

脂联素在结直肠息肉及结直肠癌中的作用研究

刘甜甜^{1,2}, 郜 茜^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院消化科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月7日; 发布日期: 2023年8月14日

摘 要

肥胖相关的代谢紊乱与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发展之间存在既定的联系。结直肠腺瘤是结直肠癌的癌前病变, 属于大肠良性上皮肿瘤。结直肠癌的发展受多种因素影响, 包括遗传、肠道微生物群、肠道炎症/感染、代谢疾病、转移部位的微环境和环境因素。有研究显示, 低脂联素水平或是结直肠癌的危险因素。大量研究报告, 脂联素水平低与CRC的不良结局有关, 脂联素可能是CRC启动和发展的关键参与者。评估结直肠息肉和结直肠癌患者的血清脂联素水平, 探索血清脂联素水平是否可以作为结直肠癌的预测因子/指标很重要, 尤其是在结直肠癌的早期阶段, 了解这些机制将有助于开发新的生物标志物和治疗策略来对抗CRC。因此本文综述了脂联素可作为临床上结直肠癌患者病情进展的一项生物指标, 为临床上治疗结直肠癌的药物治疗和靶向治疗提供新的思路和理论基础。

关键词

脂联素, 结直肠息肉, 结直肠癌

Effect of Adiponectin on Colorectal Polyps and Colorectal Cancer

Tiantian Liu^{1,2}, Qian Gao^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 13th, 2023; accepted: Aug. 7th, 2023; published: Aug. 14th, 2023

Abstract

There is an established link between obesity-related metabolic disorders and the development of

*通讯作者。

colorectal cancer (CRC). Colorectal adenoma is a precancerous lesion of colorectal cancer and is a benign epithelial tumor of the large intestine. The development of colorectal cancer is affected by many factors, including heredity, intestinal microbiome, intestinal inflammation/infection, metabolic diseases, microenvironmental and environmental factors at the metastatic site. Studies have shown that low lipotin levels may be a risk factor for colorectal cancer. A large number of studies have reported that low levels of adipoline are related to the adverse outcomes of CRC, which may be a key player in the start-up and development of CRC. It is important to evaluate the serum adiptonin levels of patients with colorectal polyps and colorectal cancer, and explore whether serum aditin levels can be used as predictors/indicators for colorectal cancer, especially in the early stages of colorectal cancer. Understanding these mechanisms will help develop new biomarkers and treatment strategies to fight CRC. Therefore, this article reviews that adicotin can be used as a biological indicator of the progress of patients with clinical colorectal cancer, providing new ideas and theoretical basis for drug treatment and targeted treatment of clinical colorectal cancer.

Keywords

Adiponectin, Colorectal Polyp, Colorectal Cancer

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在全球范围内,结直肠癌(CRC)是第三大常见癌症,每年有1万新发病例和超过4万人死亡[1]。CRC起源于前体腺瘤性息肉,随着时间的推移可能会发展成癌症[2]。脂联素在人体中的生理功能于2000年首次报道,实验证据表明,脂联素是脂质和葡萄糖代谢的关键调节因子之一,通过增加脂肪酸氧化、提高胰岛素敏感性和减少促炎细胞因子的过量分泌来预防肥胖[3]。流行病学研究表明,肥胖是各类癌症发生和进展的主要危险因素之一[4]。高水平循环脂联素已被证明与糖尿病结局改善有关,而低水平脂联素与肥胖和许多癌症(包括结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌和前列腺癌)的预后不良有关[5]。Chakraborty D等人探讨了脂联素和CRC在增殖、细胞存活、血管生成和炎症方面关系的现有信息,研究表明脂联素作为与代谢疾病和癌症相关的常见分子靶标,在癌症研究中受到关注,特别是在结直肠癌(CRC)等与肥胖相关的癌症中[6]。

2. 脂联素的结构及功能

脂联素是1995年发现的一种蛋白质激素,由244个氨基酸组成,分子量为28 kDa,存在于白色和棕色脂肪组织中,参与葡萄糖水平的调节以及脂肪酸的分解[7]。它有三种主要的聚合物形式:低分子量(LMW)、中(MMW)和高分子量复合物(HMW) [8]。它具有单链三聚体结构,该结构是可变化的N端,胶原结构域和类似于免疫补体C1的C端圆形区域。三个球状区域由末端N定位,C端由Pro104-Tyr109点连接。这种单链三聚体被铈形外壳所掩盖。这种结构类似于免疫补体系统某些蛋白质的膜构建,特别是C1q家族和肿瘤坏死因子(TNF)家族的三维形状。球状部分与C1q-TNF超家族相似,但其氨基酸序列不同。脂联素以二聚体的形式存在于血液中[2];它还具有大分子量六聚体和多聚体(90、180和>400 kDa)的三聚体形式或蛋白质分子。脂联素的纵向结构通常不处于健康状态,因为它们具有热力学不稳定性[9]。有研究表明,脂联素由脂肪细胞、内皮细胞和骨骼细胞产生。心肌细胞也能够产生脂联素。其功能包括

