

代谢综合征及其组分与胃癌相关性的研究进展

李清君

华北理工大学

DOI:10.12238/bmtr.v4i1.4792

[摘要] 我国是胃癌的高发国家。胃癌的发生与多种因素相关,尽管医疗水平较前提高,但胃癌的死亡率仍居高不下。因此推动胃癌的病因学研究并进行早期预防,可以实现降低胃癌的发病率。随着社会的发展,代谢紊乱引起的健康问题日益突出,研究表明多种癌症的发生与代谢性因素相关。代谢综合征是一组以肥胖、高血糖、血脂异常、以及高血压等聚集发病、严重影响机体健康的临床症候群,是一种代谢紊乱的病理状态。有研究表明代谢综合征增加了胃癌的发病风险,本文就代谢综合征及其组分与胃癌的相关性作一综述。

[关键词] 胃癌; 代谢综合征; 肥胖; 糖代谢异常; 胰岛素抵抗; 血脂异常; 高血压

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Research progress on the relationship between metabolic syndrome and its components and gastric cancer

Qingjun Li

North China University of Science

[Abstract] China is a country with a high incidence of gastric cancer. The occurrence of gastric cancer is related to many factors. Although the medical level has been improved, the mortality rate of gastric cancer is still high. Therefore, promoting the etiological research of gastric cancer and carrying out early prevention can reduce the incidence of gastric cancer. With the development of society, the health problems caused by metabolic disorders have become increasingly prominent, and studies have shown that the occurrence of various cancers is related to metabolic factors. Metabolic syndrome is a group of clinical syndromes that are characterized by obesity, hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension, which seriously affect the health of the body. It is a pathological state of metabolic disorders. Studies have shown that metabolic syndrome increases the risk of gastric cancer. This article reviews the correlation between metabolic syndrome and its components and gastric cancer.

[Key words] gastric cancer; metabolic syndrome; obesity; abnormal glucose metabolism; insulin resistance; dyslipidemia; hypertension

引言

胃癌作为威胁人类健康的重大恶性疾病,是全球最大的公共卫生问题之一,其发病率在全球排名第五,死亡率排名第四。其中男性胃癌发病率是女性的2倍。在我国^[1]胃癌发病率仅次于肺癌居第二位,死亡率排第三位。全球每年新发胃癌病例约120万,中国约占其中的40%。代谢综合征是一组导致糖尿病和心脑血管疾病的危险因素,并构成了全球范围内一个日益严重的问题。这些因素包括肥胖(特别是中枢性肥胖)、

血糖失调、血压升高、甘油三酯水平升高和高密度脂蛋白胆固醇水平低。代谢综合征的主要决定因素是内脏肥胖及其相关的胰岛素抵抗,因为大多数代谢综合征患者表现出过度肥胖,这是代谢综合征关联其他疾病的重要原因。最近的研究表明MetS在多种癌症中具有重要致癌作用。它增加了癌症风险和与癌症有关的死亡率;此外,癌症幸存者患MetS的风险增加。阐明MetS与癌症之间的联系机制对于预防或延缓这两种情况非常重要。^[2]

1 代谢综合征与胃癌的相关性

代谢综合征(MetS)是一种常见于同一个体的病理状态组合,包括内脏肥胖、高血糖、动脉粥样硬化性血脂异常和血压升高^[3]。MetS成分通过不同的机制以叠加或协同的方式通过产生活性氧(ROS)、增加激素的产生和可用性(包括炎症因子、胰岛素样生长因子(IGF)、胰岛素和脂肪因子)以及形成能量丰富的微环境^[2]。近期国内外研究表明, MetS与一系列肿瘤发病风险增高密切相关,但关于MetS与胃癌之间的研究较少且结

论存在争议。一项研究通过分析国民健康体检和保险理赔数据得出结论,与正常人群相比,随着代谢综合征阶段进展,具有1~2个代谢组分异常的患者胃癌风险升高($HR=1.08$, $95\%CI: 1.04\sim 1.12$), MetS患者胃癌的发生率显著增加(1.26 , $95\%CI: 1.2\sim 1.32$),这提示了代谢综合征与胃癌发生率之间的高度因果相关性^[3]。一项中国的包括808例胃癌患者和1146例健康对照的临床病理资料和MetS患病情况回顾性横断面病例对照研究表明在低分化癌和胃癌较晚期的T期、N期、TNM期的患者MetS及其组分的患病率明显更高,这提示代谢综合征可能在胃癌的增殖及侵袭中起重要作用^[4]。此外,也有研究表明MetS和胃癌风险之间的关系并不一致。项荟萃分析显示MetS与胃癌发病风险之间没有关联,但当根据地理区域和性别进行分层分析时,患有MetS的西方女性患胃癌的风险增加^[5]。在Li^[6]等人开展的一项队列研究的荟萃分析汇总了8项队列研究却表明不支持MetS患者发生GC的风险更高。

