

# 抵抗素在胰岛素抵抗及肿瘤发生中的作用

和倩倩 综述, 石 琨 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086)

**摘要:**脂肪组织已经不是普通的脂肪储存仓库, 近年的研究表明脂肪组织具有旺盛的内分泌功能。脂肪细胞分泌的众多脂肪因子当中, 抵抗素是新近发现主要与胰岛素抵抗密切相关的脂肪因子, 且与绒毛膜癌、子宫内膜癌、前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌及胃癌的发生相关, 在肿瘤发生、发展中起重要作用。

**关键词:**抵抗素; 胰岛素抵抗; 肿瘤

**中图分类号:** R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)10-0804-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.10.B014

## The Role of Resistin in Insulin Resistance and Tumorigenesis

HE Qian-qian, SHI Kun

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

**Abstract:** The adipose tissue is increasingly viewed as not only an ordinary fat storage depot, but also an endocrine organ secreting various adipokines. Resistin is a member of the newly discovered family of adipokines. Previous studies have demonstrated that it has been closely associated with insulin resistance. Moreover, at present resistin is thought to be associated with choriocarcinoma, endometrial cancer, prostatic cancer, colorectal cancer, breast cancer and gastric cancer, which play an important role in the tumorigenesis and development.

**Subject words:** resistin; insulin resistance; tumour

近年研究表明, 脂肪组织不仅仅是一个能量储存器官, 也是一个重要的内分泌器官, 可分泌多种细胞因子, 包括瘦素、脂联素、内脂素、肿瘤坏死因子、纤溶酶原激活物抑制因子和白介素-6等。这些脂肪细胞因子具有广泛的生物学特性, 目前提出脂肪因子与肿瘤的发生相关且已成为研究的热点。新发现的脂肪因子正在不断被报道, 其中抵抗素(resistin)是新近发现的一种由脂肪细胞所分泌的细胞因子, 最初认为主要与肥胖相关的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关, 此外有研究报道<sup>[1]</sup>指出抵抗素参与临床许多慢性炎症疾病的发生。Reilly等<sup>[2]</sup>研究发现抵抗素可直接作用于血管内皮细胞, 其通过诱导内皮素-1(endothelin-1, ET-1)mRNA表达, 作用于活化的内皮细胞, 使内皮功能障碍, 还可以显著增加细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoat-

tractant protein, MCP-1)的表达, 进一步促进炎症反应。目前有研究报道认为抵抗素与绒毛膜癌、子宫内膜癌、前列腺癌、结直肠癌、乳腺癌及胃癌的发生相关, 对于其在肿瘤的发生中的作用成为人们关注的焦点。现对抵抗素与胰岛素抵抗及在肿瘤发生中的作用作一综述。

## 1 抵抗素的结构与表达

2001年Steppan等<sup>[3]</sup>在研究噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZDs)这种抗糖尿病药物作用机制时发现的一种由脂肪细胞特异分泌的蛋白质, 具有抵抗胰岛素的作用, 于是命名为抵抗素。人类抵抗素基因位于第19对染色体, 由108个氨基酸残基组成, 分子量为12.5kD, 分子结构富含半胱氨酸和丝氨酸残基, 以二硫键连接的二聚体形式存在, 并以二聚体形式分泌入血循环<sup>[4]</sup>。研究发现抵抗素在人类与啮齿动物有高度同源性, 但表达方式存在差异。抵抗素主要是在动物皮下、附睾及乳腺等白色脂肪组织中表

**通讯作者:** 石 琨, 主任医师, 博士生导师, 博士; 哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号(150086); E-mail: shikun28@hotmail.com

**收稿日期:** 2013-04-25; **修回日期:** 2013-06-06

达。人抵抗素 mRNA 在白色脂肪组织的表达较少,在外周血单核细胞和巨噬细胞中表达丰富,在前脂肪细胞中几乎不表达,而在成熟脂肪细胞中高表达。体外实验发现<sup>[5]</sup>,人抵抗素 mRNA 在人的胎盘滋养细胞、脾脏免疫性细胞及单核巨噬细胞中均有表达。抵抗素在外周血单核细胞分化为巨噬细胞表型时,其 mRNA 水平较前增加了 4 倍,提示抵抗素可能与单核巨噬细胞功能有关。