抗凋亡、抗炎、抗氧化和抗纤维化作用。脂联素可预防 CDV, 控制葡萄糖和胰岛素, 并预防心脏, 肺和结肠疾病[7]。

脂联素的生物学功能是多方面的, 因其独特的生物学功能而被称为“守护天使脂肪细胞因子”。脂联素与体脂量和内脏肥胖呈负相关。脂联素由四个不同的研究小组独立鉴定, 有多个名称: Acrp30、apM1、GBP28 和 AdipoQ。脂联素通过三种已知的受体介导其生物学功能, AdipoR1, AdipoR2 和 T-钙粘蛋白, 它们分布在全身。从抗糖尿病, 抗动脉粥样硬化, 抗炎到抗癌。较低的脂联素水平与代谢综合征、2 型糖尿病、胰岛素抵抗、心血管疾病和高血压有关。大量的实验证据支持肥胖和肥胖增加在多种癌症中的作用, 包括乳腺癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌和结直肠癌。肥胖通过脂肪细胞因子的失调介导其对癌症进展的影响, 包括致癌性脂肪因子瘦素的产生增加以及脂联素的产生减少。多项研究表明脂联素在肥胖相关疾病和癌症中的保护作用。脂联素调节多种信号通路, 发挥其生理和保护功能。多年来的许多研究表明脂联素在癌症消退中的有益作用, 并提出了各种提高脂联素水平的创新方法[10]。

脂联素的功能活性依赖于其与受体脂联素受体 1 (AdipoR1)和受体 2 (AdipoR2)的结合, 导致下游信号传导的激活。AdipoR66 在两种受体之间的序列同源性超过 1%, 主要在骨骼肌中表达, 而 AdipoR2 在肝脏中表达。取消这两种受体会增加组织甘油三酯含量、氧化应激和炎症, 导致胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良。AdipoR1 和 AdipoR2 双敲除小鼠表现出葡萄糖耐受不良增加和血糖水平升高。AdipoR1 或 AdipoR2 的肝脏特异性表达可改善肥胖糖尿病小鼠的高胰岛素血症。AdipoR1 的激活导致肝脏中 AMPK 激活升高, AdipoR2 增加 PPAR α 激活。激活 AMPK 和 PPAR α 途径可改善葡萄糖代谢、胰岛素敏感性和脂肪酸氧化, 有研究表明, 脂联素的循环水平与肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化、炎症和某些类型癌症的发生呈负相关[3], 因此两个受体的激活可减少结直肠癌发生的可能。除了 AdipoR1 和 AdipoR2, T-钙粘蛋白也是脂联素的受体, 这是 Lodish 小组发现的[11]。虽然 T-钙粘蛋白可以与六聚体和高分子量脂联素结合, 但由于 T-钙粘蛋白缺乏细胞内结构域, 因此不能转导下游信号传导。T-钙粘蛋白在心脏组织和血管结构(主动脉和肾动脉)中高表达[3]。

3. 脂联素在结直肠息肉形成中的作用

结直肠腺瘤是结直肠癌的癌前病变, 属于大肠良性上皮肿瘤。流行病学证据显示, 低脂联素水平或是结直肠癌的危险因素[12]。代谢综合征定义为以高血糖、胰岛素抵抗、高血压、血脂异常和肥胖为特征的完全代谢功能障碍的生理状态。所有这些疾病都与较低的脂联素水平密切相关, 尤其是 HMW 脂联素。在日本一项为期 6 年的随访研究中, 该综合征也被证明是代谢综合征的预测指标。尽管成功进行的研究很少, 但脂联素在贪食症和神经性厌食症等饮食失调中的生理相关性尚不清楚, 因为已经报道了这些条件下脂肪因子的上调和下调。需要更详细的分析, 特别注意混杂因素, 以清楚地描述肥胖与脂联素之间的反比关系[10]。一项流行病学证据将肥胖与癌症发展风险联系起来。有研究提示肥胖男性结直肠癌的相对风险要比肥胖女性的高, 根据国际癌症研究机构和世界癌症研究基金会(WCRF)的说法, 肥胖与子宫内膜癌, 食道腺癌, 结直肠癌, 绝经后乳腺癌, 前列腺癌和肾癌密切相关[13]。

