

肥胖与前列腺癌的关联及作用机制研究进展

热娜古丽·艾海提*, 安恒庆#

新疆医科大学第一附属医院泌尿中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月25日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月25日

摘要

前列腺癌是男性最常见的泌尿生殖系统肿瘤, 近年来与肥胖的发病率同步上升, 引发关注。肥胖增加前列腺癌患者疾病发展、复发风险, 加剧治疗相关不良反应, 加速转移和激素抵抗, 提高全因和特异性死亡率。尽管肥胖与前列腺癌的关联复杂, 目前尚无定论, 但多项研究指向肥胖对晚期前列腺癌的负面影响。肥胖可能通过胰岛素和胰岛素生长因子途径、性激素浓度、脂肪因子信号和炎症反应等途径与前列腺癌发生联系, 但具体机制尚未明确。本文综述了肥胖与前列腺癌的关联及作用机制的研究进展。

关键词

前列腺癌, 肥胖, 胰岛素样生长因子, 脂肪因子, 炎症

Research Progress on the Association and Mechanism between Obesity and Prostate Cancer

Renaguli·Aihaiti*, Hengqing An#

Urology Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 25th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Apr. 25th, 2024

Abstract

Prostate cancer is the most common tumor of the male urogenital system. In recent years, the incidence of prostate cancer and obesity has increased synchronously, which has attracted attention. Obesity increases the risk of disease progression and recurrence in prostate cancer patients, aggravates adverse reactions related to treatment, accelerates metastasis and hormone resistance,

*第一作者。

#通讯作者。

and increases all-cause and specific mortality. Although the association between obesity and prostate cancer is complex and there is no final conclusion at present, many studies point to the negative impact of obesity on advanced prostate cancer. Obesity may be associated with prostate cancer through insulin and insulin growth factor pathways, sex hormone concentrations, adipokines signaling, and inflammatory reactions, but the specific mechanism is not yet clear. This article reviews the research progress on the association and mechanism between obesity and prostate cancer.

Keywords

Prostate Cancer, Obesity, IGF, Adipocytokines, Inflammation

Copyright © 2024 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

前列腺癌(PCa)是男性泌尿生殖系统最常见的肿瘤,部分前列腺癌最终会发展为转移性前列腺癌,将面临治疗方法有限及死亡率升高的局面。近年来,前列腺癌及肥胖的发病率在全球范围内同步升高,两者之间的关联也备受关注。肥胖已被证明会使前列腺癌患者的疾病发展及复发的风险增加,治疗相关不良反应加重,更快地发生转移及激素抵抗,严重肥胖的患者前列腺癌特异性死亡风险比正常患者增加了49% [1]。目前研究认为,胰岛素和胰岛素生长因子途径、性激素浓度、脂肪因子信号、炎症反应都是解释前列腺癌和肥胖之间关联的途径,但这些途径如何融合并驱动肥胖与癌症的联系尚未不明确。本文将结合最新研究,综述目前肥胖与前列腺癌的关联及作用机制研究进展。

2. 流行病学

根据2020全球癌症统计数据解读显示,前列腺癌目前是男性发病率第二位的恶性肿瘤,是男性第五大癌症死亡原因[2]。与普通人群相比,肥胖是多种不同类型癌症发病的风险因素之一。同时,肥胖在患癌人群中的发病率更高,超过30%癌症相关死亡可归因于肥胖[3],这种关联在不同地区及不同人群中均得到了一致的结论。随着我国人口饮食及生活方式的变化,肥胖及前列腺癌的发病率均呈逐年上升趋势,两者之间的关联也越来越受到关注。对于前列腺癌患者来说,肥胖使根治性治疗后复发风险增加21%、癌症进展为晚期以及前列腺癌相关死亡率增加8%~11% [4]。因此,肥胖对于癌症的影响及其生理机制成为了当前重要的研究热点。

3. 肥胖与前列腺癌发病的关联

WHO定义肥胖为可能致使健康受损的过多脂肪堆积,大部分表现为体重增加和异常代谢,是一种由多种因素共作用而引起的代谢相关慢性疾病[5]。国际上使用身体质量指数(BMI)作为判定肥胖程度的指标,WHO定义成年人BMI超过25 Kg/m²为超重,超过30 Kg/m²为肥胖。从流行病学分析来看,虽然肥胖及前列腺癌的发病率在时间趋势和地区呈同步增高,但其关联仍不明确。以往研究显示,针对欧洲人群的研究表明肥胖是前列腺癌发病的危险因素,来自北美的数据则认为肥胖和前列腺癌的发病无关[6],来自我国汉族人群的数据同样认为BMI与前列腺癌的发病率之间并无明显关联。目前研究认为,虽有强有力的证据证明肥胖与晚期前列腺癌之间存在关联,但与前列腺癌发病率之间的关联较为复杂故目前暂

