

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01308

## 脂联素与大肠癌关系研究进展

安薇, 蔡全才, 李兆申\*

第二军医大学长海医院消化内科, 上海 200433

**[摘要]** 肥胖是大肠癌的危险因素之一,其机制迄今未明。脂联素作为脂肪组织分泌的一种蛋白质,可能在肥胖与大肠癌发病关系中起重要作用。本文从脂联素的分子特征、与大肠癌的关系以及可能的抗肿瘤机制等方面对该领域的研究进展情况进行了综述。

**[关键词]** 脂联素;脂联素受体;结直肠肿瘤

**[中图分类号]** R 735.34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)11-1308-05

### Adiponectin and colorectal cancer: an update

AN Wei, CAI Quan-cai, LI Zhao-shen\*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[ABSTRACT]** Obesity is a risk factor for colorectal cancer, but the underlying mechanism remains unclear. Adiponectin as an adipocyte-derived protein might play an important role between obesity and colorectal cancer. Here we review the current progress on molecular characteristics of adiponectin, the association of adiponectin with colorectal cancer, and the possible anti-tumor mechanism.

**[KEY WORDS]** adiponectin; adiponectin receptors; colorectal neoplasms

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(11):1308-1312]

随着瘦素(leptin)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、脂联素(adiponectin)等的发现,人们逐渐认识到脂肪组织不仅仅是能量储存器官而且也是人体一个重要的内分泌器官。脂肪组织在调节能量代谢、炎症反应方面扮演着重要角色,近年来还发现它与许多肿瘤有一定的联系。肥胖是大肠癌的危险因素之一<sup>[1]</sup>。脂联素作为脂肪组织分泌的一种蛋白质,不仅在调节能量代谢方面,而且在许多肥胖相关性肿瘤的发生过程中也起到重要作用<sup>[2-5]</sup>,所以推测其在肥胖与大肠癌发病关系中可能起重要作用。但其与大肠癌关系的研究结果并不完全一致<sup>[6-8]</sup>。本文从脂联素的结构、与大肠癌关系及可能的抗肿瘤机制等方面进行综述。

### 1 脂联素的分子特征

**1.1 脂联素的分子结构** 脂联素也叫 ACDC、ACRP30、APM-1、AdipoQ 或 GBP28<sup>[9]</sup>,是 Scherer 等<sup>[10]</sup>在 1995 年发现的。它是白色脂肪组织分泌的一种蛋白质。除脂肪组织外目前还发现其他组织如心肌细胞、胎儿组织、单核细胞等,也可以分泌脂联素,但以脂肪组织为主<sup>[11]</sup>。脂联素的基因位于 3q27 上,大约含有 15.79 kb,该位置也是代谢综合征及 2 型糖尿病的易感区域<sup>[12]</sup>。脂联素含有 244 个氨基酸,相对分

子质量约 30 000。

在循环过程中,脂联素按相对分子质量可分为 3 种:三聚化合物(LMW)、六聚体(MMW)和高分子量聚合物(HMW)。胶原样区域通过非共价键连接,C1q 样球形区域通过疏水键连接,最终聚合为三聚体。三聚化合物通过二硫键进一步聚合为六聚体和高分子量化合物。脂联素按形态结构可分为球形区域和长链状两种,其中球形区域是长链状脂联素被蛋白水解后的产物,但球形区域比长链状具有更高的生物活性。在正常成人中,脂联素血浆浓度约为 3~30 μg/ml,约占血浆总蛋白的 0.05%<sup>[13]</sup>。一般地,女性血浆脂联素浓度高于男性,在 2 型糖尿病患者中,HMW 所占比例及脂联素糖基化的程度均高于正常人群<sup>[9,14]</sup>。然而,脂联素各个形式的生物学活性以及正常情况下各自所占比例尚不清楚,有待进一步研究。

**1.2 脂联素受体** 脂联素有 2 种受体 adipoR1 和 adipoR2。adipoR1 主要和球形脂联素结合,多数在骨骼肌中表达。adipoR2 对球形或长链状脂联素亲和力均一般,在肝脏中表达较多<sup>[9,11]</sup>。目前发现 adipoR1、adipoR2 也表达在涉及能量调节的下丘脑和室旁核区域<sup>[15]</sup>。AdipoR 属 G-蛋白偶联家族,但与其他 G-蛋白偶联家族成员不同的是它的 N 端位于细胞