息肉是异常生长, 突出到中空内脏的管腔中。在结肠和直肠内, 它们起源于粘膜的上皮。根据无柄(扁平)或有蒂(有柄)的宏观外观来描述各种类型的息肉。息肉在组织学上可进一步分为三大类, 其中肿瘤性息肉(腺瘤)对结直肠癌最为重要。虽然绝大多数腺瘤不会发展为癌, 但绝大多数结直肠癌病例起源于腺瘤性息肉。导致腺瘤转化为恶性肿瘤的机制大致分为三种不同的类型: 1) 导致转化为癌基因的原癌基因突变, 2) 降低肿瘤抑制基因活性的突变或缺失, 以及 3) 导致 DNA 错配修复受损的突变。在肿瘤性腺瘤演变为癌性癌之前, 通过息肉切除术将其切除是阻止肿瘤性腺瘤变成恶性肿瘤的重要预防措施。脂联素敲低导致结直肠息肉的多重性增加, 与野生型对应物相比, 结直肠息肉也更具侵袭性和转移性, COX2 水

平更高, 促进了息肉的形成[14]。有研究表明, 血清脂联素水平与代谢风险评分呈正相关, 血清脂联素降低与结直肠腺瘤和早期结直肠癌的发展显著相关[3]。

4. 脂联素在结直肠癌进展中的作用

脂肪组织中的局部炎症通过引起脂联素表达不足而直接有利于全身癌变。IL-6 水平升高与 CRC 的 TNM 分类直接相关, 即 IL-6 水平越高与结直肠癌 TNM 分期越高一致[15]。在 IL-6 相关的其他炎症性疾病(如克罗恩病和溃疡性结肠炎)中, CRC 癌变的风险增加[16]。正是长时间的炎症状态导致急性期蛋白质的产生。与脂联素一样, 这种促炎状态导致 IGFBP-1 和 IGF-1 浓度降低, 如前所述, 显示 CRC 致癌的风险增加[1]。

在脂联素缺乏型小鼠中, 脂联素在喂食致胖饮食时抑制肿瘤进展和血管生成, 但正常饮食不能抑制[17][18]。脂联素缺乏也会加重 C57BL/6J 小鼠啉啉甲烷诱导(致癌物诱导)的结肠癌[19]。Saxena 等人的一系列研究表明, 脂联素通过防止杯状细胞凋亡和促进上皮细胞分化为杯状细胞, 可预防炎症诱发的结肠癌[20]。在 HCT116, HT29 和 LoVo CRC 细胞系中, 脂联素诱导 G1/S 细胞周期停滞, 并通过 AMPK 磷酸化同时过表达 p21 和 p27; 脂联素受体的抑制释放了脂联素诱导的生长停滞细胞。此外, 据报道, 脂联素 rs266729 (-11365 C → G) GG 和 GC 基因型与 CC 基因型患者相比, 患结直肠癌的风险低 27%, 但这方面的结果并不一致[21]。文献清楚地表明, 脂联素可以激活几种途径, 如 AMPK, MAPK 和 PI3K/Akt。AMPK 通过哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)影响细胞生长, 从而抑制肿瘤形成的诱导。脂联素通过以 p53 和 p21 依赖性方式激活各种细胞系中的 AMPK 来诱导生长停滞和凋亡。脂联素在几种结肠癌细胞系(HCT116、HT29 和 LoVo)上的体外研究表明, 脂联素通过诱导 p1 和 p21 抑制结肠癌细胞增殖, 并在 G2/S 过渡期损害细胞周期。肥胖和代谢综合征已成为大多数危及生命的疾病的根本原因, 包括 2 型糖尿病、心血管疾病和癌症[7]。肥胖导致激素失调和胰岛素抵抗, 从而引发一系列事件, 导致身体代谢机制衰竭, 从而发病率。脂联素的治疗调节可通过给予外源性重组脂联素或使用药物诱导外源性脂联素产量增加来实现。然而, 与大多数生物制剂类似, 功能性脂联素的大规模生产具有挑战性, 因为在生物系统中, 它处于强烈的转录后和翻译后修饰下, 难以在体外模拟[22][23]。细菌系统缺乏哺乳动物蛋白质合成机制, 无法产生具有功能性活性的脂联素。利用哺乳动物培养系统进行大规模生产不是一个可扩展的过程。此外, 脂联素在循环中的半衰期较短, 因此外源性给予重组脂联素是一种不可行的方法[24]。因此, 脂联素治疗的唯一实用模式是使用自然手段或药物干预诱导内源性脂联素的产生增加。促进脂联素产生的最自然方法是减肥, 因为脂联素是瘦脂肪组织分泌的激素, 被瘦素和肥胖脂肪产生的其他炎症细胞因子抑制。近年来, 已经制定了多种有效的减肥干预措施, 但减肥仍然是一个困难的障碍。因此, 脂联素治疗最可行的方法是使用药物干预来增强脂联素的生物合成、生物利用度和生物活性。设计脂联素增强疗法的关键是了解其转录和翻译调控。已知脂联素启动子结合许多能够调节其活性的转录因子。它由 PPAR 响应元件、CCAAT 盒、多个 C/EBP α 增强子和一个甾醇调节元件或 SRE 组成[10]。