无明确的定论[7][8]。

有研究认为, 肥胖的转移性前列腺癌患者死亡率高于 BMI 正常的患者[9], 也有研究认为患者确诊时处于健康区间的 BMI 可提高患者整体生存率, 诊断时较高的 BMI 与前列腺癌的特异性死亡率增加相关[1]。有学者认为, 心血管问题是肥胖患者最重要的死亡原因, 当肥胖患者 BMI 每增加 1 kg/m² 时, 其心血管疾病相关事件风险将增加 2%, 故肥胖对前列腺癌患者死亡率的影响可能与其心血管疾病的发病及并发症相关[10], 但又有学者认为, 肥胖患者在前列腺癌进入去势抵抗阶段后全因死亡率可能更低[11], 但未得到更多研究的证实和支持。下文谈论了肥胖对常见前列腺癌治疗方式的影响:

肥胖对于前列腺癌根治术的影响是多方面的, 当 BMI 每增 5 kg/m² 时前列腺癌根治术后生化复发率会增加 21%, 特异性死亡率就会相应增加 15% [12]。肥胖从增加手术难度、术后并发症风险提高、术后恢复延迟、术后生活质量下降、术后长期预期欠佳来影响患者的生存率。其原因可能与肥胖对前列腺癌进展、复发及转移风险增加相关, 并与肥胖引起的内分泌异常、免疫抑制和慢性炎症等因素相关, 也与肥胖增加手术难度使术中病灶残留和术中转移有关[13]。此外, 有证据显示, 患者更高的术前 BMI 将与更大的前列腺体积和病理分期相关[14]。有学者指出, 肥胖患者在行前列腺癌根治术后, 其病理分期可能会有升级现象; 同时, 患者在术后切缘阳性率可能会增加; 肥胖患者的前列腺癌肿瘤提及可能更大、肿瘤分级可能更高; 术后患者淋巴结转移的风险可能会增加, 这些现象可能与肥胖导致的肿瘤生物学行为改变或手术难度增加有关[15]。

有研究提示, 行雄激素剥夺疗法(ADT)时, BMI 大于 30 kg/m² 的患者疾病进展为去势抵抗性前列腺癌的风险、肿瘤转移的风险、前列腺癌特异性死亡率都大于正常体重患者, 这可能与肥胖使机体对睾酮敏感性增高, 雄激素无法完全抑制有关[16]。此外, 肥胖患者体内雄激素水平较高, 雄激素受体的表达和活性也会受到影响, 这会进一步影响 ADT 的疗效。因脂肪组织增多, 瘦素和脂联素等生物活性物质的分泌也会增多, 这些物质可能会通过影响雄激素代谢和信号转导通路来干扰 ADT 疗效[17]。同时, ADT 治疗也可使患者体脂增高, 二者联合作用下 ADT 治疗的并发症如心血管疾病和 2 型糖尿病也会增加[18], 因此肥胖患者在接受 ADT 治疗时需密切关注心血管健康状况。

此外, 有 Meta 分析提示, 肥胖使前列腺癌患者的接受外放射治疗后的生化复发率增高, 而与内放射治疗后生化复发无相关性[12]。其原因考虑为肥胖患者的腹部脂肪和肠道内容物过多而干扰外放射治疗前的影像学检查, 干扰前列腺精准定位和靶区勾画, 从而导致计划制定不准确, 影响疗效[19]。另外, 肥胖患者在接受外放射治疗时, 患者的体位固定和呼吸运动可能会更困难, 从而导致治疗过程中移位误差增加。而肥胖对内放射治疗的影响缺少相关数据和研究佐证, 有待进一步分析和验证。