**[收稿日期]** 2009-03-20 **[接受日期]** 2009-08-25

**[作者简介]** 安薇,硕士生。E-mail:anweisusan@gmail.com

\* 通讯作者(Corresponding author)。Tel:021-81873241, E-mail:zhaoshenli56@gmail.com

内, C 端位于胞外。T-钙粘蛋白是一种糖基磷酸肌酸锚定细胞外蛋白, 目前认为它可以选择性地与 HMW 结合, 但不与 LMW 或球形脂联素结合<sup>[9,11]</sup>。这种选择性结合可能与抑制细胞增殖有关。但是脂联素生理作用并不完全由 AdipoR 介导产生, 当抑制 AdipoR1 和 AdipoR2 表达后脂联素仍然可以

发挥作用, 猜测可能存在其他未发现的受体。

## 2 脂联素与大肠癌的关系

目前, 多数参考文献倾向于认为脂联素浓度的降低是大肠癌发病的危险因素, 但研究结果并不完全一致(表 1)。

表 1 脂联素和结肠癌、大肠腺瘤的发病关系

Tab 1 The relationship between adiponectin and incidence of colorectal cancer and adenoma

Disease	Source	Country	Study design	Case/control	Adiponectin assay/company	Mean of adiponectin $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$ Case/control	Result
Colorectal Cancer	Ref. 6	United States	Nested case-control	179/356	RIA/Linco reserch	7.4/7.8	RR=0.48(95%CI=0.25-0.90), P=0.04
	Ref. 7	Japan	Nested case-control	381/381	RIA/Linco reserch	6.5/6.5	OR=0.90(95%CI=0.60-1.40), P=0.97
	Ref. 8	Sweden	Case-control	306/595	ELISA/R&D system	7.0/6.6(M) 11.4/11.4(F)	OR=1.89(95%CI=1.10-3.27), P=0.022
	Ref. 16	Turkey	Case-control	23/50	ELISA/RayBio	7.1/9.2	OR<1, P=0.04
	Ref. 17	Poland	Case-control	36/25	ELISA/R&D system	12.0/17.8	OR<1, P<0.05
Colorectal adenoma	Ref. 18	Japan	Case-control	51/52	ELISA/Otsuka Pharmaceutical	7.0/10.6	OR=0.24(95%CI=0.14-0.41), P<0.001
	Ref. 19	Japan	Case-control	656/648	ELISA/Otsuka Pharmaceutical	5.42/5.63	OR<1, P=0.13
	Ref. 16	Turkey	Case-control	31/50	ELISA/RayBio	7.4/9.2	OR<1, P=0.062
	Ref. 17	Poland	Case-control	37/25	ELISA/R&D system	15.4/17.8	OR<1, P>0.05

2005 年, Wei 等<sup>[6]</sup>第一次报道了男性血浆中脂联素浓度与大肠癌之间的关系。该研究组在 1993~1995 年间收集了 18 225 例健康男性的血标本, 随访至 2002 年, 一共有 179 例发生大肠癌。对血浆中的脂联素进行检测, 发现脂联素最高浓度者大肠癌的发生率仅是低浓度者的 60%。随后的两个小样本研究<sup>[16-17]</sup>也得出相同结论。但是目前研究结果并不一致, Lukanova 等<sup>[7]</sup>在日本男性的研究中发现病例组和对照组的血清脂联素含量很接近, 并且脂联素与大肠癌危险性和肿瘤发生的部位均没有联系。Stocks 等<sup>[8]</sup>就代谢综合征各个相关因素与大肠癌发生危险性进行了研究, 结果发现其中脂联素血浆浓度的升高增加了大肠癌的危险性, 然而脂联素却与其他危险因子包括 leptin、HbA1c 和 C-peptide 等呈负相关, 所以最后结论是矛盾的, 值得商榷。

腺瘤是大肠癌的癌前病变, 最近 Otake 等<sup>[18]</sup>对脂联素与内脏脂肪的增加及大肠腺瘤的发生进行研究, 结果显示病例组中脂联素的血浆浓度明显低于对照组。推测脂联素的降低可能是大肠腺瘤发生的危险因素, 而另外 3 个病例对照研究<sup>[16-17,19]</sup>结果有所不同。Erarslan 等<sup>[16]</sup>和 Kumor 等<sup>[17]</sup>的研究中病例组血中脂联素的平均水平低于对照组, 但二者之间的差异没有统计学意义。Fukumoto 等<sup>[19]</sup>的研究显示脂联素在病例组中虽略低于对照组, 但在综合了体质指数和其他影响因素后, 脂联素与大肠腺瘤之间并没有联系。就腺瘤大小而言, 脂联素也仅仅与较大腺瘤( $\geq 5$  mm)的发生呈负相关, 与较小的腺瘤之间也没有联系。另外, 畸变的隐窝灶也被认为是大肠癌的癌前病变, Takahashi 等<sup>[20]</sup>就大肠癌一些危险因素与畸变的隐窝灶之间进行回归分析, 发现畸变的隐窝灶数量与血浆脂联素呈负相关( $r = -0.258, P = 0.0118$ ),