2 内脏脂肪的积累加重胃癌的增殖与侵袭

肥胖可通过多种途径促进胃癌的发生,一方面肥胖患者由于腹腔内压力升高更可能发生胃食管反流,导致食管下段黏膜向Barrett食管转变,增加了胃底贍门癌的发病风险,在一项meta分析^[7]中的综合结果表明超重和肥胖与胃癌风险增加有关。这种关联的强度也随着BMI的增加而增加。研究者发现患者超重值[EBW, EBW=体质量指数(BMI)实际值-25]与胃癌的发病率增加相关($OR=1.22$),尤其是贍门癌的发病率随EBW增加而明显增高($OR=1.55$),其原因可能为超重肥胖人群的胃食管反流发生率增高。除了机械作用以外,肥胖还会引起多种细胞因子和脂肪因子分泌改变,例如肿瘤坏死因子- α 和白介素-6的增加以及瘦素水平的增加和脂联素水平的降低,最终导致代谢紊乱和局部慢性炎症,促进癌症的发生。另外,肥胖会促进胃癌疾病进展,在一项小鼠皮下胃癌模型实验^[8]中,研究人员发现,饮食诱导的

肥胖小鼠皮下胃癌种植瘤的生长速度明显快于普通及瘦小鼠模型,研究人员推测,饮食诱导的肥胖可以通过调节沉默调节蛋白1/Yes相关蛋白(Sirt1/YAP)信号通路来促进小鼠皮下胃癌种植瘤的生长。

2.1 脂肪组织炎症反应释放各种促炎细胞因子促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移

越来越多的证据也表明,胰岛素抵抗及肥胖导致的代谢紊乱是癌症发生发展的重要危险因素。肥胖导致炎症因子水平的上调,从而引发低级别炎症反应,并导致慢性局部炎症反应。局部的脂肪组织炎症反应可以产生活性氧(ROS),释放促炎细胞因子如白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,这些慢性炎症反应与肿瘤的发生密切相关^[9]。IL-6通过调控Janus激酶/STAT途径促进癌细胞增殖、存活和血管生成,抑制肿瘤细胞凋亡,血浆IL-6水平与疾病侵袭性和不良预后相关^[10]。由于脂肪细胞和其他免疫细胞的分泌,循环中的TNF- α 水平升高。与IL-6类似, TNF- α 与细胞转化、增殖、侵袭、血管生成和转移有关,同时抑制细胞毒性T淋巴细胞和活化的巨噬细胞对肿瘤细胞的杀伤,此外, TNF- α 还通过刺激一氧化氮和活性氧等基因毒性分子的产生,促进肿瘤的发生^[11]。

2.2 内脏脂肪通过分泌多种脂肪因子促进肿瘤的发生和转移

脂肪因子是来源于脂肪细胞的激素,参与多种生物学机制,包括控制能量代谢、胰岛素作用、炎症、新生血管生成和细胞生长,肥胖状态的特点是瘦素-脂联素比率,这与癌症的发生和发展有关。脂肪细胞在低级别炎症状态中与肿瘤细胞相互作用去分化为前脂肪细胞或重新编程为癌症相关脂肪细胞(CAA),分泌脂肪细胞因子,参与代谢、炎症、免疫调控,从而参与肿瘤细胞的生长、黏附、侵袭、迁移等细胞学行为的调控^[12]。脂联素是脂肪组织表达的所有因子中分泌量最高的,由于其能减轻炎症和细胞增殖,因此具有抗肿瘤活性。低脂联素水平状态可增加脂肪和全身炎症,促进肿瘤

