

# 瘦素与卵巢癌研究进展

聂明 综述 崔文<sup>△</sup> 审校

(济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院基础医学研究所, 山东 济南 250062; 济宁医学院科研处, 山东 济宁 272067)

**摘要** 瘦素是脂肪细胞分泌的脂肪因子, 参与调控机体的脂肪代谢。近年来发现瘦素在肿瘤发生发展中起重要作用, 能促进多种肿瘤的增殖, 血管生成, 凋亡调节和转移等。本文就其生物学特性和在肿瘤中的作用做一综述。

**关键词** 肥胖; 瘦素; 卵巢癌

**中图分类号:** R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-9760(2012)06-212-03

## Role of leptin in ovarian cancer

NIE Ming, CUI Wen

(University of Jinan & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China;

Scientific Research Department, Jining 272067, China)

**Abstract:** Leptin is one member of the adipokines and it takes a part in lipid metabolism. It has been found it also played an important role in tumor development by promoting tumor proliferation, angiogenesis, apoptosis and metastasis. Here, its biological characteristics and role in ovarian cancer development are reviewed.

**Key words:** Adipokines; Leptin; Ovarian cancer

卵巢癌的发病率居妇科肿瘤的第2位, 死亡率居第1位<sup>[1]</sup>。由于早期诊断方法的缺乏和卵巢癌早期特异性症状少见, 大部分女性在诊断为卵巢癌时已处于疾病的晚期。卵巢癌的发生发展经历多步骤的基因改变, 近年来的卵巢癌研究取得了很多进展, 但卵巢癌仍是生存率极低的肿瘤之一。

### 1 肥胖与卵巢癌发病率

近几十年来肥胖的发生率越来越高, 使其成为一个重要的医学和社会问题。在美国, 截止2000年, 64.5%的成人超重或肥胖, 30.5%肥胖, 其中4.7%的成人病态肥胖( $BMI \geq 40 kg/m^2$ )。中国曾被认为是世界最瘦的人群之一, 但随着生活水平提高和生活方式的改变, 中国的肥胖发生率迅猛上升, 成为一种重要的流行病<sup>[1]</sup>。2002年对全国31个省、自治区和直辖市的209849人的调查结果, 按照中国标准我国18岁以上成人超重和肥胖患病率分别为22.8%和7.1%。由于地域和城乡生活

水平差异, 在发达地区其发病率将更高<sup>[2]</sup>。

已有充分的证据表明肥胖者患多种肿瘤的发病率升高, 包括结肠癌, 绝经后乳腺癌、子宫内膜癌、肾癌、食管癌等<sup>[2]</sup>。目前, 卵巢癌发病危险性与肥胖的关系仍未确定<sup>[3]</sup>, 但越来越多的证据支持肥胖或青春期肥胖能增加卵巢癌的发病率<sup>[4]</sup>, 至少在某些人群中(例如, 从未使用过绝经期激素治疗女性, 无卵巢癌家族史<sup>[5]</sup>), 或某些病理类型中<sup>[6]</sup>。另外一些流行病学研究得到了不同的结论<sup>[7]</sup>, 这些矛盾结果可能是各研究者的研究对象的性质不同造成的, 因为研究显示绝经状态、遗传性卵巢癌家族史、绝经期激素治疗等均可以影响肥胖与卵巢癌发病率的关系。

### 2 瘦素与卵巢癌

研究者提出了多种机制来解释肥胖与卵巢癌发病率增高的关系, 其中研究较多的是瘦素。

#### 2.1 瘦素的生物学特性

瘦素(leptin)是一种脂肪因子类激素, 是一个16KDa、146个氨基酸残基的蛋白质, 是OB基因的

<sup>△</sup> [通信作者], 崔文, E-mail: cuiweimd@sina.com

产物,是 1994 年发现的作用于下丘脑的调控体重和能量代谢的细胞因子。瘦素基因突变的转基因鼠(OB/OB mice)不能产生瘦素,会发生病态肥胖、不育、糖尿病等病症。而在人类,瘦素基因突变极其少见。人类的肥胖多与瘦素抵抗有关。

在成年动物中,瘦素 mRNA 主要在白色脂肪和棕色脂肪中表达。另外一些非脂肪细胞也分泌瘦素,如胃粘膜细胞、乳腺上皮细胞、肌细胞和胎盘、睾丸、卵巢等。进一步的研究表明瘦素除了能够调控进食,还能够影响胚胎发育、性成熟、泌乳、血细胞生成、免疫功能等,显示出多方面的作用。

在人类影响血清瘦素水平的主要因素是脂肪组织。循环瘦素水平与总脂肪含量密切相关,肥胖病人的高血清瘦素水平既与病人的脂肪含量有关,又与病人的大脂肪细胞有关。另外瘦素血清水平在女性中明显高于男性,提示性激素对瘦素表达的不同调控作用:雌激素上调瘦素表达,而睾酮能降低瘦素表达。

