

大肠癌和代谢综合症的关联性研究

温玉良

(华北理工大学 河北唐山 063000)

摘要: 当前, 大肠癌的发病率在我国处于逐年上升的趋势并居高不下。仔细研究不难发现, 该疾病的发生和发展有多种多样的原因, 纵使相关的检查和药物、手术等治疗水平已经较以前有了很大的提升, 但是大肠癌的预后和存活率仍然不能让人满意。针对这种情况, 可以从疾病的预防阶段开始入手, 通过减少大肠癌的发病高危因素使其发生率大大降低。近年来, 随着人们生活水平的提高和生活环境发生的变化, 诸多分析表明, 代谢异常引起的健康问题越来越严重, 而大肠癌也是其中之一。何为代谢综合征? 它是一种病理性的身体异常代谢状态, 包括肥胖和糖尿病、高血压、高血脂, 几种慢性疾病组合到一起, 对身体产生不良影响¹。代谢综合征是大肠癌的高危因素这一论点, 已在多项学术研究中提及²。为此, 本文将会把代谢综合征这几种因素与大肠癌进行阐述, 目的在于探讨其相关性和敏感性。

关键词: 大肠癌; 代谢综合征; 肥胖; 糖代谢异常; 胰岛素抵抗; 血脂异常; 高血压

At present, the incidence of colorectal cancer in my country is increasing year by year and remains high. It is not difficult to find out that there are various reasons for the occurrence and development of the disease. Even though the relevant examinations, drugs, surgery and other treatments have been greatly improved compared with the previous ones, the prognosis and survival rate of colorectal cancer are still unsatisfactory. Satisfying. In response to this situation, we can start from the prevention stage of the disease, and greatly reduce the incidence of colorectal cancer by reducing the high risk factors for the incidence of colorectal cancer. In recent years, with the improvement of people's living standards and changes in the living environment, many analyses have shown that the health problems caused by abnormal metabolism are becoming more and more serious, and colorectal cancer is one of them. What is metabolic syndrome? It is a pathological abnormal metabolic state of the body, including obesity and diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and several chronic diseases that combine to have adverse effects on the body. The argument that metabolic syndrome is a risk factor for colorectal cancer has been mentioned in several academic studies. Therefore, this article will describe several factors of metabolic syndrome and colorectal cancer, in order to explore their correlation and sensitivity.

Key words: colorectal cancer metabolic syndrome obesity abnormal glucose metabolism insulin resistance dyslipidemia hypertension

引言:

众所周知, 大肠癌已经是人类目前最为致命的癌症之一。因为其癌症首发阶段症状不是特别典型, 容易受到人们的忽略, 因此延误病情。国内外每年有高达 180 万人罹患大肠癌, 并且一直居高不下。据全球癌症发病率、死亡率和患病率 (GLOBOCAN) 统计, 每十个癌症患者当中, 就有一人是大肠癌。在中国, 大肠癌的发病率和死亡率都在逐年上升, 并且在恶性肿瘤之中也位居前列。肥胖症, 高血压、糖尿病、高血脂是代谢异常的代名词, 也是最常见的几种慢性病。国内外研究人员指出, 代谢综合征是癌症的高危因素, 对于大肠癌来说更是如此³。在临床上, 向心性肥胖, 缺乏足够运动, 饮食中含有过高的脂肪和糖类, 是大肠癌常见的危险因素。代谢综合征, 这是一个独立的因素, 影响大肠癌的发病率和生存率。