的发生进展且导致预后不良^[13]。有研究^[14]发现,低脂联素水平可导致G0/G1期HeLa细胞数量显著增加,S期和G2/M期数量减少,其机制可能是脂联素可以通过下调细胞周期因子cyclin D1和c-myc的表达来抑制肿瘤细胞增殖,并通过诱导p21、p53和Bax的表达和降低Int水平来促进肿瘤细胞凋亡。在另一项研究中,人们发现脂联素可通过放大磷酸腺苷(AMP)激酶信号通路和下调cyclin D₁的表达来抑制乳腺癌异种移植瘤的生长^[15]。内脂素是另外一种与肿瘤发生发展相关的脂肪细胞因子,研究发现它不仅可以通过影响NAD⁺合成促进肿瘤细胞增殖抑制其凋亡,亦可以通过一种不依赖Nampt方式参与细胞周期的进展与凋亡,此外,通过影响多种血管形成相关蛋白表达促进血管形成,参与恶性肿瘤细胞的生长和转移^[16]。瘦素是一种重要的脂肪源性饱腹激素,它通过下丘脑弓状核的同源受体抑制食欲,从而抑制热量摄入,以控制能量稳态^[23]。瘦素通过激活Janus激酶/STAT通路,在几种体外和体内癌症模型系统中增加细胞增殖、迁移和侵袭反应,它通过调节磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/Akt和细胞外信号调节激酶(ERK)信号来增加炎症细胞因子(IL-6和TNF- α),通过刺激增加的VEGF和缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)的表达来促进肿瘤血管形成^[17],并抑制细胞凋亡。

3 胰岛素抵抗和高血糖

越来越多的证据也表明,胰岛素抵抗及肥胖导致的代谢紊乱是癌症发生发展的重要危险因素。肥胖时脂肪组织的促炎状态,以及过度的脂肪分解,导致系统性胰岛素抵抗,导致循环胰岛素和胰岛素样生长因子的升高,刺激细胞增殖和抑制细胞凋亡,影响肿瘤的生长和进展。此外,与血脂异常和高血糖相关的全身性代谢紊乱会进一步影响肿瘤的发生发展及其微环境。高血糖也被证实可以通过降低NADPH、形成晚期糖基化终产物来促进ROS的形成。ROS反过来可以促进DNA损伤和癌症的发展。IGF-1通路和胃腺癌之间的联系可能有几种生理机制。一种便是如前提到的被普遍引用的

理论是胰岛素抵抗和胰岛素样生长因子1主要通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路促进细胞生长和增殖,抑制凋亡^[18]。IGF-1在人胃癌细胞系^[19]中作为有丝分裂原,在癌细胞发育中发挥重要作用。IGF-1与其受体IGF-1R的结合导致PI3K/AKT/mTOR和丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路^[20]的激活。

4 血脂异常

近年来研究发现血脂异常与胃癌关系密切,但到目前为止血脂水平与胃癌发生的关系仍无明确定论。这可能与脂质代谢紊乱造成的炎症微环境,增强了氧化应激反应,导致大量免疫细胞聚集,经过致癌信号传导通路促使细胞突变并产生利于肿瘤细胞生长、增殖及转移的微环境相关^[21]。在Lindkvist等人的研究中,胃癌和TG之间没有五分位数的联系,也没有标准化为z评分。然而,当TG作为一个连续变量输入时,在女性的五分位数趋势中观察到了显著的相关性^[22]。在Kim的研究中,高TG水平和低HDL-C水平与胃癌风险增加相关^[23]。最新研究[5]表明,TG和HDL-C与总人口中胃癌的OR增加有关。尤其是HDL-C的降低与女性胃癌的OR增加有关。TG和HDL-C也与低分化癌和晚期胃癌相关。结合以上结论,提示血脂水平变化可作为预测胃癌发生及判断其病情进展的参考指标,但其对胃癌的影响,仍需继续进一步大量研究探索。

5 高血压与胃癌

研究证实高血压与胃癌风险的增加有关,有高血压病史的患者患食道腺癌和贲门癌的风险是未患者的2.0倍^[24]。但高血压和胃癌有一些共同的生化途径是可能的。例如,肌糖三磷酸和胞质钙水平的增加,可能参与了高血压的发病机制和细胞增殖的早期事件,是由内源性有丝分裂原和致癌基因激活的。高血压患者中缓激肽水平升高,可增加组织渗透性和刺激血管生成从而促进肿瘤的生长;同时高血压可能诱发和加重动脉壁的氧化应激而促进肿瘤发生^[11];另外,饮食习惯如食用腌制类食品、红肉等既