瘦素在脂肪细胞中瘦素的合成受多种体液因素的调节,重要的有胰岛素、肿瘤坏死因子、糖皮质激素、前列腺素、性激素等。

瘦素受体(Ob-R)属于 I 类细胞因子受体家族,瘦素通过它发挥作用<sup>[14]</sup>。瘦素主要通过其受体刺激下丘脑引起食欲下降、刺激脂肪细胞分解代谢和产热,从而达到控制体重和减少脂肪沉积的目的。有研究表明,瘦素通过抑制神经肽 Y 和一些相关肽功能,加强促黑素细胞素  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) 发挥作用。瘦素与胰岛素联合治疗一型糖尿病鼠效果明显好于单独使用胰岛素治疗,间接证明了瘦素可能有增强胰岛素功能的作用。另外,瘦素可以调节 T 细胞效能和对一些肥胖病人易引起的疾病进行免疫应答,如脂肪沉滞性动脉硬化症。

瘦素的信号传导是通过瘦素受体进行介导的。瘦素受体包括细胞外、跨膜、细胞内 3 部分,总长约为 1165 个氨基酸。细胞外受体接受配体后,激活与其连接的 JAK2/STAT3,然后作用于 RAS 和 EPK1/2 将信号级联放大,激活 PI-3K/Akt/GSK3 通路,引起细胞增殖或凋亡。另有研究证明,瘦素可以诱导产生 PLC、PKC、P38 和 NO。绝大多数的肥胖患者存在瘦素水平升高(正常体重者 leptin 水平约为 1~10ng/ml,肥胖者可达 100ng/ml)和瘦素抵抗,瘦素抵抗是一种类似 2 型糖尿病中胰岛

素抵抗的状态,使肥胖者的摄食和能量代谢异常。

早期诊断对卵巢癌的治疗意义重大。90% 的 I 期病人可以通过常规手术和化疗治愈,但发生转移的病人生存率只有 20%~25%<sup>[1,8]</sup>。因为病人几乎无早期特异性症状和有效的筛查手段,仅有 20% 的 I 期病人得到诊断。因此提高早期诊断对于卵巢癌的治疗具有重要的意义。血清瘦素水平是很有前景的卵巢癌检测指标。虽然瘦素血清水平一个指标不能区别卵巢癌病人和健康人<sup>[9-10]</sup>,但一项研究显示瘦素联合其他血清检查指标包括催乳素、骨桥蛋白、胰岛素样生长因子 II、巨噬细胞抑制因子和 CA-125 能为卵巢癌检测提供 95.3% 的敏感性和 99.4% 的特异性<sup>[9]</sup>,这为卵巢癌的早期发现提供了新的思路。

## 2.2 瘦素与卵巢癌的关系

关于血清瘦素水平与卵巢癌分期的关系,各研究的结论并不一致,Hwang 等<sup>[11]</sup>的研究发现术前瘦素水平与卵巢癌的分期无关,但另一些小组的研究<sup>[12-13]</sup>提示血清瘦素的水平与随卵巢癌的分期的级别而升高。但这几个研究的病例数都不大(分别为 56、100、104 例),所以两者间的确切关系还需要更多地研究。

在一项卵巢癌的免疫组化研究中,Uddin 等<sup>[14]</sup>发现瘦素在 89.5% 的上皮性卵巢癌组织中表达,并且在核中和胞质都可以表达。瘦素受体则在 59.2% 的组织中表达,两者的表达与病人年龄、肿瘤的分级、分期、病理类型无关。但瘦素受体的表达与抗凋亡蛋白 Bcl-XL, XIAP 的表达密切相关,并与病人的无病生存期密切相关,是一个独立的预后指标。

瘦素及其受体在肿瘤细胞中的高表达可能与多种因子相关。最重要的因子之一是缺氧诱导因子(hypoxia-induced factor-1, HIF-1)。缺氧能够诱导瘦素的表达。HIF-1 能够激活瘦素启动子。瘦素能够促进内皮细胞生长,抑制凋亡通过 Bcl-2 依赖的途径,表明瘦素系可能在血管生成中起作用。另外的研究也证明瘦素能够增加参与血管生成的酶的表达,如基质金属蛋白酶 2,9 等。

细胞系的研究取得了与免疫组化的一致结果,Choi 等发现不论长型还是短型瘦素受体都在多种卵巢癌细胞系中表达,例如 BG-1、OVCAR-3 和 SKOV-3。而瘦素能够促进这些细胞系的增殖和增强细胞系对血清饥饿诱导的凋亡的抵抗<sup>[14-15]</sup>。