## 2 抵抗素与胰岛素抵抗

IR 是指机体胰岛素介导的葡萄糖代谢和摄取能力减低,表现为肝脏、肌肉及脂肪组织等外周靶组织对胰岛素反应性和敏感性下降,伴随高胰岛素血症。虽然在人类和啮齿类动物模型中公认的肥胖和 IR 之间密切相关,但肥胖与 IR 中所涉及的机制尚不完全确定,其中一个机制认为是由脂肪细胞分泌的因子引起 IR。其中抵抗素与 IR 关系最为密切,研究发现其主要通过降低肝细胞、骨骼肌细胞、脂肪细胞对胰岛素的敏感性,下调胰岛素信号转导途径,进而诱导 IR,最终导致肥胖、T2DM 等一系列代谢紊乱疾病的发生。

### 2.1 抵抗素在肝脏中影响糖代谢

肝脏是胰岛素重要的靶器官,肝脏对胰岛素敏感性下降是引起 IR 重要组成部分。胰岛素信号转导途径腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的活化可以明显下调参与糖异生的磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(gucose-6-phosphatase, G6P-ase)的基因表达水平,在肝脏中高抵抗素降低肝脏 AMPK 的磷酸化水平,抑制 AMPK 的活性,从而使 PEPCK 和 G6P-ase 表达水平升高,增加肝糖产生,此外高抵抗素使胰岛素受体底物-2(insulin receptor substrate-2, IRS-2)蛋白减少,进一步使胰岛素对肝糖输出的抑制作用减弱,从而导致机体血糖升高,降低胰岛素敏感性<sup>[6]</sup>。细胞因子信号转导抑制因子-3(suppressors of cytokine signaling-3, SOCS-3)是胰岛素信号转导途径中的抑制因子。抵抗素增强固醇调节成分结合蛋白 1c(sterol regulatory elements binding protein-1c, SREBP-1c)和 SOCS-3 的表达。SREBP-1c 表达的增加可以同时抑制 IRS-2 转

录,高抵抗素增强 SOCS-3 的表达并减弱 IRS-2 的表达,可共同损害了肝脏细胞中胰岛素的正常信号转导通路,进一步阻断胰岛素信号转导通路,导致胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。

### 2.2 抵抗素抑制骨骼肌对葡萄糖的摄取

研究发现在骨骼肌中,抵抗素主要通过降低葡萄糖转运蛋白-4(glucose transport protein-4, GLUT-4)的活性,使胰岛素刺激的葡萄糖摄取减少。此外大量研究证实<sup>[8]</sup>,高抵抗素还可以抑制小鼠骨骼肌的胰岛素信号传导,包括抑制 AMPK 激活,减弱蛋白激酶(protein kinase B, PKB)通路上游转导作用,PKB 的激活受到抑制,磷酸化减弱,同时使 IRS-1、IRS-2 蛋白含量及磷酸化减少,引起骨骼肌糖代谢异常。

### 2.3 抵抗素影响脂肪细胞糖代谢

研究表明,抵抗素通过诱导 3T3-L1 脂肪细胞表达 SOCS-3 增加,促进 SOCS-3 与胰岛素受体竞争性结合;SOCS-3 为胰岛素信号转导过程中的抑制因子,可使胰岛素受体及 IRS-1 分子中酪氨酸残基磷酸化水平降低,PKB 激活减少以及 AMPK 减少等,抑制脂肪细胞中正常的胰岛素信号转导,导致脂肪细胞的胰岛素抵抗<sup>[9]</sup>。

由此可见抵抗素在 IR 的发生机制中占重要地位,是联系肥胖和 T2DM 的重要信号分子。相当多的流行病学证据显示肥胖和 IR 与一些肿瘤的发生、发展有一定的关系,其中主要涉及子宫内膜癌、乳腺癌、结直肠癌等。Inoue 等<sup>[10]</sup>在一份回顾性调查报告中指出通过干预引起 IR 的相关因素有助于降低 IR 相关肿瘤发生的风险。由此推论干预抵抗素可能会影响肿瘤的发生及发展,抵抗素与肿瘤的关系在医学许多领域产生了极大的兴趣和研究。

## 3 抵抗素与肿瘤

随着人们对脂肪因子生物学活性的不断认识,发现抵抗素不仅与胰岛素抵抗密切相关,引起肥胖和 T2DM 的发生,还与某些肿瘤的发生有一定的联系。肥胖已成为全球疫情,肥胖增加肿瘤发生的风险已成为不容忽视的问题,而抵抗素是联系肥胖与 T2DM 的重要信号分子,探讨抵抗素影响肿瘤发生中的作用,以期抵抗素相关药物的治疗提供理论依据。