能增加胃癌发病也会导致高血压的发生,而部分抗肿瘤药物,尤其是血管生成抑制剂可引起高血压并与疾病预后相关^[25]。在梁晓峰^[26]等的研究当中,男性胃癌患者中,高血压是胃癌发病风险升高的重要因素;在女性胃癌患者中,高血压与胃癌发病风险呈正相关。因此高血压的发生是否与胃癌的发生相互作用还是仅仅伴随尚不能明确,具体的相关性仍需更深入的研究。

综上所述,尽管目前Mets及其组分与胃癌增殖侵袭的病理机制尚未完全明确,但大量流行病学研究提示,MetS及其大部分成分与胃癌的发生发展均密切相关。各危险因素之间互相作用,共同参与这一过程,即肥胖、高血压、高血糖、血脂异常等机体代谢紊乱及其代谢合并症均可能通过各种机制及途径影响胃癌上皮细胞的生长发育,刺激其异常增殖,最终造成胃癌的发生,并进一步加重胃癌的侵袭,其中的关键是MetS成分可以通过产生活性氧(ROS)、增加激素的产生和可用性(包括雌激素、胰岛素样生长因子(IGF)、胰岛素和脂肪因子)以及形成能量丰富的环境来促进癌症的发展。如今受环境和社会双重影响人类代谢健康问题日益突出,癌症仍是难以攻克的难题,所以常规筛查Mets各组分对于胃癌的早期预防意义重大,应努力从MetS的各个环节入手,尽早减少危险因素,提醒患者调整生活方式,重视代谢状态,尽可能减少胃癌的发生风险,改善生活质量。MetS成分可以通过产生活性氧(ROS)、增加激素的产生和可用性(包括雌激素、胰岛素样生长因子(IGF)、胰岛素和脂肪因子)以及形成能量丰富的环境来促进癌症的发展。

[参考文献]

- [1]胃癌诊疗规范(2018年版)[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144.
- [2]Castro JP, Grune T, Speckmann B. The two faces of reactive oxygen species(ROS) in adipocyte function and dysfunction.Biol Chem.(2016)397:709-24.
- [3]Yoo H, Kim H, Lee JH, et al. Study

on the Relevance of Metabolic Syndrome and Incidence of Gastric Cancer in Korea[J].Int J Environ Res Public Health, 2019,16(7):1101.

[4]Li,F;Du,H;Li,S;et al.The Association Between Metabolic Syndrome and Gastric Cancer in Chinese.[J].Front Oncol.2018,(8):326.

[5]Mariani, M; Sassano, M; Boccia, S; Metabolic syndrome and gastric cancer risk:a systematic review and meta-analysis.[J].Eur J Cancer Prev.2021,30(3):239-250.

[6]Li,Z;Han, H; Chang, Y; Association between metabolic syndrome and the incidence of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies.[J].Diabetol Metab Syndr.2019,(11):83.

[7]Yang,P;Zhou,Y;Chen,B;etal.Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies.[J].Eur J Cancer.2009,45(16):2867-73.

[8]Li HJ,Fu JK,Che XM,et al. Obesity accelerates murine gastric cancer growth by modulating the Sirt1/YAP pathway.Oncol Lett,2017,14(4): 4151-4157.

[9]Fernandes JV,Cobucci RN, Jatobá CAN, et al. The role of the mediators of inflammation in cancer development. Pathol Oncol Res, 2015, 21(3): 527-534.

[10]LIN Y,HE Z, YE J, et al. Progress in Understanding the IL-6/STAT3 Pathway in Colorectal Cancer[J].Onco Targets Ther,2020,13:13023.

[11]JU X, ZHANG H, ZHOU Z, CHEN M, et al.Tumor-associated macrophages induce PD-L1 expression in gastric cancer cells through IL-6 and TNF- α signaling[J].Exp Cell Res,2020,396(2): 112315.

[12]Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, et al. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. Biochim Biophys Acta,2013, 1831(10):1533-1541.

[13]MUPPALA S,KONDURU SKP,MERCHANT N, et al. Adiponectin: Its role in obesity –associated colon and prostate cancers[J].*Crit Rev Oncol Hematol*,2017, 116:125–133.