支持血浆脂联素浓度的降低是大肠癌的危险因素。

从上述研究结果中我们可以看出有 4 篇文献支持脂联素是大肠癌的保护因素, 1 篇反对, 而其余的研究结果均无统计学意义。所以, 目前研究还是倾向于脂联素浓度的降低是大肠癌的危险因素。近年来, 脂联素研究的其他领域如: 脂联素受体、单核苷酸多态性等也引起研究者的关注。

Williams 等<sup>[21]</sup>采用自身对照的方法对大肠腺瘤组织和正常组织脂联素受体的表达进行检测。发现在大肠腺瘤癌组织中 adipoR1 和 adipoR2 表达阳性率分别是 95% 和 88%, 而非癌组织 adipoR1 和 adipoR2 的表达率仅为 8% 和 0, 用 RT-PCR 对 adipoR1 的表达进行检测也发现癌组织中的表达率约是非癌组织的 1.6 倍。另一项研究<sup>[22]</sup>采用了 RT-PCR、蛋白印迹法及免疫组化等多种方法检测大肠癌组织和正常组织中 adipoR 的表达, 结果二者之间受体表达的差异却无统计学意义。因此, 脂联素受体表达与大肠癌的关系尚需进一步深入研究, 另外脂联素结合受体后所产生的作用以及其下游的信号转导机制也将是研究的热点。

由于单核苷酸多态性(SNP)受种族人群影响, 脂联素 SNP 与大肠癌的关系尚未定论。Kaklamani 等<sup>[23]</sup>对 rs266729、rs822395、rs822396、rs2241766、rs1501299、rs2232853、rs12733285、rs1342387、rs7539542 及 rs10920531 等脂联素及 adipoR1 的 10 个 SNPs 进行分析。该研究人群大多数为美国白种人, 少数为黑种人及黄种人, 结果发现位于脂联素基因 5'端的 SNP rs266729 与大肠癌发生危险性的降低有关, 基因型 GG/CG 相对于基因型 CC 的 OR 值为 0.73, 95%CI 为 0.53~0.99, P 值为 0.04。Pechlivanis 等<sup>[24]</sup>随后在捷克人群的研究中检测了脂联素 SNP rs266729 与大

肠癌发病危险性的关系,也得出类似的结论。相对于上述研究,Carvajal-Carmona等<sup>[25]</sup>在英国人中的研究样本量大,病例组及对照组分别有2 714和2 887例,且检测SNPs数目全,共检测82个SNPs,结果却无一个SNP存在显著性差异。因此,脂联素SNP与大肠癌危险性的关系需在同等条件下,不同种族间进行研究,以证实二者之间有无联系,以及该结果是否受种族类别影响。

脂联素与大肠癌预后也存在一定关系。近日Ferroni等<sup>[26]</sup>研究发现,术前脂联素浓度低的患者术后复发率为52%,而脂联素高的患者仅有26%复发。研究者推测术前脂联素水平低可能是大肠癌复发的一个危险因素。但将脂联素作为大肠癌分期的血清标志物却不然,Levy等<sup>[27]</sup>在各阶段大肠癌患者中检测了CEA、CA19-9、CA242、Adiponectin、Leptin等肿瘤标志物及生物活性标志物,结果血浆脂联素浓度在早期患者与晚期患者之间并无差别。