### 3.1 抵抗素和绒毛膜癌

抵抗素作为一种新型的分泌激素,主要由人类单核细胞和脂肪细胞分泌,研究证实胎盘内高表达抵抗素 mRNA。胎盘的主要特点是滋养细胞浸润和新生血管生成,由此推测抵抗素可能参与细胞侵袭和血管生成的过程。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 是一类具有锌离子依赖性的蛋白水解酶超家族,其中 MMP-2 和 MMP-9 能有效分解基底膜与肿瘤的侵袭和转移有关,基质金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 的功能主要是抑制 MMPs 的活性,其作用方式较为复杂,大多数情形下两者以 1:1 的比例结合成复合物,使 MMPs 活性丧失,若两者之间平衡被打破,则导致肿瘤的侵袭和转移。Simone 等<sup>[11]</sup>通过体外培养不同浓度抵抗素作用于人绒毛膜癌细胞后测定 MMPs 和 TIMPs 的 mRNA 表达,结果发现抵抗素可通过增强 MMP-2 表达,降低 TIMP-1 和 TIMP-2 表达导致绒毛膜癌的侵袭。此外抵抗素还可直接刺激血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 生成,促进毛细血管的形成,提示抵抗素具有促进肿瘤侵袭和转移的生物学特性,为此后抵抗素与其他肿瘤的研究奠定了基础。

### 3.2 抵抗素和子宫内膜癌

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的三大恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升,肥胖是子宫内膜癌高危因素之一,肥胖者脂肪组织的积累导致脂肪细胞因子的含量改变。Hlavana 等<sup>[12]</sup>研究发现,子宫内膜癌患者血清抵抗素水平 (24.2ng/ml) 明显高于对照组 (10.1ng/ml),还确定了抵抗素-420C/G 位点单核苷酸多态性分布与抵抗素水平没有显著的关联,得出抵抗素是独立于年龄、体重、吸烟、糖尿病和高血压之外又一子宫内膜癌的高危因素。体外实验进一步证明<sup>[13]</sup>,抵抗素对子宫内膜癌细胞系 Ishikawa 的细胞增殖有明显促进作用,抵抗素作用后子宫内膜癌细胞中 MMPs 及 TIMPs 的表达均呈上升趋势,但 TIMPs 的趋势较为平缓, MMPs/TIMPs 比值越高越有利于癌细胞的浸润和转移。由此得出在体外高水平的抵抗素通过使 MMPs 与 TIMPs 的表达失衡,使基底膜遭受破坏来实现子宫内膜癌的侵袭及转移的,进而促进子宫内膜癌的发展,进一步证实了抵抗素可以通过 MMPs/TIMPs 机制促进肿瘤侵袭及转移。

### 3.3 抵抗素和前列腺癌

前列腺癌是男性泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,且近年来前列腺患病率在我国呈显著增高趋势,因此前列腺癌研究得到众多重视。Kim 等<sup>[14]</sup>对 76 例术后病理证实为前列腺癌为实验组和 26 例前列腺良性疾病作对照进行研究,在实验组和对照组组织内都有抵抗素 mRNA 的表达,但表达水平不同,实验组相比对照组抵抗素高表达,且高分化前列腺癌中表达水平明显高于低分化癌。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路由 PI3K 家族及其下游丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶组成,在抑制细胞凋亡、促进细胞增殖等方面具有重要作用,激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3Ks) 信号通路,产生活化蛋白激酶 B (PKB 或 Akt) 的重要第二信使,使 Akt 磷酸化, P-Akt 通过诱导抗凋亡蛋白表达和磷酸化凋亡调节蛋白抑制细胞凋亡<sup>[15]</sup>。体外实验<sup>[14]</sup>发现高水平抵抗素引起 PI3K 激活,诱导 Akt 磷酸化水平增强,通过诱导 PI3K/Akt 信号途径实现前列腺癌细胞增殖。提示抵抗素可能参与肿瘤的增殖过程。

