer* 2004; 109: 149-152
- 21 McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 687-695
- 22 Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4325-4331
- 23 Frankenberry KA, Skinner H, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC. Leptin receptor expression and cell signaling in breast cancer. *Int J Oncol* 2006; 28: 985-993
- 24 Garofalo C, Koda M, Cascio S, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Golaszewska J, Russo A, Sulkowski S, Surmacz E. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1447-1453
- 25 Finck BN, Johnson RW. Tumor necrosis factor-alpha regulates secretion of the adipocyte-derived cytokine, leptin. *Microsc Res Tech* 2000; 50: 209-215
- 26 Löfgren P, van Harmelen V, Reynisdottir S, Näslund E, Rydén M, Rössner S, Arner P. Secretion of tumor necrosis factor-alpha shows a strong relationship to insulin-stimulated glucose transport in human adipose tissue. *Diabetes* 2000; 49: 688-692
- 27 Miles PD, Romeo OM, Higo K, Cohen A, Rafaat K, Olefsky JM. TNF-alpha-induced insulin resistance in vivo and its prevention by troglitazone. *Diabetes* 1997; 46: 1678-1683
- 28 Giraudo E, Primo L, Audero E, Gerber HP, Koolwijk P, Soker S, Klagsbrun M, Ferrara N, Bussolino F. Tumor necrosis factor-alpha regulates expression of vascular endothelial growth factor receptor-2 and of its co-receptor neuropilin-1 in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 22128-22135
- 29 Cordingley FT, Bianchi A, Hoffbrand AV, Reittie JE, Heslop HE, Vyakarnam A, Turner M, Meager A, Brenner MK. Tumour necrosis factor as an auto-crine tumour growth factor for chronic B-cell malignancies. *Lancet* 1988; 1: 969-971

## ■同行评价

本文设计合理, 统计分析得当, 结论可信, 对临床有一定指导意义。

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## ●消息●

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)