

瘦素 脂联素及其受体与甲状腺癌关系的研究进展

侯 森 综述 崔 文 审校

(济宁医学院医学检验与法医学院, 山东 济宁 272067)

摘 要 近年来有实验证明肥胖可以增加甲状腺癌的发病风险。一些脂肪因子可能是肥胖与甲状腺癌关系的介导者。瘦素、脂联素都是脂肪因子,在维持能量、葡萄糖及脂质代谢、免疫应答等方面发挥重要作用。在甲状腺癌中,瘦素、脂联素及其受体的作用尚不明确,可能有促进肿瘤增殖、增生和增强侵袭力的作用。本文就国内外对瘦素、脂联素及其受体在甲状腺癌中的研究做一综述。

关键词 瘦素;脂联素;甲状腺癌

中图分类号:R736.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-9760(2013)06-221-04

1 甲状腺癌的流行病学研究

甲状腺癌是一种最常见内分泌系统的恶性肿瘤。按期组织病理类型可以分为乳头状甲状腺癌(PTC)、滤泡状甲状腺癌(FTC)、髓样甲状腺癌(MTC)和其他类型甲状腺癌。其中乳头状甲状腺癌占 80%,滤泡状甲状腺癌占 15%。甲状腺癌在所有癌症中发病比例为 1%,但近几十年来,甲状腺癌的发病率在全球呈上升趋势。例如在国内天津^[1]等地和国外美国^[2]、意大利^[3]等国家甲状腺癌的发病率都明显升高。Smailyte 等^[4]研究了立陶宛在 1978 年至 2003 年间的甲状腺癌的发病情况和趋势,其研究结果为男性甲状腺癌的发病在每十万人中由 0.7 人上升到 2.5 人,而女性更加明显,由每十万人发病 1.5 人升高为 11.4 人。在美国, Davies 等^[2]做了类似的研究,得到了相似的结果。甲状腺癌的发病率升高趋势的原因目前还不是很清楚,一些研究者认为甲状腺癌的发病率上升与现代医疗诊断技术的发展有关^[5],但一些研究者认为这不是唯一的因素,可能与肥胖有关。

2 肥胖与甲状腺癌关系

越来越多的研究者认为肥胖可能增加患甲状腺癌的风险。Kitahara^[6]在其研究中选取了 413,979 名正常女性和 434,953 名正常男性。随访 10 年后,其中 768 名女性和 388 名男性被诊断为甲状腺癌。其经过统计分析,认为超重者和肥胖者与正

常体重者的危害度比分别为 1.20 和 1.53。实验结果证明甲状腺癌的发病率与体重有明显关系,并且肥胖是患甲状腺癌的高危因素。Guignard 等^[7]采用了病例对照的方法研究,其选取 332 名已确诊的患者(293 名女性,39 名男性)和 412 名正常者(354 名女性,58 名男性)作对照。经分析,在女性 50 岁以上组,肥胖者患甲状腺癌的风险较高。其认为在绝经妇女中,肥胖是患甲状腺癌的高危因素。Brindel^[8]同样采用了病例对照的方法,选取 219 名甲状腺癌患者(195 名女性,24 名男性)和 359 名正常者(315 名女性,44 名男性)作对照。其结果为在 18 岁时超重和肥胖的女性比正常体重的女性有较高的患病风险。所以他认为在早期成熟期开始发胖的肥胖患病风险较高。Han^[9]用甲状腺超声检测了 8491 名男性和 6577 名女性,研究发现在女性患者中甲状腺癌的发病率与较高的身体质量指数(BMI)有关。

许多研究发现,肥胖者含有的大量的脂肪组织,可分泌一些脂肪因子(adipocytokines)。所谓脂肪细胞因子是指脂肪细胞分泌的具有血管活性的激素和因子的统称,在维持能量、葡萄糖及脂质代谢、免疫应答等方面发挥重要作用,并与某些疾病有关。其主要包括:瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)、内脂素(visfatin)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。这些脂肪因子可能是肥胖与甲状腺癌关系的介导者^[10]。重点介绍瘦素、脂联素及其受体在甲状腺癌中的作用。

