

# 脂联素及脂联素受体与肿瘤关系的研究进展

畅婕, 宋敏

## ■背景资料

脂联素是一种由脂肪细胞特异分泌的内源性生物活性分子, 与冠心病、糖尿病、高血压和肿瘤等多种疾病密切相关。它具有调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化及抗肿瘤的作用。近几年关于脂联素与结肠直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、前列腺癌、肾细胞癌等几种恶性肿瘤的关系及其作用机制的研究取得了较大的进展。

畅婕, 宋敏, 郑州大学第一附属医院肿瘤内科 河南省郑州市 450052

畅婕, 硕士, 主要从事恶性肿瘤的内科治疗及应用基础方面的研究。

作者贡献分布: 本综述由畅婕与宋敏共同完成; 宋敏负责审核。

通讯作者: 宋敏, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肿瘤内科。minsong2011@163.com

收稿日期: 2012-07-27 修回日期: 2012-10-21

接受日期: 2012-10-29 在线出版日期: 2012-11-18

## Progress in understanding the relationship between adiponectin receptors R1&R2 and carcinomas

Jie Chang, Min Song

Jie Chang, Min Song, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Min Song, Professor, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 East Jianshe Street, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. minsong2011@163.com

Received: 2012-07-27 Revised: 2012-10-21

Accepted: 2012-10-29 Published online: 2012-11-18

## Abstract

Adiponectin is a key hormone secreted by adipocytes. It is involved in glucose and lipid metabolism and insulin sensitization, and has anti-inflammatory, anti-arteriosclerosis and anti-carcinogenic effects. Many studies have found that adiponectin is related to coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, hypertension and cancer. Recently, adiponectin receptors R1 and R2 have been reported to be expressed in several malignancies, such as colorectal cancer, breast cancer, endometrial cancer, esophageal cancer, gastric cancer, prostate cancer and nephrocyte cancer.

Key Words: Adiponectin; Adiponectin receptors; Cytokine; Adipocytes; Carcinoma

Chang J, Song M. Progress in understanding the relationship between adiponectin receptors R1&R2 and carcinomas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(32): 3114-3117

## 摘要

脂联素是一种由脂肪细胞特异分泌的内源性

生物活性分子, 与冠心病、糖尿病、高血压及肿瘤等多种疾病密切相关。具有调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化及抗肿瘤的作用。近几年关于脂联素与结肠直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、前列腺癌及肾细胞癌等几种恶性肿瘤的关系及其作用机制的研究取得了较大的进展。现就该领域的最新研究成果作一综述。

关键词: 脂联素; 脂联素受体; 细胞因子; 脂肪细胞; 肿瘤

畅婕, 宋敏. 脂联素及脂联素受体与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3114-3117

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3114.asp>

## 0 引言

肿瘤已经成为危害人类健康的杀手之一, 在我国的死亡率中, 肿瘤占据首位。相关流行病学调查显示, 肥胖是多种肿瘤发生的高危因素。而脂联素是一种由脂肪细胞特异分泌的内源性生物活性分子, 广泛分布于人体多种组织细胞中, 与冠心病、糖尿病、高血压、肿瘤等多种疾病密切相关<sup>[1-3]</sup>。脂联素具有调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化及抗肿瘤的作用。其抗肿瘤机制与其对肿瘤细胞的直接作用、抗血管生成和诱导肿瘤细胞凋亡相关。近几年对于脂联素及其受体与结肠直肠癌<sup>[4]</sup>、乳腺癌<sup>[5]</sup>、子宫内膜癌<sup>[6]</sup>、食管癌<sup>[7]</sup>、胃癌<sup>[8]</sup>、前列腺癌<sup>[9]</sup>及肾细胞癌<sup>[10]</sup>等几种恶性肿瘤的关系及其作用机制的研究取得了较大的进展。本文就脂联素及其受体与肿瘤的关系作一综述。