2.1 脂类、肥与和结肠癌的联系

随着经济的发展, 人们的生活水平得到了提高, 越来越多的食用肉制品和高糖分的甜点饮品已经成了一种习惯, 再加上日益减少的体育运动, 使得脂肪在体内进一步蓄积, 尤其是腹部脂肪过多所导致的向心性肥胖。肥胖是代谢综合征和恶性肿瘤以及多种疾病的主要病因之一⁴, 近些年来这一观点已被多方证实。通过对代谢综合征的定义进行多番修正和逐步完善, 现在其已更适用于临床研究。胰岛素抵抗作为原来的核心要素之一, 现在已经被向心性肥胖所取代, 也逐渐的受到更多人的关注。眼下, 大肠癌是公认的一种和肥胖相关的癌症之一。除此之外, Kasimira 和其他人认为肥胖和高血糖、高血脂、高血压等也增加了大肠癌的风险。涉及多个国家的前瞻性研究表明, 普通性的肥胖和向心性肥胖大大增加了大肠癌的疾病罹患风险。脂肪组织主要由棕色脂肪组织和白色脂肪组织二者构成, 白色脂肪组织主要分布于皮肤和内脏。在肥胖者体内, 能量主要以甘油三酯的形式储存与他们的内脏当中, 保护其面授机械应力的侵害。许多流行病学研究证实了向心性肥胖症和大肠癌的风险增加之间存在着联系。WAT 是活跃的内分泌器官, 局部和全身激素 (例如瘦素和脂联素)、细胞因子 (例如 TNF- α 和白介素-6)、免疫系统和各种生长因子相互作用: 胰岛素样生长因子 (IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBPs) 和转化生长因子 (TGF- β)⁵

多种激素、细胞因子以及另外具有信号特性的某些蛋白质, 它们由脂肪细胞合成, 被称为脂肪因子, 在多个系统和生理过程中发挥重要作用。例如, 对葡萄糖、某些脂类的代谢、食欲、组成血管以及多种炎症免疫反应。

脂肪细胞中的脂蛋白, 是核受体过氧化物酶增殖物活化受体-

γ (PPAR- γ) 激活后, 分泌到循环之中含量最为丰富的激素 (它可占到血清蛋白质中的 0.05%)。它增强葡萄糖和脂肪酸在肝脏和肌肉中的代谢 (降低游离脂肪酸浓度), 增加胰岛素敏感性。脂联素也具有抗炎性, 是血管生成的负调节因子, 因此被认为具有抗癌作用。瘦素被认为是减少食品的摄入量, 产生饱腹感的荷尔蒙。增加脂肪组织中胰岛素敏感性和脂肪分解作用, 瘦素的主要来源是 WAT, 因此肥胖患者由于瘦素抵抗的发展而患高瘦素血症, 易受代谢综合征危险因素影响⁷。观察表明, 瘦素可促进肿瘤转化、癌细胞增殖和肿瘤血管生成。事实上, 血浆中高水平的瘦素与癌症有关。

血管生成因子是由粘脂细胞分泌的, 作为其分泌的多种因子其中之一, 血管内皮生长因子 (VEGF) 有着至关重要的作用。对于机制, 是因为当血管内皮生长因子感受到来自机体的缺氧刺激时, 产生某种与血管生成有关的反应, 这也是肿瘤形成和发生转移的基础^[24]。不久前的一项研究显示, 一些体脂率较高的肥胖人群, 其血清 VEGF 和可溶性 VEGFR-2 水平会比常人提高 31%, 并且, 和心脏、肝脏等器官的脂肪积累是有高度的正相关的⁸。

脂肪干细胞, 英文名 ASCs, 来源于水, 是一种间充质干细胞。他的潜力十分多样, 不但可以转变成软骨细胞、骨细胞, 还可以向脂肪细胞进行转化。当机体出现炎症、缺氧或者肿瘤时, ASCs 会追寻肿瘤释放的信号进行移动, 也正是为此, 它可以促进肿瘤血管的增生。肿瘤细胞会对其产生聚集作用, 让他们被转化为癌相关成纤维细胞 (CAFs) 后, 在肿瘤基质中被融合。

多项国内外研究显示, ASCs 动员和募集在肥胖者体内的作用更强, 水平更高, 并由以此来发挥刺激肿瘤的生长, 促进血管生成, 增加癌细胞侵袭的作用。在血管周围细胞中, 很多循环的 ASCs 在这里分化, 并且该过程可以产生氧气和营养, 被肿瘤所利用。使得癌细胞存活增加, 凋亡率也大大降低。

作为最常用的评价因素, 腰围 (WC) 及体重指数 (BMI) 是临床上最多被采用的两个标准。高体重指数和高数值的腰围, 是结肠癌风险增加的重要因素, 该观点已经被诸多的学术研究证实。比如, 李泓澜发现 BMI 正常且腰腹部脂肪过度积聚者, 其所患结肠癌的风险明显增加。

2.2 高血压与结肠癌的关系

作为现代人发病率非常高的疾病之一, 高血压是代谢综合征的重要成分。由于对血压的控制水平和病情的发展进程控制不一, 其不但可以对血管产生损害, 也可以造成机体重要靶器官损伤⁹。结肠癌恶性肿瘤的危险因素之中, 是否包含高血压, 对此研究人员