虽然脂联素在大肠癌的发病和预后中均有一定影响,但脂联素通过何种途径来影响大肠癌的发生发展和预后,目前尚不清楚。

### 3 脂联素的抗大肠癌机制

脂联素可能通过直接的抗增殖机制和间接作用,如抗糖尿病、抗炎症等机制,减少大肠癌的发生。

3.1 直接作用 越来越多的实验证据表明脂联素是细胞增殖的一个重要调节剂。在体外实验中,脂联素可以抑制多种肿瘤细胞株的增殖并促进其凋亡,同时在动物实验中也发现予小鼠注射脂联素后肿块生长缓慢,有的体积明显缩小<sup>[9]</sup>。Fujisawa等<sup>[28]</sup>就脂联素与大肠癌发病机制在基因敲除的小鼠模型上进行了研究,结果发现同时给予高脂食物并在氧化偶氮甲烷诱导下,脂联素基因敲除的小鼠比正常小鼠更容易发生大肠腺瘤及隐窝灶的畸变,而且在脂联素基因敲除的小鼠中发现恶性细胞并浸润到黏膜下层。接着用溴脱氧尿苷及增殖细胞核抗原标志物检测大肠上皮细胞增殖活动度,前者细胞增殖明显较后者活跃,而注射脂联素后细胞增殖却受到抑制。Nishihara等<sup>[29]</sup>在随后的动物研究中也证实在氧化偶氮甲烷诱导下脂联素缺乏增加大肠癌的发生,并且也说明脂联素的缺乏与细胞增殖有联系。

大多数研究者认为脂联素抑制细胞增殖与AMP活化蛋白激酶(AMPK)途径有关<sup>[30]</sup>。在Fujisawa等<sup>[28]</sup>的实验中,用免疫印迹的方法检测AMPK/mTOR途径中的一系列蛋白及其磷酸化产物,结果显示脂联素基因缺陷的组织中磷酸化的AMPK水平较低,而磷酸化的mTOR、S6激酶及S6蛋白的含量明显升高。从而证实了既往假设,即脂联素通过与其受体结合激活AMPK,后者阻断mTOR途径,最终抑制细胞增殖,减少肿瘤发生<sup>[31]</sup>。在大肠癌细胞株中,用MTT分析及蛋白印迹法也发现脂联素抑制大肠癌细胞生长,并激活AMPK抑制了mTOR<sup>[32]</sup>。

除AMPK/mTOR途径外,脂联素的抑癌作用还与糖原

合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )/ $\beta$ -连环蛋白信号途径有关,脂联素可能通过adipoR以外的途径使GSK-3 $\beta$ 激活,后者又导致 $\beta$ -连环蛋白核转移和cyclin D1减少<sup>[33]</sup>,而在许多肿瘤中均观察到 $\beta$ -连环蛋白核转移和cyclinD1过度表达的现象<sup>[34]</sup>。近年来,也有报道脂联素通过过氧化物酶增殖物激活受体(PPAR- $\alpha$ )、p38促丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、c-Jun氨基端激酶(JNK)和信号转导子及转录激活子3(STAT3)<sup>[35]</sup>等信号途径发挥作用。另外脂联素可促进蛋白P53和P21的表达,诱导癌细胞凋亡<sup>[36]</sup>。除以上机制外,脂联素还可以与血小板源性生长因子(PDGF-BB)、肝素结合表皮生长因子样生长因子(HB-EGF)、基本的成纤维细胞生长因子(BFGF)等选择性结合,通过抑制这些生长因子与其膜受体的结合达到抗增殖作用<sup>[37]</sup>。

3.2 间接作用 许多研究认为肥胖、胰岛素抵抗都是大肠癌发生的危险因素,脂联素可能正是联系他们之间的桥梁。脂联素作为一种胰岛素增敏蛋白,它的发现就是因为胰岛素增敏作用。许多动物实验证明了这一点,在胰岛素抵抗的动物模型中注入脂联素能提高胰岛素的敏感性<sup>[11]</sup>。脂联素可以通过增加糖异生作用减少肝糖原的产生;也可以通过刺激葡萄糖和脂肪酸的氧化增加胰岛素敏感性,这些都有助于减少胰岛素产物和胰岛素的浓度,并增加胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)的水平,而胰岛素产物及胰岛素浓度的降低和IGFBP-3的增加能减少大肠癌发生的危险性<sup>[38]</sup>。脂联素水平降低能引起胰岛素抵抗和高胰岛素血症,进而导致循环中IGFBP-1和IGFBP-2减少,因而使胰岛素样生长因子-1(IGF-1)活性增加,于是IGF-1和胰岛素分别与胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)和胰岛素受体(IRS)结合,通过各自的途径最终促进肿瘤细胞增殖抑制凋亡并使得血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平上调,反之则抑制增殖促进凋亡<sup>[39]</sup>。总之,脂联素通过其抗糖尿病作用间接地影响了肿瘤的发生。