3 瘦素及其受体

* [基金项目]山东省自然科学基金(ZR2009CM070),济宁市科技发展计划(2011-31),济宁医学院青年基金(JYQ 2011KM006),山东省高等学校科技计划项目(J13LK14),山东省高校优秀科研创新团队计划资助。

3.1 瘦素及其受体的分子生物学研究

1950年, Ingalls等在研究肥胖小鼠基因突变时首次观察到了瘦素基因的产物。1994年, Zhang等通过研究发现了瘦素。瘦素是由167个氨基酸组成的蛋白质。人瘦素基因位于染色体7q31.3。瘦素在血循环中有游离和与载体蛋白结合2种形式, 但只有游离型瘦素具有生物学活性。瘦素最初是在白色脂肪细胞中产生的, 但后来一些研究者发现瘦素也在其他组织细胞中产生, 如: 棕色脂肪细胞, 肝细胞^[11], 胃主细胞等。

瘦素的信号传导是通过跨膜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, 直接或间接地激活酶磷酸化蛋白。瘦素受体是外在的酪氨酸激酶受体, 可以激活JAK2。瘦素受体结构中的细胞因子BOX1是激活JAK2的必需因子。一些学者研究通过Ob-Rb介导的信号传导, 也可激活转录因子STAT3。瘦素可以介导瘦素受体底物磷酸化激酶激活PI3, 并增强其催化域, 然后激活PDK1/2, 进而激活AKT, 引起细胞增殖或凋亡。在多种恶性肿瘤, 瘦素/瘦素受体主要通过JAK/STAT通路, 调节信号ERK1/2、PI3K/AKT3抗凋亡蛋白的表达、信号(如XI-AP)、系统性炎症(TNF- α , IL6), 血管新生因子(VEGF)和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)^[12-13]。在乳腺癌中, 瘦素通过特定的信号通路参与炎症, 促进分裂和血管生成^[14]。有研究表明细胞抑制因子信号传导(SOCS3)可以抑制瘦素的表达和STAT3信号的活化, 可以作为治疗肿瘤的一个靶点^[15]。

另有研究证明, 瘦素可以诱导产生PLC、PKC、P38和NO。最近有些研究阐述瘦素信号传导能在多肽生长因子信号传导和甾体激素受体信号中相互串扰, 如胰岛素既能增强瘦素的表达, 也能通过JAK2抑制瘦素信号传导引起瘦素抵抗, 即尽管分泌了大量瘦素, 但仍不能停止进食的欲望。

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, 而加强促黑素细胞素 α (α -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^[16], 间接证明了瘦素可能有增强胰岛素功能的作用。另外, 在免疫系统中, 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。

3.2 瘦素及其受体与甲状腺癌的关系研究

随着大量的研究, 瘦素及其受体与相关癌症的关系越来越明确。但目前瘦素及其受体与甲状腺癌的相关研究不是很多, 其作用机理也不是很清楚。

2009年, Akinci等^[17]研究了甲状腺乳头状癌患者血清中瘦素表达的情况。实验分为两组: 一个是由43名甲状腺乳头状癌女性患者组成的实验者, 另一组是30名正常女性组成的对照组。通过测定两组血清瘦素水平, 得到实验者平均血清瘦素为 (21.15 ± 14.12) ng/mL, 对照组为 (9.89 ± 0.21) ng/mL, 经统计分析, 两组差别有意义。甲状腺乳头状癌女性患者血清瘦素水平明显高于正常女性, 说明甲状腺乳头状癌与瘦素存在着一定的关联。随后, 又随机抽取34名甲状腺乳头状癌患者行甲状腺全切除术。术前血清瘦素水平为 (22.94 ± 14.67) ng/mL, 术后20天瘦素水平为 (13.92 ± 10.55) ng/mL, 统计分析手术前后血清瘦素水平有着明显差异。因此甲状腺乳头状癌与血清瘦素水平的表达有关联。这一结论得到了Hedayati等^[18]的证实。2011年, Hedayati选取了83名甲状腺乳头状癌患者(35名男性, 48名女性)和90名正常对照者(40名男性, 50名女性)进行病例对照研究。测量身高、体重、血清瘦素、甲状腺素和促甲状腺素等指标进行混合分析, 得出结论为甲状腺癌患病组的血清瘦素明显高于正常对照组, 而两组之间的BMI、甲状腺激素和促甲状腺激素水平无显著差异。因此, 甲状腺癌患者瘦素水平升高, 可能仅仅与甲状腺癌本身又关。但这两个研究样本均偏小, 因此血清瘦素水平与甲状腺癌之间的关系仍需进一步证实, 特别是大样本的研究。