### 3.4 抵抗素和乳腺癌

乳腺癌是全球妇女最常见的恶性肿瘤之一,因此对于发现其预后影响因素及治疗靶点至关重要,流行病学研究发现肥胖增加乳腺癌的发生风险,其中一种解释认为肥胖增加雌激素水平可能增加乳腺癌的风险,但却不能完全解释肥胖与乳腺癌的关系,目前有研究指出脂肪细胞因子分布紊乱可增加乳腺癌风险<sup>[16]</sup>。Sun 等<sup>[17]</sup>分析了 380 例组织学诊断为乳腺癌患者和 760 名健康对照组血清抵抗素水平,发现实验组血清抵抗素水平高于对照组,绝经后尤其明显。排除肥胖因素的影响,血浆抵抗素水平与乳腺癌发生风险仍然存在,由此推测抵抗素可能是独立肥胖因素之外又一乳腺癌致癌因素。Kang 等<sup>[18]</sup>评估血清抵抗素与乳腺癌风险之间的关系,选择 41 例病理证实的乳腺癌患者与 43 名年龄和 BMI 相匹配的健康对照,测定血清抵抗素的水平,结果显示乳腺癌组抵抗素水平  $[(5.23 \pm 6.9) \text{ng/ml}]$  明显高于健康对照组  $[(1.46 \pm 2.0) \text{ng/ml}]$ ,且血清抵抗素水平与罹患乳腺癌的危险性呈正相关。最新研究<sup>[19]</sup>指出乳腺癌组织高表达抵抗素与乳腺癌的分期、肿瘤大小、淋巴结转移、雌激素受体状态及预后生存正相关,抵抗素可以作为一个独立预测乳腺癌预后的标志物,同时也是

乳腺癌的潜在治疗靶点。

### 3.5 抵抗素和结直肠癌

结直肠癌是全世界第三大常见的恶性肿瘤,发病率呈上升趋势。很多流行病学已经证实结直肠癌的发生与肥胖及 IR 密切相关,抵抗素作为最新发现的联系肥胖和 IR 的重要脂肪因子,近年来与结直肠癌关系的研究日益受到关注。Gonullu 等<sup>[20]</sup>选取了 36 例结直肠癌的患者为实验组和 37 名健康对照,实验组按 TNM 进行分组,其中 II 期 14 例,III 期 22 例,结果显示实验组血清抵抗素 $[(6.1\pm 3.3)\text{ng/ml}]$ 明显高于对照组 $[(4.5\pm 1.5)\text{ng/ml}]$ ,差异有统计学意义,但结直肠癌 II 期与 III 期无差异。Kumor 等<sup>[21]</sup>证实循环抵抗素浓度不依赖于 BMI,并对结直肠癌的诊断具有一定的价值。研究发现<sup>[22]</sup>结直肠癌患者血清抵抗素明显高于健康对照组,并发现抵抗素表达与肿瘤浸润深度、淋巴转移情况相关,抵抗素可以评估结直肠肿瘤的预后。最近研究<sup>[23]</sup>提出抵抗素增加结直肠癌的患病风险,可能与抵抗素的促炎作用有关,但具体机制尚不完全清楚。

### 3.6 抵抗素和胃癌

随着生活习惯的改变,胃癌的发生呈上升趋势,寻找胃癌的早期诊断的生物标志物是最近研究的热点,Nakajima 等<sup>[24]</sup>发现胃癌中脂肪因子分布紊乱,通过测定 156 例胃癌患者中脂肪因子的水平,结果发现胃癌患者的血浆抵抗素水平明显高于健康对照组,且肿瘤分期进展时,抵抗素的水平随之增加,提示抵抗素可作为良好的胃癌生物标志物。

## 4 展 望

综上所述,抵抗素与胰岛素抵抗密切相关,是联系肥胖与 T2DM 的重要生物因子。在绒毛膜癌、子宫内膜癌通过 MMPs/TIMPs 机制促进肿瘤侵袭及转移,在前列腺癌通过 PI3K/Akt 途径促进肿瘤增殖。在结直肠癌、乳腺癌、胃癌血清中呈高水平表达,且与肿瘤病理分期相关,但作用机制尚不完全清楚,提示高血清抵抗素水平可能是这些肿瘤的一个新的危险因素,可以作为肿瘤的生物标志物。为了评价抵抗素水平和肿瘤风险之间的关系,还需要进行大规模的前瞻性研究和干预性试验研究,来明确抵抗素在肿瘤发生发展中的具体作用机制。抵抗素在肿瘤发