## 1 脂联素

脂联素由244个氨基酸组成, 分子量为30 kDa, 是一种脂肪细胞分泌的内源性生物活性多肽, 也称Apml/GBP28/Acrp30/AdipoQ, 被认为与肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病相关<sup>[1]</sup>, 包括位于N端的分泌信号肽、氨基端非螺旋功能区、胶原样结构域以及位于C端的球形结构域<sup>[11]</sup>。脂联素的活性形式主要分为球形结构域和全长结构

## ■同行评议者

陈志龙, 教授, 东华大学(原中国纺织大学)化学与生物学院生物医药研究室

域,球形结构域较全长结构域的浓度低,并且具有更广泛的生物活性,这主要归因于不同寡聚体形式,他能有效地改善胰岛素抵抗并且增加脂肪酸氧化. 睾酮和雌三醇的浓度等能影响血液循环系统中脂联素浓度,其在血浆的浓度为5-30  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[12]</sup>. 血液循环中的脂联素参与饮食摄入、糖脂代谢. 他可以促进骨骼肌脂肪酸氧化,降低骨骼肌中脂质的堆积,减少过多的游离脂肪酸进入肝脏,改善肝脏的胰岛素抵抗,有效降低肝糖的生成和极低密度脂蛋白的合成,同时降低循环中的脂肪浓度,降低甘油三酯的水平. 此外脂联素还具有改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化的作用,同时脂联素还通过直接抑制及间接抑制产生抗肿瘤作用.

## 2 脂联素受体

脂联素通过与脂联素受体结合发挥作用,脂联素受体有两种结构: AdipoR1和AdipoR2. 1996年Yamauchi等<sup>[7]</sup>首次克隆出人类和小鼠的脂联素受体. AdipoR1与AdipoR2的结构高度相关,包括7个跨膜结构域,在结构和功能上与G蛋白耦联受体截然不同,说明AdipoR1/R2不通过与G蛋白耦联发挥作用,而是直接连接到下游的过氧化酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 、p38、MAPK、AMPK等信号分子传递脂联素信息<sup>[13]</sup>. 其在许多组织细胞表面均有分布和表达,骨骼肌细胞上以AdipoR1的表达为主,对球状脂联素具有高亲和力,但对全长脂联素亲和力较弱. 其表达和血浆胰岛素、第一时相胰岛素分泌、血浆C肽、血浆胆固醇和血浆甘油三酯水平正相关,与性别、年龄、腰臀比、体质量指数和体内脂肪含量无关. 而AdipoR2主要在肝细胞中表达,对全长结构域和球形结构域具有中等亲和力,他的表达仅和血浆甘油三酯呈正相关. 此外,脂联素受体在内皮细胞、胰岛B细胞、巨噬细胞、单核细胞和受损血管内皮细胞等细胞中也有表达.

## 3 脂联素及其受体与肿瘤

既往对脂联素的研究多集中在肥胖、高血压、冠心病和糖尿病等与糖脂代谢密切相关的非肿瘤疾病方面. 近年来研究发现,脂联素与肿瘤的发生也密切相关<sup>[14,15]</sup>. 循环系统中较低的脂联素水平明显提高了肥胖相关肿瘤的发病风险,如:胃肠道肿瘤、妇科肿瘤和血液系统肿瘤等. 脂联素抑癌的机制分为直接抑癌作用和间接抑癌作用. 直接抑癌作用是指调节癌基因和抑癌