4. 病理生理学机制

胰岛素和胰岛素样生长因子(IGF)是肥胖与前列腺癌风险密切相关的信号通路, 肥胖患者常常伴有胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 高胰岛素水平不仅促进脂肪合成和储存, 还会刺激细胞增殖[20]。此外, 胰岛素还可以促进癌细胞对葡萄糖的摄取和利用, 为癌细胞增殖提供能量支持。在肥胖个体中, IGF-1 的水平往往增高。IGF-1 和胰岛素结合后, 成为生长因子, 通过激活 PI3K-AKT-mTOR 信号通路, 促使蛋白质合成、细胞生长, 并调节细胞周期使细胞增殖[21]; 而 IGF-1 和 IGF-1 结合后可激活 AKT、RAF-1 MEK ERK 通路, 诱导肿瘤细胞的增殖, 在前列腺癌的疾病进展和转移中起重要作用[22]。肥胖还会影响胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)的表达和活性, 而 IGFBPs 的表达异常会导致 IGFs 的生物活性增加或减少, 从而影响前列腺癌细胞的生长和分化。且 IGFBPs 可通过与 IGFs 结合, 影响 IGFs 与 IGF 受体的结合, 从而调控相关的细胞信号转导通路, 影响前列腺癌细胞的生长与分化[23]。在体外上调 IGF-1 受体可导致雄激素敏感性前列腺癌细胞转化成雄激素抵抗性前列腺癌细胞, 并能促进前列腺癌细胞侵袭和增殖[24]。这

些研究提示我们在今后可通过以 IGF 轴为主线来寻找肥胖与前列腺癌之间各个因素相互作用的机制。

雄激素,特别是睾酮,在前列腺癌的发生和发展中起着关键作用。在正常情况下,雄激素主要作用是促进前列腺细胞的生长增殖,而在肿瘤细胞中,这种生长增殖往往失控[25]。在前列腺癌细胞中,因雄激素受体(AR)的过度表达和突变,导致了雄激素信号通路的异常激活,从而促使肿瘤细胞的增殖和生长。此外,雄激素可以诱导前列腺癌细胞中基因表达和蛋白质合成,促进血管生成和肿瘤侵袭[26]。此外,雄激素还使一些信号通路激活,如 PI3K/AKT 和 MAPK 通路,这些通路在前列腺癌的进展中起着重要作用[27]。对于肥胖的前列腺癌患者而言,体内脂肪组织增多,从而使芳香化酶增多及其活性增强,导致雄激素前体转化为雌激素增多。这一过程可能通过反馈机制增加雄激素的合成,从而刺激前列腺组织的生长[28]。同时,肥胖状态下脂肪组织分泌的多种生物活性分子(如瘦素、抵抗素等)可能影响前列腺细胞中 AR 的表达和活性,从而增强雄激素对前列腺细胞的刺激作用[26]。此外,肥胖还可以通过影响性激素结合球蛋白(SHBG)的水平来影响游离雄激素的浓度,从而影响前列腺癌的发生和发展。

慢性炎症是解释肥胖及前列腺癌之间关联的另一种观点。肿瘤微环境(TME)内存在大量免疫细胞和炎症因子参与癌细胞的生长、侵袭、转移等过程。肥胖状态下脂肪组织中的巨噬细胞和其他免疫细胞会被激活,释放一系列炎性细胞因子和炎症标志物,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8),白介素-1b (IL-1b)和 C 反应蛋白(CRP)等,作为促炎因子刺激血管活性介质前列腺素及白介素表达,从而降低免疫功能,使机体对癌症的免疫监视和清除能力下降,促进前列腺癌细胞的增殖[29]。同时,它们还可以激活某些信号通路,如 NF- κ B 和 STAT3,这些通路在癌症进展中起到关键作用。慢性炎症还会导致前列腺组织的损伤和修复过程失衡,导致分裂过程快速的细胞发生失控的增殖反应,进行持续不断的复制,失去对生长信号的调控能力,进而促进前列腺癌的发生发展[30]。但也有研究提示, TNF- α 在肿瘤的发生发展中有双重作用: TNF- α 在低浓度时可促进癌细胞的转移和血管生成,高浓度状态下则具有抗肿瘤作用[31]。

脂肪因子是由脂肪组织产生和分泌的一系列生物活性分子,它们通过自分泌、旁分泌或内分泌的方式对全身代谢和炎症、肿瘤发生等多方面发挥重要作用。在肥胖状态下,部分脂肪因子如瘦素(Leptin)和脂联素(Adiponectin),在患者体内常常出现异常的脂肪因子分泌模式,表现为瘦素水平增高,脂联素水平降低[32]。瘦素水平的升高可能会通过激活某些信号通路,促进前列腺癌细胞的增殖和侵袭;而脂联素水平降低则减弱了其抗炎作用,从而使其抗肿瘤作用减弱,促进前列腺癌的发生发展[33]。