[14]XIE L, WANG Y, WANG S, et al. Adiponectin induces growth inhibition and apoptosis in cervical cancer HeLa cells[J]. *Biologia*,2011,66(4):12–720.

[15]Mauro L, Naimo GD, Gelsomino L, et al. Uncoupling effects of estrogen receptor α on LKB1/AMPK interaction upon adiponectin exposure in breast cancer. *FASEB J*,2018,32(8): 4343–4355.

[16]田文艳,王颖梅,张艳芳,等.脂肪因子内脂素与恶性肿瘤关系的研究现状及展望[J].*中华肿瘤杂志*,2017,39(5):321–324.

[17]Vansaun MN. 2013. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin. Cancer Res.*19: 1926–32.

[18]CAO J,YEE D.Disrupting Insulin and IGF Receptor Function in Cancer[J].

Int J Mol Sci, 2021,22(2):555.

[19]Thompson MA,Cox AJ, Whitehead RH,Jonas HA(1990)Auto–crine regulation of humanTumor cell proliferation by insulin–likegrowth factor II: an in vitro model. *Endocrinology* 126:3033–3042.

[20]Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M.The role of the insulin –like growth factor–1system in breast cancer.*Mol Cancer*.2015;14:43. [PubMed: 25743390].

[21]苑小星.脂质代谢异常与恶性肿瘤相关性研究进展[J].*中国基层医药*,2020,27(18):2300–2304.

[22]Lindkvist B,Ålmquist M, Bjorge T, Stocks T, Borena W, Johansen D, et al. Prospective cohort study of metabolic risk factors and gastric adenocarcinoma risk in the metabolic syndrome and cancer project (Me–Can).*Cancer Causes Control*(2013)24:107–16.

[23]Kim EH, Lee H, Chung H, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Impact of metabolic

syndrome on oncologic outcome after radical gastrectomy for gastric cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. (2014) 38:372–8.

[24] Sun L, Zhou P, Hua Q, et al. Effects of blood glucose, blood lipids and blood pressure control on recovery of patients with gastric cancer complicated with metabolic syndrome after radical gastrectomy[J]. *Exp Ther Med*, 2018,15(6):4785–4790.

[25]Dovei F, Boffetta P. Serum uric acid and cancer mortality and incidence: a systematic review and meta-analysis[J].*Eur J Cancer Prev*,2018,27(4): 399–405.

[26]梁晓峰,李利娟,刘俊田.代谢综合征与胃癌发病风险及临床病理特征相关性的研究[J].*中国肿瘤临床*,2019,46(19):986–993.

作者简介:

李清君,(1995--),女,满族,河北承德人,研究生,研究方向: 消化科。

中国知网数据库简介:

CNKI介绍

国家知识基础设施(National Knowledge Infrastructure, NKI)的概念由世界银行《1998年度世界发展报告》提出。1999年3月,以全面打通知识生产、传播、扩散与利用各环节信息通道,打造支持全国各行业知识创新、学习和应用的交流合作平台为总目标,王明亮提出建设中国知识基础设施工程(China National Knowledge Infrastructure, CNKI),并被列为清华大学重点项目。

CNKI 1.0

CNKI 1.0是在建成《中国知识资源总库》基础工程后,从文献信息服务转向知识服务的一个重要转型。CNKI1.0目标是面向特定行业领域知识需求进行系统化和定制化知识组织,构建基于内容内在关联的“知网”、并进行基于知识发现的知识元及其关联关系挖掘,代表了中国知网服务知识创新与知识学习、支持科学决策的产业战略发展方向。

CNKI 2.0

在CNKI1.0基本建成以后,中国知网充分总结近五年行业知识服务的经验教训,以全面应用大数据与人工智能技术打造知识创新服务业为新起点,CNKI工程跨入了2.0时代。CNKI 2.0目标是将CNKI 1.0基于公共知识整合提供的知识服务,深化到与各行业机构知识创新的过程与结果相结合,通过更为精准、系统、完备的显性管理,以及嵌入工作与学习具体过程的隐性知识管理,提供面向问题的知识服务和激发群体智慧的协同研究平台。其重要标志是建成“世界知识大数据(WKBD)”、建成各单位充分利用“世界知识大数据”进行内外脑协同创新、协同学习的知识基础设施(NKI)、启动“百行知识创新服务工程”、全方位服务中国世界一流科技期刊建设及共建“双一流数字图书馆”。