基因的表达,抑制细胞的增殖和诱导细胞的凋亡. Byeon等<sup>[8]</sup>研究了脂联素和脂联素受体对结肠癌HCT116和SW620细胞凋亡的影响,结果发现经全长脂联素处理后,细胞株的生长受到抑制,并且促进了细胞的凋亡. 丛丽等<sup>[10]</sup>研究了脂联素对子宫内膜癌细胞株HEC-1-A和RL95-2细胞计数、细胞凋亡和细胞周期的影响,检测脂联素对细胞p-AMPK/AMPK $\alpha$ 表达的影响. 结果提示在子宫内膜癌细胞中脂联素具有抑制细胞生长和诱导细胞凋亡发生的作用,其作用机制可能与AMPK的激活有关. 间接抑癌作用是通过改变激素和细胞因子的水平来影响癌症的发生和发展. 循环中脂联素水平与空腹胰岛素浓度呈负相关. 有研究表明,胰岛素和胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth, IG)-I通过胰岛素受体和IGF受体进行信号传导促进有丝分裂,诱导细胞增殖,并且抑制细胞凋亡.

3.1 脂联素及其受体与大肠癌 循环脂联素浓度与结肠癌的发生呈负相关. 2008年Yamauchi等<sup>[7]</sup>应用免疫组织化学、RT-PCR和Western blotting方法检测正常结肠黏膜细胞和结肠癌组织黏膜中脂联素受体的表达,发现R1和R2的表达存在于正常结肠上皮细胞和结肠癌细胞. 这一结果表明脂联素可能通过与脂联素受体结合在大肠癌的形成过程中发挥作用. 但需要更深入的研究阐明被脂联素活化的脂联素受体的作用,及其下游的信号传导机制. 2008年Williams等<sup>[16]</sup>收集了40例结直肠癌组织和12例非肿瘤的结直肠组织标本. 在胃肠道间质瘤患者中收集了45例肿瘤标本和13例非肿瘤标本. 用免疫组织化学和RT-PCR法检测发现脂联素受体在正常组织中的表达显著低于其在结肠癌组织中的表达. 在癌组织中,95%表现为R1阳性或强阳性,88%为R2阳性,而在非肿瘤组织中分别为8%和0( $P<0.0001$ ). RT-PCR法检测到在癌组织中R1的表达是非肿瘤组织的1.6倍( $P<0.05$ ). 在胃肠道间质瘤患者中未发现脂联素受体肿瘤组织与非肿瘤组织有明显差别. 2010年Byeon等<sup>[8]</sup>在人类结直肠癌中应用免疫组织化学方法检测出R1和R2的差异为72%和68%. R1和R2的表达水平与肿瘤的T分级相反,在低分化腺癌中R1和R2的表达最低. 这些证据表明,脂联素及其受体与结直肠癌的发生有关,但其机制尚未明确.

3.2 脂联素及受体与食管癌 脂联素通过R1抑制食管腺癌细胞的增殖. 2008年Ogunwobi等<sup>[17]</sup>

## ■相关报道

既往对脂联素的研究多在肥胖、高血压、冠心病和糖尿病等与糖脂代谢密切相关的非肿瘤疾病方面. 近年来的研究发现,脂联素与肿瘤的也发生密切相关. 循环系统中较低脂联素水平明显提高了肥胖相关肿瘤的发病风险.

### ■创新盘点

本文就脂联素及其受体与结肠直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、前列腺癌及肾细胞癌等几种恶性肿瘤的关系及其作用机制的研究进行综述,综合归纳了脂联素及其受体在肿瘤方面的研究成果,内容较为丰富,范围较为广泛。

### ■应用要点

本文就脂联素及其受体与几种恶性肿瘤的关系及其作用机制的研究进行综述,为后续的研究奠定了基础。

对球状脂联素进行研究,证明在4种不同的食管腺癌细胞株(OE33、OE19、BIC-1和FLO)中,球状脂联素通过R1抑制食管腺癌细胞的增殖. 2010年Howard等<sup>[18]</sup>通过免疫组织化学和RT-PCR技术对75个食管腺癌患者进行研究. 在食管腺癌中可以导致瘦素受体和R2上调. 同时与肿瘤的分级密切相关. 这些研究结果表明脂联素可能通过脂联素受体在食管癌的发生发展过程中发挥作用.