进一步的研究表明在卵巢癌细胞系中,瘦素能够通过激活多种信号通路包括 PI3K-AKT、ERK/MAPK、STAT3 调节细胞的增殖和凋亡<sup>[14-15]</sup>。但在 BG-1 卵巢癌细胞系中,低浓度(1,10ng/ml)并不能促进细胞增殖,高浓度(100,1000ng/ml)瘦素处理可导致细胞增殖,这种情况同样发生于 SK-OV3 细胞系中<sup>[14]</sup>,但在 MDAH2774 细胞系中,10ng/ml 的瘦素即可显著促进其增殖<sup>[14]</sup>,不同细胞系对不同浓度瘦素的不同反应提示特定的肿瘤遗传背景可能对瘦素的反应不同。ERK1/2 抑制剂 PD98095 预处理细胞可完全消除高浓度瘦素对 BG-1 细胞的促增殖作用,PI3K 抑制剂 LY294002 预处理可抵消瘦素对 MDAH2774 细胞系的促增殖的作用。提示 ERK1/2 和 PI3K 信号通路在瘦素促增殖作用中的重要作用。此外,其他一些信号分子也参与了瘦素介导的对细胞的作用如雌激素受体  $\alpha$  (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ )。在 ER $\alpha$  转染的 OVCAR3 和 A2780 细胞系中,瘦素处理引起的增殖效应远比空载体组的强烈,并且沉默 ER $\alpha$  的表达降低了瘦素的促增殖作用。这表明 ER $\alpha$  可能参与了瘦素对卵巢癌的作用。作者的进一步研究表明瘦素激活的磷酸化 STAT3 能直接与 ER $\alpha$  结合,促进 ER $\alpha$  的核转移和转录活性。这项研究提示在血清瘦素水平高的肥胖卵巢癌患者中,这可能是卵巢癌生长的一个机制。

### 3 展望

虽然我们对肿瘤的理解在近几十年有了极大的提高,但卵巢癌的死亡率并没有显著的下降。肥胖特别是青春期肥胖可能增加卵巢癌的发病率,瘦素是肥胖与多种肿瘤关系的介导者,但在卵巢癌发生,发展中的作用还不明确。因此研究瘦素在卵巢癌中的作用有助于扩展我们对它的发生发展的分子机制的认识,并可能提供新的治疗靶点。

### 参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.
- [2] 高国一, 汪建. 中国成人超重和肥胖现状[J]. 昆明医学院学报, 2009, (2B): 29-36.

- [3] Kulie T, Slattengren A. Obesity and women's health: an evidence-based review[J]. J Am Board Fam Med, 2011, 24(1): 75-85.
- [4] Reeves, G. K. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study[J]. BMJ, 2007, 335(7630): 1134-1136.
- [5] Leitzmann MF, Koenig C, Danforth KN, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer[J]. Cancer, 2009, 115(4): 812-822.
- [6] Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Body size and risk of epithelial ovarian and related cancers: a population-based case-control study[J]. Int J Cancer, 2008, 123(2): 450-456.
- [7] Lacey JV Jr, Leitzmann M, Brinton LA, et al. Weight, height, and body mass index and risk for ovarian cancer in a cohort study[J]. Ann Epidemiol, 2006, 16(12): 869-876.
- [8] Bast RC Jr, Hennessey B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(6): 415-428.
- [9] Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(4): 1065-1072.
- [10] Serin IS, Tanriverdi F, Yilmaz MO, et al. Serum insulin-like growth factor(IGF)-I, IGF binding protein(IGFBP)-3, leptin concentrations and insulin resistance in benign and malignant epithelial ovarian tumors in postmenopausal women[J]. Gynecol Endocrinol, 2008, 24(3): 117-121.
- [11] Hwang J. Correlation between preoperative serum levels of five biomarkers and relationships between these biomarkers and cancer stage in epithelial ovarian cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2009, 20(3): 169-175.
- [12] Maccio A, Madeddu C, Massa D, et al. Interleukin-6 and leptin as markers of energy metabolic changes in advanced ovarian cancer patients[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(9B): 3951-3959.
- [13] Vysotskii MM, Digaeva MA, Kushlinskii NE, et al. Serum sFas, leptin, and VEGF in patients with ovarian cancer and benign tumors[J]. Bull Exp Biol Med, 2009, 148(5): 810-814.
- [14] Uddin S, Bu R, Ahmed M, et al. Overexpression of leptin receptor predicts an unfavorable outcome in Middle Eastern ovarian cancer[J]. Mol Cancer, 2009, 8: 74-78.
- [15] Choi JH, Lee KT, Leung PC. Estrogen receptor alpha pathway is involved in leptin-induced ovarian cancer cell growth[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(4): 589-596.

(收稿日期 2012-05-11)