炎症大约占据了恶性肿瘤病因的15%~20%,每年慢性炎症使得大肠癌发生的危险性约增加1%,临床上被诊断为炎症性肠病(IBD)的患者发展为大肠癌的危险性是正常人的5倍<sup>[40]</sup>。而大量的流行病学调查<sup>[41]</sup>也显示,使用aspirin/NSAIDs的患者,能减少炎症反应水平,降低大肠癌发生的危险性。以上证据均证明炎症在大肠癌的发生发展中起着重要作用。脂联素在抗炎症反应中扮演着重要角色,脂联素能抑制前体巨噬细胞的生长、体内巨噬细胞的活化和TNF- $\alpha$ 的产生,还能促进抗炎调节因子如IL-10和IL-1受体拮抗剂的表达<sup>[42]</sup>。而IL-10是一种重要的免疫调节因子,有着抗炎和免疫抑制的作用。另外脂联素还可以通过抑制NF- $\kappa$ B的激活途径减少许多炎症介质和细胞因子,如IL-6、IL-8的释放<sup>[43]</sup>。脂联素这些抗炎作用在减少大肠癌发生中可能起到重要作用,但尚待进一步验证和阐释。

### 4 小结

脂联素作为脂肪细胞分泌的蛋白质,在能量代谢方面起

重要作用,由此它也和许多肥胖相关性肿瘤联系起来。脂联素受体在大肠癌组织中的表达显著性增高,提示脂联素与大肠癌之间存在联系,但流行病学研究结果并不一致。而脂联素究竟如何产生抗肿瘤作用的,目前也是众说纷纭,但大多都认为是多途径的。因此,脂联素是否是大肠癌的保护因素、在大肠癌进展中其血清浓度如何变化以及脂联素能否作为大肠癌临床检验的一种血清标志物尚需要进一步研究证实。如果脂联素是大肠癌的保护因素,有待我们进一步研究的可能还包括:脂联素在哪些环节发挥作用以及在体内完整的信号转导途径有哪些,提高脂联素的有效浓度如增加血清含量、上调受体或补充受体激动剂等能否用于大肠癌的预防和治疗等。

### [参考文献]

- [1] Larsson S C, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86: 556-565.
- [2] Tworoger S S, Eliassen A H, Kelesidis T, Colditz G A, Willett W C, Mantzoros C S, et al. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 1510-1516.
- [3] Horiguchi A, Ito K, Sumitomo M, Kimura F, Asano T, Hayakawa M. Decreased serum adiponectin levels in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38: 106-111.
- [4] Michalakis K, Williams C J, Mitsiades N, Blakeman J, Balafouta T S, Giannopoulos A, et al. Serum adiponectin concentrations and tissue expression of adiponectin receptors are reduced in patients with prostate cancer: a case control study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16: 308-313.
- [5] Cust A E, Kaaks R, Friedreich C, Bonnet F, Laville M, Lukanova A, et al. Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 255-263.
- [6] Wei E K, Giovannucci E, Fuchs C S, Willett W C, Mantzoros C S. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 1688-1694.
- [7] Lukanova A, Söderberg S, Kaaks R, Jellum E, Stattin P. Serum adiponectin is not associated with risk of colorectal cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15: 401-402.
- [8] Stocks T, Lukanova A. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study[J]. *Int J Obes*, 2008, 32: 304-314.
- [9] Barb D, Williams C J, Neuwirth A K, Mantzoros C S. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86 (Suppl): 858s-866s.
- [10] Scherer P E, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish H F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270: 26746-26749.
- [11] Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin[J]. *Med Mol Morphol*, 2007, 40: 55-67.
- [12] Kissebah A H, Sonnenberg G E, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James R G, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 14478-14483.
- [13] Chandran M, Phillips S A, Ciaraldi T, Henry R R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone[J]? *Diab Care*, 2003, 26: 2442-2450.
- [14] Cnop M, Havel P J, Utzshneider K M, Carr D B, Sinha M K, Boyko E J, et al. Relationship of diponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex[J]. *Diabetologia*, 2003, 46: 459-469.
- [15] Kos K, Harte A L, Silva N F, Tonchev A, Chaldakov G, James S, et al. Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 1129-1136.
- [16] Erarslan E, Turkay C, Kokterer A, Koca C, Uz B, Bavbek N. Association of visceral fat accumulation and adiponectin levels with colorectal neoplasia[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54: 862-868.
- [17] Kumor A, Daniel P, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma (CC) patients[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2009, 24: 275-281.
- [18] Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 3642-3646.
- [19] Fukumoto J, Toshie O, Tajima O, Tabata S, Abe H, Mizoue T, et al. Adiponectin and colorectal adenomas: self defense forces health study[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99: 781-786.
- [20] Takahashi T, Takayama T, Yoneda K, Endo H, Iida H, Sugiyama M, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with rectal dysplastic aberrant crypt foci in a clinical population[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100: 29-32.
- [21] Williams C J, Mitsiades N, Sozopoulos E, His Alex, Wolk A, Nifli A P, et al. Aiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15: 289-299.
- [22] Yoneda K, Tomimoto A, Endo H, Iida H, Sugiyama M, Takahashi H, et al. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20: 479-483.
- [23] Kaklamani V G, Wisinski K B, Sadim M, Gulden C, Do A, Offit K, et al. Variant of the adiponectin (ADIPOQ) and adiponectin receptor1 (ADIPOR1) genes and colorectal cancer risk[J]. *JAMA*, 2008, 300: 1523-1531.
- [24] Pechlivanis S, Bermejo J L, Pardini B, Naccarati A, Vodickova L, Novotny J, et al. Genetic variation in adipokine genes and risk of colorectal cancer[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160: 933-940.
- [25] Carvajal-Carmona L G, Spain S, Kerr D, Houlston R, Cazier J B, Tomlinson I. Common variation at the Adiponectin locus is not associated with colorectal cancer risk in the United Kingdom[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18: 1889-1892.