**3.3 脂联素及其受体与乳腺癌、子宫内膜癌** 乳腺癌及子宫内膜癌都属于肥胖相关性肿瘤,其发生发展与肥胖和糖尿病密切相关,而肥胖和糖尿病会引起循环脂联素水平降低,从而推断乳腺癌与脂联素存在相关性. 2011年Jeong等<sup>[9]</sup>通过免疫组织化学法对选取的198个乳腺癌石蜡样本进行染色,其中原位癌共41例,侵袭性乳腺癌为157例,以观察脂联素及脂联素受体在乳腺癌和侵袭性乳腺癌中表达的差异,结果显示脂联素和脂联素受体的表达在侵袭性乳腺癌中比原位癌中高(53.7% vs 33.3%,  $P = 0.024$ ; 59.9% vs 26.3%,  $P < 0.001$ ),说明脂联素及其受体的表达与肿瘤的浸润程度正相关. Soliman等<sup>[19]</sup>的研究表明,子宫内膜癌患者血清脂联素水平明显低于健康女性血清脂联素水平. 这些研究表明,乳腺癌、子宫内膜癌的发生与循环中脂联素浓度呈负相关,乳腺癌、子宫内膜癌的恶性程度与组织脂联素及受体水平呈正相关.

**3.4 脂联素及其受体与前列腺癌** 脂联素是脂肪细胞分泌的一种蛋白质,怀疑与前列腺癌存在相关性. 脂联素和R1的变异已经证实与乳腺癌和结肠癌的高危性相关联. 因此, Beebe-Dimmer等<sup>[20]</sup>研究在北美男性脂联素和R1中遗传变异、与肥胖和前列腺癌的相关性. 提取DNA样本中的脂联素和脂联素受体. 通过统计评估其相关性. 结果显示遗传变异的脂联素受体基因并没有预测前列腺癌的风险. 然而,肥胖的脂联素受体却能预测前列腺癌的发生风险.

**3.5 脂联素及其受体与肾细胞癌** 2010年Chou等<sup>[21]</sup>使用免疫组织化学研究了R1和R2与肾细胞癌的关系. 同时使用RT-PCR方法检测了45例肾细胞癌mRNA的表达. 并且通过Western blotting证实脂联素受体在肾细胞癌中的存在. 随后在肾细胞株786-O中研究脂联素参与的细胞通路. 证实R1在肥胖相关性肿瘤中的表达高于非肥胖相关性肿瘤R1的表达更多.

**3.6 脂联素及其受体与胃癌** 脂联素与体质量指

数呈负相关,并与胰岛素敏感性有关. 2011年Tsukada等<sup>[22]</sup>通过免疫组织化学、Western blotting方法检测R1和R2在胃癌细胞株(MKN45、TMK-1、NUGC3和NUGC4)中的表达,结果显示在胃癌中,脂联素通过R1抑制细胞的增殖,促进细胞凋亡,同时R1可能成为治疗胃癌的新靶标.

## 4 结论

脂联素作为一种由脂肪细胞特异分泌的内源性生物活性分子,不仅在糖和脂肪的代谢过程中发挥重要作用,而且与肥胖相关性肿瘤的发生和进展密切相关. 循环中脂联素水平变化可能是肿瘤发病的一个重要危险因子. 脂联素可能会成为一种新的有效的抗肿瘤因子. 但是,目前其抗肿瘤机制还不是完全清楚,有待进一步的研究. 脂联素及其受体在多种肿瘤发病和治疗中的潜在作用将为癌症预防与早期诊断提供新的思路.