们有着不同的看法和研究结论。在欧美的一项研究中,通过对结肠癌和代谢综合征及各成分的 Meta 分析,其结果表明,高血压患者的结肠癌发病率较高,因此结肠癌的高危因素之一即为高血压。杜君彦等 Logistic 回归分析显示,高血压病是结肠癌样息肉发病的危险因素。相反,申光哲等人通过研究,发现结肠癌患者的收缩压及舒张压水平与正常对照组相比有差异,无统计学意义。

2.3 糖尿病与结肠癌的关系

不仅是在中国,对于全球来说,糖尿病都是最常见的慢性代谢性疾病之一,也在种种方面影响、威胁着人类的身体健康。对于我国的糖尿病患者逐年增加这一现象,究其原因,是和社会经济的发展以及人口老龄化密切相关的。由于糖尿病的并发症种类多且病情复杂,使得并发症成为了糖尿病患者不得不面临的难题。

近年来,由于人们对糖尿病的认识有了进一步的提高,有研究表明,糖尿病可能与恶性肿瘤有关。位于胰岛的胰腺β细胞可以分泌胰岛素,它是体内仅有的高效升糖激素,三大营养物的代谢,都离不开胰岛素的参与。在葡萄糖、脂肪、蛋白质代谢中起重要作用。胰岛素能将肝细胞、肌肉和脂肪组织从血流中提取葡萄糖,增加肌肉和肝细胞中的糖原合成、脂肪细胞中游离脂肪酸的酯化,抑制脂肪分解和糖异生的同时,也让细胞的生长和分化得到了正向刺激。

人体健康时,血糖浓度的维持[41]由葡萄糖转运蛋白决定,并通过靶组织中胰岛素的产生和胰岛素介导的葡萄糖摄取之间的平衡状态来实现这一进程。一些正常的细胞,对于胰岛素的反应会出现下降,我们可以将这种现象称之为胰岛素抵抗。机体内的血糖浓度升高,是由于胰岛B细胞所分泌的胰岛素进入血液,并且产生的一系列化学反应,也通过这种途径来维持正常的血糖浓度。胰岛素抵抗营造出有利于肿瘤组织生存和癌干细胞发育的内环境。在这种情况下,可以观察到异常高水平的生长因子、脂肪因子、活性氧、粘附因子和促炎细胞因子。慢性高胰岛素血症,其胰岛素样生长因子结合蛋白IGFBP-I和-II的产生减少,而这些蛋白通常与胰岛素样生长因子IGF-1结合,抑制其作用。而这样的结果就是,循环当中的IGF-1的增加,进而造成细胞环境的改变,而肿瘤的发展也正是由于这种变化造成的。

体内的循环葡萄糖含量增加,是代谢综合征的一个突出特征。无法利用的以及过多的葡萄糖被转化为脂肪酸的乙酰辅酶a、非必需氨基酸的酵母分解中间体、核苷酸的核糖47等高分子前体。癌细胞需要很大数量的能量以及底物来维持其不受机体引导和控制的增殖,因此这些细胞可以让利用葡萄糖的能力得到进一步的增强以满足自身需要。因此,大肠肿瘤中参与糖分解的酶的活性和/或表达增加,离不开葡萄糖转运蛋白,特别是GLUT1和GLUT3,例如己糖激酶-2(HK2)。己糖激酶的过度表达、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2、6-二磷酸酶-4(PFKFB-4)等酵母分解酶活性的变化也为恶性肿瘤的生长提供了条件。在不同类型的肿瘤患者的研究表明,大肠肿瘤对葡萄糖摄取/积累的增加与更高水平的肿瘤、增加的转移潜力、对治疗的反应降低和更差的存活率相关。同时,作为独立危险因素之一,2型糖尿病是结肠癌的危险因素这一论断,已被大多数实证人证实。

其不但可以影响结肠癌的进展,而且对疾病的预后也起到效果。田瑞梅[54]评价了2型糖尿病对晚期结肠癌患者化疗客观反应率和总生存时间的影响,通过结果可以知道,合对于并2型糖尿病的结肠癌患者,病人的生存时间明显要比单纯结肠癌患者缩短。由此可知,2型糖尿病是影响结肠癌预后的危险因素。