结直肠癌与肥胖高度相关, 与炎症和感染、肠道微生物群和结肠中免疫细胞的浸润密切相关。多篇报道表明, 结直肠癌与代谢异常(如 2 型糖尿病和非酒精性脂肪性肝病)有关, 其中脂联素的功能有充分记载[25][26]。在胃肠道肿瘤的进展中观察到循环脂联素的减少, 而在结肠腺瘤患者中也报告了类似的趋势。然而, 实验数据表明脂联素与肥胖相关癌症呈正相关和负相关, 表明脂联素在癌症中的作用是二分法[27][28]。最近令人信服的证据表明, 脂联素的作用可能因许多因素而异, 例如结肠肿瘤的分期, 炎症细胞、淋巴细胞或基质细胞分泌的微环境中是否存在促炎或抗炎细胞因子[3]。

5. 未来与展望

尽管对脂联素在癌症中的应用进行了广泛的研究, 但仍有许多问题未得到解答。需要更多的研究来

确定结直肠癌患者血清脂联素水平低的根本原因, 以及脂联素在结直肠癌的发生、发展和进展中所起的作用。虽然脂联素与结直肠癌的启动有关, 但尚不清楚它是否也在结直肠癌转移中起作用。如果是这样, 脂联素发挥其功能的机制是未知的。此外, 探索血清脂联素水平是否可以作为结直肠癌的预测因子或指标也很重要, 尤其是在结直肠癌的早期阶段。此外, 脂联素在肿瘤微环境中的作用尚未完全了解。结直肠癌的发展受多种因素影响, 包括遗传、肠道微生物群、肠道炎症感染、代谢疾病、转移部位的微环境和环境因素。因此, 剖析脂联素在 CRC 的起始, 发展和转移过程中影响各种因素的机制非常重要, 了解这些机制将有助于开发新的生物标志物和治疗策略来对抗 CRC。

参考文献

- [1] Kamel, F., Eltarhoni, K., Nisar, P. and Soloviev, M. (2022) Colorectal Cancer Diagnosis: The Obstacles We Face in Determining a Non-Invasive Test and Current Advances in Biomarker Detection. *Cancers*, **14**, Article No. 1889. <https://doi.org/10.3390/cancers14081889>
- [2] Sullivan, B.A., Noujaim, M. and Roper, J. (2022) Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, **32**, 177-194. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.12.001>
- [3] Chakraborty, D., Jin, W. and Wang, J. (2021) The Bifurcated Role of Adiponectin in Colorectal Cancer. *Life Sciences*, **278**, Article ID: 119524. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119524>
- [4] Verrijken, A., Demuyneck, S., Mertens, I., et al. (2004) Overweight, Obesity and Cancer.
- [5] Wei, T., Ye, P., Peng, X., et al. (2016) Circulating Adiponectin Levels in Various Malignancies: An Updated Meta-Analysis of 107 Studies. *Oncotarget*, **7**, 48671-48691. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8932>
- [6] Cai, L., Xu, S., Piao, C., et al. (2016) Adiponectin Induces CXCL1 Secretion from Cancer Cells and Promotes Tumor Angiogenesis by Inducing Stromal Fibroblast Senescence. *Molecular Carcinogenesis*, **55**, 1796-1806. <https://doi.org/10.1002/mc.22428>
- [7] Aljafary, M.A. and Al-Suhaimi, E.A. (2022) Adiponectin System (Rescue Hormone): The Missing Link between Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Pharmaceutics*, **14**, Article No. 1430. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071430>
- [8] Chyra, M., Rocznik, W., Świętochowska, E., Dudzińska, M. and Oświęcimska, J. (2022) The Effect of the Ketogenic Diet on Adiponectin, Omentin and Vaspin in Children with Drug-Resistant Epilepsy. *Nutrients*, **14**, Article No. 479. <https://doi.org/10.3390/nu14030479>
- [9] Fisman, E.Z. and Tenenbaum, A. (2014) Adiponectin: A Manifold Therapeutic Target for Metabolic Syndrome, Diabetes, and Coronary Disease? *Cardiovascular Diabetology*, **13**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-103>
- [10] Parida, S., Siddharth, S. and Sharma, D. (2019) Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2519. <https://doi.org/10.3390/ijms20102519>
- [11] Hug, C., Wang, J., Ahmad, N.S., et al. (2004) T-Cadherin is a Receptor for Hexameric and High-Molecular-Weight Forms of Acrp30/adiponectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 10308-10313. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403382101>
- [12] 杨邯平, 刘冰, 张慧英, 等. 瘦素联合脂联素在结直肠癌与结直肠腺瘤鉴别诊断中的应用价值[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(21): 85-89.
- [13] Vainio, H. and Bianchini, F. (2001) Evaluation of Cancer-Preventive Agents and Strategies: A New Program at the International Agency for Research on Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **952**, 177-180. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb02740.x>
- [14] Wieszczy, P., Kaminski, M.F., Franczyk, R., et al. (2020) Colorectal Cancer Incidence and Mortality after Removal of Adenomas during Screening Colonoscopies. *Gastroenterology*, **158**, 875-883. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.011>
- [15] Zeng, J., Tang, Z.-H., Liu, S. and Guo, S.-S. (2017) Clinicopathological Significance of Overexpression of Interleukin-6 in Colorectal Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 1780-1786. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i10.1780>
- [16] Waldner, M.J., Foersch, S. and Neurath, M.F. (2012) Interleukin-6—A Key Regulator of Colorectal Cancer Development. *International Journal of Biological Sciences*, **8**, 1248-1253. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4614>