## 5 参考文献

- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-40363
- Xia K, Guo L, Zhao Z, Md Sayed AS, Li F, Yang T. [Plasma level of adiponectin in coronary heart disease patients combined with abnormal glucose metabolism]. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2012; 37: 179-184
- Summer R, Walsh K, Medoff BD. Obesity and pulmonary arterial hypertension: Is adiponectin the molecular link between these conditions? *Pulm Circ* 2011; 1: 440-447
- Ashwal R, Hemi R, Tirosh A, Gordin R, Yissachar E, Cohen-Dayag A, Rosenberg A, Karasik A, Blüher M, Kanety H. Differential expression of novel adiponectin receptor-1 transcripts in skeletal muscle of subjects with normal glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 936-946
- Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM, Coutinho P, Romero JR, Li J, Williams GH, Adler GK. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and pro-inflammatory adipokines. *Circulation* 2008; 117: 2253-2261
- Ueno H, Koyama H, Shoji T, Monden M, Fukumoto S, Tanaka S, Otsuka Y, Mima Y, Morioka T, Mori K, Shioi A, Yamamoto H, Inaba M, Nishizawa Y. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) regulation of adiposity and adiponectin is associated with atherogenesis in apoE-deficient mouse. *Atherosclerosis* 2010; 211: 431-436
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo



- T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769
- 8 Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ, Lee SM, Nam WH, Myung SJ, Kim JG, Yang SK, Kim JH, Suh DJ. Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression. *Int J Cancer* 2010; 127: 2758-2767
- 9 Jeong YJ, Bong JG, Park SH, Choi JH, Oh HK. Expression of leptin, leptin receptor, adiponectin, and adiponectin receptor in ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *J Breast Cancer* 2011; 14: 96-103
- 10 丛丽, 王薇, 李强, 赵子健, 张巾超. 脂联素对子宫内膜癌细胞生长抑制和细胞凋亡的影响. *中华内分泌代谢杂志* 2010; 26: 148-149
- 11 Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450
- 12 Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002; 277: 29359-29362
- 13 王静, 尹东. 脂联素与恶性肿瘤的研究进展. *医学综述* 2008; 14: 1183-1186
- 14 顾卫琼, 洪洁, 张翼飞, 陈宇红, 赵红燕, 唐金凤, 孙首悦, 赵咏, 桔宁光. 肥胖人群中血清瘦素、游离脂肪酸和脂联素水平的相互关系. *中华内分泌代谢杂志* 2003; 19: 169-172
- 15 陈爱荣, 王志平. 脂联素和肿瘤关系临床研究进展. *医学综述* 2008; 14: 3722-3724
- 16 Williams CJ, Mitsiades N, Sozopoulos E, Hsi A, Wolk A, Nifli AP, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 289-299
- 17 Ogunwobi OO, Beales IL. Globular adiponectin, acting via adiponectin receptor-1, inhibits leptin-stimulated oesophageal adenocarcinoma cell proliferation. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 285: 43-50
- 18 Howard JM, Beddy P, Ennis D, Keogan M, Pidgeon GP, Reynolds JV. Associations between leptin and adiponectin receptor upregulation, visceral obesity and tumour stage in oesophageal and junctional adenocarcinoma. *Br J Surg* 2010; 97: 1020-1027
- 19 Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106: 2376-2381
- 20 Beebe-Dimmer JL, Zuhlke KA, Ray AM, Lange EM, Cooney KA. Genetic variation in adiponectin (ADIPOQ) and the type 1 receptor (ADIPOR1), obesity and prostate cancer in African Americans. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13: 362-368
- 21 Chou SH, Tseleni-Balafouta S, Moon HS, Chamberland JP, Liu X, Kavantzias N, Mantzoros CS. Adiponectin receptor expression in human malignant tissues. *Horm Cancer* 2010; 1: 136-145
- 22 Tsukada T, Fushida S, Harada S, Terai S, Yagi Y, Kinoshita J, Oyama K, Tajima H, Fujita H, Ninomiya I, Fujimura T, Ohta T. Adiponectin receptor-1 expression is associated with good prognosis in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 107

## ■同行评价

本文的内容较为重要. 其研究具有新颖性. 文章的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

# 《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

**本刊讯** 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)