5. 讨论

肥胖和前列腺癌疾病的发病之间的关系尚无定论,但可以确定的是肥胖和前列腺癌进展和预后之间关联密切。因此在日常对患者进行的筛查、预防、检测和治疗中需要考虑到患者的体重或体脂率,并将体重管理纳入到前列腺癌患者的日常生活和治疗中,针对不同体重或 BMI 的患者进行个体化的治疗方案。本文通过从胰岛素及胰岛素样生长因子、激素、慢性炎症和脂肪因子角度对肥胖和前列腺癌发生发展的作用机制进行概述,但是许多理论尚无实验性数据及动物模型的炎症和支持。同时既往研究可能存在地区差异性和人群差异性,还需要更完整和多中心的研究来阐明肥胖对前列腺癌疾病的影响,为前列腺癌的防治提供新的方法。

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2022D01D39),新疆维吾尔自治区自然科学基金杰出青年项目(2023D01E05),国家自然科学基金地区科学基金项目(82360476),新疆维吾尔自治区天山英才项目(2022TSYCCX0026)。

参考文献

- [1] Langlais, C.S., Cowan, J.E., Neuhaus, J., *et al.* (2019) Obesity at Diagnosis and Prostate Cancer Prognosis and Recurrence Risk Following Primary Treatment by Radical Prostatectomy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **28**, 1917-1925. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0488>
- [2] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [3] Balogh, E., Patlak, M. and Nass, S.J. (2018) Incorporating Weight Management and Physical Activity throughout the Cancer Care Continuum: Proceedings of a Workshop. National Academies Press, Washington DC. <https://doi.org/10.17226/24925>
- [4] Vidal, A.C. and Freedland, S.J. (2017) Obesity and Prostate Cancer: A Focused Update on Active Surveillance, Race, and Molecular Subtyping. *European Urology*, **72**, 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.10.011>
- [5] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(9): 711-717.
- [6] Enehan, A.G., Tyson, M., Egger, M., *et al.* (2008) Body-Mass Index and Incidence of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *Lancet*, **371**, 569-578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)
- [7] Wright, M.E., Chang, S.C., Schatzkin, A., *et al.* (2007) Prospective Study of Adiposity and Weight Change in Relation to Prostate Cancer Incidence and Mortality. *Cancer*, **109**, 675-684. <https://doi.org/10.1002/ncr.22443>
- [8] Pernar, C.H., Ebot, E.M., Wilson, K.M. and Mucci, L.A. (2018) The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **8**, a030361. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>
- [9] Freedland, S.J., Bañez, L.L., Sun, L.L., Fitzsimons, N.J. and Moul, J.W. (2009) Obese Men Have Higher-Grade and Larger Tumors: An Analysis of the Duke Prostate Center Database. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, **12**, 259-263. <https://doi.org/10.1038/pcan.2009.11>
- [10] Bae, J.C., Cho, N.H., Kim, J.H., *et al.* (2020) Association of Body Mass Index with the Risk of Incident Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality: A Community-Based Prospective Study. *Endocrinology and Metabolism*, **35**, 416-424. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.416>
- [11] Vidal, A.C., Howard, L.E., De Hoedt, A., *et al.* (2018) Obese Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer May Be at a Lower Risk of All-Cause Mortality: Results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) Database. *BJU International*, **122**, 76-82. <https://doi.org/10.1111/bju.14193>
- [12] Cao, Y. and Ma, J. (2011) Body Mass Index, Prostate Cancer-Specific Mortality, and Biochemical Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Prevention Research*, **4**, 486-501. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0229>
- [13] Gbenou, G.C.M., Peltier, A., Schulman, C.C., *et al.* (2016) Increased Body Mass Index as a Risk Factor in Localized Prostate Cancer Treated by Radical Prostatectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **34**, 254.e1-254.e6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.12.009>
- [14] Goris Gbenou, M.C., Peltier, A., Schulman, N.C.C., *et al.* (2016) Increased Bodymass Index as a Riskfactor in Localized Prostate Cancer Treated by Radical Prostatectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **34**, 254.e1-254.e6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.12.009>
- [15] 杨云开, 胡毓祺, 王晶运, 等. 前列腺根治术前肥胖相关的生化指标对前列腺癌患者预后的意义[J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(1): 42-46.
- [16] Keto, C.J., Aronson, W.J., Terris, M.K., *et al.* (2012) Obesity Is Associated with Castration-Resistant Disease and Metastasis in Men Treated with Androgen Deprivation Therapy after Radical Prostatectomy: Results from the SEARCH Database. *BJU International*, **110**, 492-498. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10754.x>
- [17] Federico, G., Alessandro, T., Andrea, P., *et al.* (2022) Relationship between Androgen Deprivation Therapy and Abdominal Adipose Tissue. *Uro*, **2**, 270-276. <https://doi.org/10.3390/uro2040030>
- [18] Dipti, G., Katherine, C.L., Can, J.Y., *et al.* (2018) Cardiovascular and Metabolic Effects of Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Journal of Oncology Practice*, **14**, 580-587. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00178>
- [19] Di Bella BS, C.M., *et al.* (2020) Abdominal and Pelvic Adipose Tissue Distribution and Risk of Prostate Cancer Recurrence after Radiation Therapy. *The Prostate*, **80**, 1244-1252. <https://doi.org/10.1002/pros.24054>
- [20] Jochems, S.H.J., Fritz, J., Häggström, C., Stattin, P. and Stocks, T. (2023) Prediagnostic Markers of Insulin Resistance and Prostate Cancer Risk and Death: A Pooled Study. *Cancer Medicine*, **12**, 13732-13744. <https://doi.org/10.1002/cam4.6004>
- [21] 刘斌, 匡安仁. MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通道的基因变异与甲状腺癌的发生发展及诊治[J]. 生物医学工程学杂志, 2012, 29(6): 1221-1225.