2010年, Cheng等^[19]做了瘦素及其受体在甲状腺乳头状癌病理组织中的表达的研究。他选用了49名甲状腺乳头状癌患者的病理组织, 其中37名女性和12名男性。通过半定量免疫组化方法测定病理组织中瘦素及其受体的表达。结果是瘦素和其受体的表达率分别为37%和51%。按年龄、性别、体重、基础代谢率(BMI)、肿块大小、有无甲状腺炎、多灶性、有无周边侵袭和有无淋巴结转移分组进行分析, 发现瘦素及其受体的表达与肿块的大小和淋巴结转移有关。因此他们以为是瘦素及其受体与甲状腺乳头状癌的侵袭性有关, 包括肿块的大小和淋巴结转移。同年, Uddin^[20]等研究报道相似的结论, 瘦素受体的高表达与高龄、癌症晚期、肿块大小等因素有关。这些证据表明瘦素及受体可

能在甲状腺癌的发展中起一定作用。

瘦素能够促进血管生成。于宵等^[21]研究了瘦素在甲状腺乳头状癌组织中的表达与血管生成及转移之间的关系。应用免疫组织化学染色法检测 58 例甲状腺乳头状癌(已淋巴结转移 29 例,未淋巴结转移 29 例)和 26 例甲状腺腺瘤组织中瘦素与 CD105(标记血管密度)的表达情况。结果为甲状腺乳头状癌组织瘦素表达阳性率为 91.38%,显著高于甲状腺腺瘤组织及癌旁组织。甲状腺乳头状癌已转移组中瘦素表达(93.10%)强于未转移组(89.66%)。甲状腺乳头状癌已转移组新生血管密度(59.92 ± 18.54)高于未转移组($P=0.000$)、甲状腺腺瘤组($P=0.000$)及癌旁组($P=0.000$);甲状腺乳头状癌未转移组新生血管密度高于甲状腺腺瘤组($P=0.005$)及癌旁组($P=0.000$);甲状腺腺瘤组与癌旁组间新生血管密度差异无统计学意义($P=0.919$)。甲状腺乳头状癌组织中新生血管密度随 leptin 表达的强度增强而增($r=0.88, P<0.05$),证明了瘦素参与甲状腺乳头状癌组织中的血管生成和肿瘤的发展。

体外实验的结果同样证实了瘦素在甲状腺癌进展中的作用。2010 年 Cheng^[22]等发现用高浓度瘦素(125ng/ml)刺激 PTC 细胞系 CGYH-W3 不能引起肿瘤细胞的增殖,但细胞的侵袭能力却有了显著地增加。但在另一篇文献中^[21],作者得到了不同的结论,他们的数据显示瘦素能够通过 PI3K/AKT 细胞通路促进 PTC 细胞系的增殖,并抑制了细胞的凋亡。2 篇文献结论的偏差可能与他们使用不同的 PTC 细胞系有关。2011 年 Cheng^[23]用两种甲状腺乳头状癌细胞系 K1 和 B-CPAP 进行研究,发现瘦素能够促进两种细胞系的侵袭能力。瘦素通过诱导 AKT 和 ERK 磷酸化加强甲状腺癌细胞的侵袭力,抑制 AKT 和 ERK 活化可以有效地阻碍细胞的迁移。2012 年 Cheng^[24]研究得到 DNA 甲基化酶抑制剂和组蛋白脱乙酰酶抑制剂可以降低 OBR 的表达,胰岛素可以上调 OBR 表达。

4 脂联素及其受体

4.1 脂联素分子生物学的研究

1995 年 Scherer 等首次在小鼠前脂肪细胞中发现一种与补体 C1q 相似的基因,随后在人体脂肪细胞中发现类似基因,位于 3 号染色体 q27 区。人脂联素由脂肪细胞产生,244 个氨基酸组成的多肽,包括 N 端分泌信号肽、氨基端非螺旋功能区、胶原样结构域以及 C 端球形结构域四个部分。虽