- [26] Ferroni P, Palmirotta R, Spila A, Maritni F, Raparelli V, Fossile E, et al. Prognostic significance of adiponectin levels in non-metastatic colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27: 438-439.
- [27] Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma[J]. *Neoplasma*, 2008, 55: 138-142.
- [28] Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, et al. Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition[J]. *Gut*, 2008, 57: 1531-1538.
- [29] Nishihara T, Baba M, Matsuda M, Inoue M, Nishizawa Y, Fukuhara A, et al. Adiponectin deficiency enhances colorectal carcinogenesis and liver tumor formation induced by azoxymethane in mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 6473-6480.
- [30] Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros C S. Adiponectin and cancer: a systematic review[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94: 1221-1225.
- [31] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J]. *Nature Med*, 2002, 8: 1288-1295.
- [32] Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, Endo H, Kato S, Yoneda K, et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34: 339-344.
- [33] Wang Y, Lam J B, Lam K S, Liu J, Lam M C, Hoo R L, et al. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3 $\beta$ /beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice[J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 11462-11470.
- [34] Karim R, Tse G, Putti T, Scolyer R, Lee S. The significance of the Wnt pathway in the pathology of human cancers[J]. *Pathology*, 2004, 36: 120-128.
- [35] Miyazaki T, Bub J D, Uzuki M, Iwamoto Y. Adiponectin activates c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase and inhibits signal transducer and activator of transcription 3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333: 79-87.
- [36] Luo Z, Saha A K, Xiang X, Ruderman N B. AMPK, the metabolic syndrome and cancer[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26: 69-76.
- [37] Wang Y, Lam K S, Xu J Y, Lu G, Xu L Y, Cooper G J, et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 18341-18347.
- [38] Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Lukanova A, Biessy C, Dechaud H, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 1592-1600.
- [39] Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114: 23-37.
- [40] MacFarlane A J, Stover P J. Convergence of genetic, nutritional and inflammatory factors in gastrointestinal cancers[J]. *Nutr Rev*, 2007, 65: S157-S166.
- [41] Gatof D, Ahnen D. Primary prevention of colorectal cancer: diet and drugs[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2002, 31: 587-623.
- [42] Huang H L, Park P H, McMullen M R, Nagy L E. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of adiponectin in macrophages[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(Suppl 1): s50-s53.
- [43] Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, Kibayashi E, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8[J]. *Circ Res*, 2005, 97: 1245-1252.

[本文编辑] 陈波

## • 书 讯 •

## 《护士服务礼仪规范》已出版

本书由卢根娣、席淑华、马晓红主编, ISBN: 978-7-81060-963-0, 32开本, 定价: 29.00元。

本书的主要内容包括护士职业道德、护士行为规范、护士仪表规范、护士语言规范、护患沟通技巧与规范及我院在进行服务礼仪规范化培训过程中依据自身实际制订的各项培训考核标准, 加强护患沟通的种种新举措等, 其中还涉及了涉外护理礼仪、男护士礼仪、临终者护理服务等相关内容。

本书由第二军医大学出版社发行科发行, 全国各大书店均有销售。

通讯地址: 上海市翔殷路 800 号, 邮编: 200433

邮购电话: 021-65344595, 65493093

<http://www.smmup.com>