- [22] Carolin, S, Jochen, R, Sebastian, M, *et al.* (2022) Insulin-Like Growth Factor-1 Influences Prostate Cancer Cell Growth and Invasion Through An Integrin $\alpha 3$, $\alpha 5$, αV , and $\beta 1$ Dependent Mechanism. *Cancers*, **14**, Article 363. <https://doi.org/10.3390/cancers14020363>
- [23] 冯上志. 外泌体蛋白 IGFBP3 对前列腺癌细胞生物学行为和肿瘤微环境的影响[D]: [硕士学位论文]. 赣州: 赣南医学院, 2023.
- [24] Nickerson, T., Chang, F., Lorimer, D., *et al.* (2001) *In Vivo* Progression of LAPC9 and LNCaP Prostate Cancer Models to Androgen Independence Is Associated with Increased Expression of Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-I Receptor (IGF-IR). *Cancer Research*, **61**, 6276-6280.
- [25] 宋新达, 王建业. 睾酮水平和前列腺癌关系的研究进展[J]. 当代医学, 2020, 26(28): 192-194.
- [26] 张高辉, 叶兴龙. 雄激素受体参与去势抵抗性前列腺癌发生机制的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2023, 44(2): 113-116.
- [27] 王振位, 聂黎虹, 杨博雅, 等. 雄激素抑制 PI3K/AKT/AR 通路促进前列腺癌 C4-2B 细胞凋亡[J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(3): 253-259.
- [28] 梁之娴, 张璐. 去势耐受前列腺癌中雌雄激素对芳香化酶表达的影响及芳香化酶启动子成分的改变[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2022, 55(4): 38-42.
- [29] 熊天宇, 牛亦农. 前列腺周围脂肪组织影响前列腺癌发展的机制[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(3): 457-462.
- [30] Sruthi, K.K., Sirisha, N. and Ramesh, U. (2023) Tumor Protein D52 (Isoform 3) Induces NF- κ B-STAT3 Mediated EMT Driving Neuroendocrine Differentiation of Prostate Cancer Cells. *The International Journal of Biochemistry Cell Biology*, **166**, Article ID: 106493.
- [31] Gheorghe, D.C., Stanciu, M.M., Zamfirescu, A., *et al.* (2021) TNF- α May Exert Different Antitumor Effects in Response to Radioactive Iodine Therapy in Papillary Thyroid Cancer with/without Autoimmune Thyroiditis. *Cancers*, **13**, Article 3609. <https://doi.org/10.3390/cancers13143609>
- [32] Adesunloye, B.A. (2021) Mechanistic Insights into the Link between Obesity and Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3935. <https://doi.org/10.3390/ijms22083935>
- [33] 刘鑫, 邢雷. 肿瘤相关脂肪细胞因子与前列腺癌的相关性研究进展[J]. 云南医药, 2018, 39(6): 544-547.