生的作用将不可估量,可以作为肿瘤高风险的评估因素,为治疗找到新的靶点。

## 参考文献:

- [1] Filkov M, Haluzk M, Gay S, et al. The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies[J]. Clin Immunol, 2009, 133(2):157-170.
- [2] Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans[J]. Circulation, 2005, 111(7): 932-939.
- [3] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. Nature, 2001, 409 (6818): 307-312.
- [4] McTeman PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin [J]. Curr Opin Lipidol, 2006, 17(2): 170-175.
- [5] Yura S, Sagawa N, Itoh H, et al. Resistin is expressed in the human placenta[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (3):1394-1397.
- [6] Sato N, Kobayashi K, Inoguchi T, et al. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice[J]. Endocrinology, 2005, 146(1):273-279.
- [7] Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, et al. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats[J]. J Clin Invest, 2004, 114(2): 224-231.
- [8] Fan HQ, Gu N, Liu F, et al. Prolonged exposure to resistin inhibits glucose uptake in rat skeletal muscles[J]. Acta Pharmacol Sin 2007, 28(3): 410-416.
- [9] Steppan CM, Wang J, Whiteman EL, et al. Activation of SOCS-3 by resistin[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(4): 1569-1575.
- [10] Inoue M, Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence[J]. Endocr Relat Cancer, 2012, 19 (5):F1-F8.
- [11] Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, et al. Resistin regulates human choriocarcinoma cell invasive behaviour and endothelial cell angiogenic processes[J]. J Endocrinol, 2006, 189(3):691-699.
- [12] Hlavana M, Kohut L, Lipkova J, et al. Relationship of resistin levels with endometrial cancer risk [J]. Neoplasma, 2011, 58(2): 124-128.
- [13] Li T, Zhou Q, Wang GZ, et al. Effects of resistin on proliferation, adhesion and invasion of endometrial carcinoma cells [J]. Journal of Tongji University (Medical Science), 2011, 32(5): 46-51. [李婷, 周奇, 王国增, 等. 抵抗素对子宫内 膜癌细胞增殖、黏附及侵袭的影响[J]. 同济大学

- 学报(医学版), 2011, 32(5): 46-51.]
- [14] Kim HJ, Lee YS, Won EH, et al. Expression of resistin in the prostate and its stimulatory effect on prostate cancer cell proliferation[J]. BJU Int, 2011, 108(2 Pt 2): E77-E83.
- [15] Chao X, Zao J, Xiao-Yi G, et al. Blocking of PI3K/AKT induces apoptosis by its effect on NF-kappaB activity in gastric carcinoma cell line SGC7901[J]. Biomed Pharmacother, 2010, 64(9): 600-604.
- [16] Hou WK, Xu YX, Yu T, et al. Adipocytokines and breast cancer risk [J]. Chin Med (Engl), 2007, 120 (18): 1592-1596.
- [17] Sun CA, Wu MH, Chu CH, et al. Adipocytokine resistin and breast cancer risk[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(3): 869-876.
- [18] Kang JH, Yu BY, Youn DS. Relationship of serum adiponectin and resistin levels with breast cancer risk[J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(1): 117-121.
- [19] Lee YC, Chen YJ, Wu CC, et al. Resistin expression in breast cancer tissue as a marker of prognosis and hormone therapy stratification[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(3): 742-750.
- [20] Gonullu G, Kahraman H, Bedir A, et al. Association between adiponectin; resistin, insulin resistance and colorectal tumor[J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25(2): 205-212.
- [21] Kumor A, Daniel P, Pietruczuk M, et al. Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma (CC) patients[J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24(3): 275-281.
- [22] Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer[J]. Cancer Sci, 2010, 101(5): 1286-1291.
- [23] Danese E, Montagnana M, Minicozzi AM, et al. The role of resistin in colorectal cancer[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(7-8): 760-764.
- [24] Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokine levels in gastric cancer patients: resistin and visfatin as biomarkers of gastric cancer[J]. J Gastroenterol, 2009, 44(7): 685-690.

## 第五届国际癌症控制大会通知

### The 5<sup>th</sup> International Cancer Control Congress (ICCC5)

“第五届国际癌症控制大会”将于2013年11月3~6日在秘鲁首都利马威斯汀酒店举行。此次会议由国际癌症控制协会和秘鲁国家癌症研究所共同主办,世界卫生组织协办。在前四次会议的基础上,本次会议将继续努力提升公众对肿瘤/慢性非传染性疾病的防控意识,促进前沿科技的转化,加强相关人力物力的建设,改善政府机构和社会组织的合作。除此之外,会议还将重点关注肿瘤/慢性感染的防控、卫生系统各部门的整合及协作等内容。

本次会议预计将吸引来自全球各国500余名临床及公共卫生相关研究领域的专家学者,并将通过多种形式分享来自各国最新的科研成果、肿瘤防控的策略和经验以及成功的实践案例。

详细征稿范围和注册指南请登陆会议官方网站 [www.iccc5.com](http://www.iccc5.com) 参阅相关信息。如有会议注册问题,可发送邮件至 [iccc2013-registration@icsevents.com](mailto:iccc2013-registration@icsevents.com)。