-
- [17] Otani, K., Ishihara, S., Yamaguchi, H., *et al.* (2017) Adiponectin and Colorectal Cancer. *Surgery Today*, **47**, 151-158. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1334-4>
- [18] Moon, H.-S., Liu, X., Nagel, J.M., *et al.* (2013) Salutary Effects of Adiponectin on Colon Cancer: *In Vivo* and *in Vitro* Studies in Mice. *Gut*, **62**, 561-570. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302092>
- [19] Mutoh, M., Teraoka, N., Takasu, S., *et al.* (2011) Loss of Adiponectin Promotes Intestinal Carcinogenesis in Min and Wild-Type Mice. *Gastroenterology*, **140**, 2000-2008. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.019>
- [20] Saxena, A., Baliga, M.S., Ponemone, V., *et al.* (2013) Mucus and Adiponectin Deficiency: Role in Chronic Inflammation-Induced Colon Cancer. *International Journal of Colorectal Disease*, **28**, 1267-1279. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1664-2>
- [21] Guo, X., Liu, J., You, L., *et al.* (2015) Association between Adiponectin Polymorphisms and the Risk of Colorectal Cancer. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **19**, 9-13. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0238>
- [22] Phillips, S.A. and Kung, J.T. (2010) Mechanisms of Adiponectin Regulation and Use as a Pharmacological Target. *Current Opinion in Pharmacology*, **10**, 676-683. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.08.002>
- [23] Wang, Y., Xu, A., Knight, C., *et al.* (2002) Hydroxylation and Glycosylation of the Four Conserved Lysine Residues in the Collagenous Domain of Adiponectin: Potential Role in the Modulation of Its Insulin-Sensitizing Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 19521-19529. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200601200>
- [24] Halberg, N., Schraw, T.D., Wang, Z.V., *et al.* (2009) Systemic Fate of the Adipocyte-Derived Factor Adiponectin. *Diabetes*, **58**, 1961-1970. <https://doi.org/10.2337/db08-1750>
- [25] Chakraborty, D. and Wang, J. (2020) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Colorectal Cancer: Correlation and Missing Links. *Life Sciences*, **262**, Article ID: 118507. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118507>
- [26] Straub, L.G. and Scherer, P.E. (2019) Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nature Metabolism*, **1**, 334-339. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0041-z>
- [27] Fujisawa, T., Endo, H., Tomimoto, A., *et al.* (2008) Adiponectin Suppresses Colorectal Carcinogenesis under the High-Fat Diet Condition. *Gut*, **57**, 1531-1538. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.159293>
- [28] Landskroner-Eiger, S., Qian, B., Muise, E.S., *et al.* (2009) Proangiogenic Contribution of Adiponectin toward Mammary Tumor Growth *in Vivo*. *Clinical Cancer Research*, **15**, 3265-3276. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2649>