然其基因与补体 C1q 相似,但球形区的三级空间结构与 TNF- α 非常相似。脂联素在血浆中的含量很低,大约 $5 \sim 10 \mu\text{g/mL}$, 占有血浆蛋白的 0.01%。

脂联素发挥作用主要依靠其受体,目前发现它有两种受体:ADIPOR1 和 ADIPOR2。一种同源 G 蛋白偶联受体,另一种与钙粘素家族受体相似。但有研究报道,T-钙黏素可能是脂联素的第 3 种受体,主要表达在内皮细胞和平滑肌中。其受体能影响其下游区的腺苷酸激酶,从而影响体内细胞的代谢速率。在鼠中脂联素受体的表达与体内胰岛素水平有关,尤其在骨骼肌和脂肪组织中,另外可以降低小鼠糖尿病的发病^[25]。

脂联素主要功能是调节物质的代谢,如葡萄糖的调节,脂肪酸的分解等。另外已证明脂联素有抗动脉粥样硬化、抗炎症和抗胰岛素抵抗的作用。人脂联素定位于 3q27,该位点与 2 型糖尿病和代谢综合征密切相关,所以它具有抗糖尿病的特性。有研究报道脂联素在肥胖者中含量较低,与肥胖比例成反比。

4.2 脂联素及其受体与甲状腺癌的关系

目前,脂联素及其受体与甲状腺癌的研究文献较少,还没有比较明确的作用机制。Mitsiades 等^[26]认为脂联素及其受体可能与甲状腺癌的患病风险呈反相关。2011 年,他的首次研究了在体内外脂联素及其受体在甲状腺癌中的表达情况。作者选取了 175 名甲状腺癌患者和 107 名正常对照者,检测其血清中的脂联素含量,结果为甲状腺癌患者组的血清脂联素低于正常对照组。在进一步的研究中作者利用免疫组化的方法检测了 82 名甲状腺癌患者的病理组织中的脂联素受体 ADIPOR1 和 ADIPOR2,然后,在基因水平检测了 40 名患者病理组织中脂联素及其受体。最后,用 SW579 和 BHP7 两种甲状腺癌细胞系研究了脂联素对其生长、生殖和凋亡的影响。他们的结果提示在细胞和组织中都检测到脂联素受体的表达,但脂联素对细胞的生长、生殖和凋亡的作用不明显。

Lin 等^[27]研究了甲状腺癌患者在停止使用甲状腺素片治疗前后的血清脂联素变化和相关甲状腺激素的关系。其发现停药前后血清脂联素含量没有明显变化,在 Botella-Carretero 等^[28]的研究中也得到了同样的结果。Lin 等还发现脂联素与游离的甲状腺素(FT4)之间有独立的线性关系($r=0.61, P<0.01$),与年龄、性别和肥胖等因无关。但目前还没有其他研究证明此结论。

5 瘦素、脂联素及其受体的研究前景

目前,许多实验研究已证实脂肪因子与某些癌症的发展、转移有关,尤其是瘦素、脂联素及其受体。但在甲状腺癌与瘦素、脂联素及其受体关系的研究较少,所以还需要大量的体内外实验来研究瘦素、脂联素及其受体在甲状腺癌中的表达、作用和信号传导通路等问题。这些问题的解答有助于加深我们对甲状腺癌发生发展机制的理解,也有助于甲状腺癌的预防,早期诊断和治疗。

参考文献:

- [1] 钱碧云,何敏,陈可欣,等. 天津城市居民甲状腺乳头状癌发病率和构成比的长期时间趋势分析[J]. 中国实用外科学杂志,2011,31(5):420-422.
- [2] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 [J]. JAMA, 2006, 295 (18): 2164-2167.
- [3] Capezzone M, Morabito E, Bellitti P, et al. Increasing incidence of thyroid cancer in Basilicata: an Italian study [J]. J Endocrinol Invest, 2007, 30(6): 507-512.
- [4] Smailyte G, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J. Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003 [J]. BMC Cancer, 2006, 11(6): 284.
- [5] Hall SF, Walker H, Siemens R, et al. Increasing detection and increasing incidence in thyroid cancer [J]. World J Surg, 2009, 33(12): 2567-2571.
- [6] Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U. S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(3): 464-472.
- [7] Guignard R, Truong T, Rougier Y, et al. Alcohol drinking tobacco smoking and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia [J]. Am J Epidemiol, 2007, 166 (10): 1140-1149.
- [8] Brindel P, Doyon F, Rachedi F, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study [J]. Cancer Causes Control, 2009, 20(5): 581-590.
- [9] Han JM, Kim TY, Jeon MJ, et al. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(6): 879-886.
- [10] Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(8): 579-591.
- [11] Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, et al. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002, 26(11): 1407-1433.
- [12] Dutta D, Ghosh S, Pandit K, et al. Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(Suppl 3): S596-S600.
- [13] Dupont J, Reverchon M, Cloix L, et al. Involvement of adipokines, AMPK, PI3K and the PPAR signaling pathways in ovarian follicle development and cancer [J]. Int J Dev Biol, 2012, 56(10-12): 959-967.
- [14] Newman G, Gonzalez-Perez RR. Leptin-cytokine crosstalk in breast cancer [J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, S0303-7207(13) 00121-4.
- [15] Inagaki-Ohara K, Mayuzumi H, Kato S, et al. Enhancement of leptin receptor signaling by SOCS3 deficiency induces development of gastric tumors in mice [J]. Oncogene, 2012, Nov 26; 540.
- [16] Wang MY, Chen L, Clark GO, et al. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(11): 4813-4819.
- [17] Akinci M, Kosova F, Cetin B, et al. Leptin levels in thyroid cancer [J]. Asian J Surg, 2009, 32(4): 216-223.
- [18] Hedayati M, Yaghmaei P, Pooyamanesh Z, et al. Leptin: a correlated Peptide to papillary thyroid carcinoma [J]. J Thyroid Res, 2011, Oct 5; 832163.
- [19] Cheng SP, Chi CW, Tzen CY, et al. Clinicopathologic significance of leptin and leptin receptor expressions in papillary thyroid carcinoma [J]. Surgery, 2010, 147(6): 847-853.
- [20] Uddin S, Bavi P, Siraj AK, et al. Leptin-R and its association with PI3K/AKT signaling pathway in papillary thyroid carcinoma [J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 17(1): 191-202.
- [21] Xiao Y, Jun-jun Z, Bo W, et al. The expression of leptin in thyroid papillary carcinoma and its effect on intratumor angiogenesis and metastasis [J]. China Oncology, 2011, 21(4): 283-286.
- [22] Cheng SP, Yin PH, Chang YC, et al. Differential roles of leptin in regulating cell migration in thyroid cancer cells [J]. Oncol Rep, 2010, 23(6): 1721-1727.
- [23] Cheng SP, Yin PH, Hsu YC, et al. Leptin enhances migration of human papillary thyroid cancer cells through the PI3K/AKT and MEK/ERK signaling pathways [J]. Oncol Rep, 2011, 26(5): 1265-1271.
- [24] Cheng SP, Liu CL, Hsu YC, et al. Regulation of leptin receptor expression in human papillary thyroid cancer cells [J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66(6): 469-473.
- [25] Fang X, Sweeney G. Mechanisms regulating energy metabolism by adiponectin in obesity and diabetes [J]. Biochem Soc Trans, 2006, 34(Pt 5): 798-801.
- [26] Mitsiades N, Pazaitou-Panayiotou K, Aronis KN, et al. Circulating adiponectin is inversely associated with risk of thyroid cancer: in vivo and in vitro studies [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(12): E2023-2028.
- [27] Lin SY, Huang SC, Sheu WH. Circulating adiponectin concentrations were related to free thyroxine levels in thyroid cancer patients after thyroid hormone withdrawal [J]. Metabolism, 2010, 59(2): 195-199.
- [28] Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Sancho J, et al. Effects of thyroid hormones on serum levels of adipokines as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma during thyroxine withdrawal [J]. Thyroid, 2006, 16(4): 397-402.

(收稿日期 2013-04-11)