2.4 脂质与结肠癌的关系

国内外的临床和科研表明,结肠癌与脂质密不可分。司中华¹³等研究发现结肠癌发病发展与脂质代谢异常密切相关,脂质变化监测有助于结肠癌的防治。Xu Yao等通过脂质成分和结肠癌风险的Meta分析显示,脂质异常,尤其是高水平的血清甘油三酯和总胆固醇会使结肠癌的风险进一步升高,高密度脂蛋白可能会降低结肠癌的风险。申光哲等¹⁴也发现结肠癌与TG、HDL-C密切相关。因此我们可以推断,血脂在结肠癌的发生、发展当中,起着十分重要的作用。除此之外,还有一些研究指出,通过血脂,可以对肿瘤的良好恶性鉴别诊断起到很大的帮助作用。

杜金郎¹⁵通过分析结肠癌和结肠直肠癌的脂质水平,得出以下结论:低水平HDL-C及高水平LDL-C可用于结肠直肠癌的良性恶性诊断及癌症分类。

综根据以上的各项论证我们可以得出,虽然目前代谢综合征及其组分与大肠癌增殖侵袭的病理机制尚不完全清楚,但大量流行病学已经证明,Mets及其组分大部分与大肠癌的发生发展密切相关。各危险因素之间相互作用,共同参与这一过程,即肥胖、高血压、血脂异常等生物代谢紊乱及其代谢并发症,通过各种机制和途径影响大肠癌上皮细胞的生长发育,刺激其异常增殖,最终造成大肠癌的发生。除此之外,大肠癌的侵袭之所以加重,其关键在于Mets组分增加活性氧(ROS)、激素产生和有用性(包括雌激素、胰岛素样生长因子(IGF)、胰岛素和脂肪因子),形成能量丰富的环境以促进癌症的发展。目前,由于化工产业以及环境保护趋势愈发严重,受环境和社会双重影响人类代谢健康问题日益突出,癌症仍是一个难以攻克的难题,因此常规的Mets各组分筛查对大肠癌的早期预防具有重要意义,所以,我们可以从Mets的各个环节入手,从早期开始减少危险因素,使患者调整生活方式,保持健康的饮食结构和适当的运动,注意重视代谢状态,尽量减少大肠癌发生风险,改善生活质量。

参考文献

- [1]代谢综合征与恶性肿瘤 严率;李晓华;彭永德; -《世界临床药物》 - 201 1-05-10
- [2]代谢综合征与大肠肿瘤的相关性研究 吴礼浩 -《广州医学院硕士学位论文》 - 201 1-05-01
- [3]Metabolic Syndrome Ups Colorectal Cancer Risk ScienceDaily (Oct. 7, 2008) — In a large U.S.
- [4]XIE L, WANG Y, WANG S, et al. Adiponectin induces growth inhibition and apoptosis in cervical cancer HeLa cells [J]. Biologia, 2011, 66 (4): 712-720
- [5]LIN Y, HE Z, YE J, et al. Progress in Understanding the IL-6/STAT3 Pathway in Colorectal Cancer [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:13023-13032
- [6]Yang, P; Zhou, Y; Chen, B; et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. [J]. Eur J Cancer. 2009;45(16):2867-73
- [7]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.
- [8]Effects of overweight and obesity on the concentrations of VEGF-A, VEGFR-1 and VEGFR-2 in plasma
- [9]Current perspectives between metabolic syndrome and cancer Oncotarget ACTIONS. 2016 Jun 21;7(25):38959-38972.
- [10]Metabolic syndrome and risks of colon and rectal cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition study Cancer Prev Res 2011 Nov;4(11):1873-83. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0218. Epub 2011 Jun 22.
- [11]Clinical and genomic characteristics of metabolic syndrome in colorectal cancer Yanyan Li,1,* Jungang Zhao,2,* Xiaoli Wu,3,* Yini Zhang, 3 Yin Jin, 3 and Weiyang Cai 3
- [12]Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer World J Gastroenterol. 2009 Nov 7;15(41):5141-8. doi: 10.3748/wjg.15.5141.
- [13]结肠癌患者脂代谢异常的分布特征及临床价值 司中华, 金黑鹰 世界华人消化杂志 2011年12月8日; 19(34): 3542-3545
- [14]结肠癌与代谢综合征的相关性 申光哲, 金头峰 1 0 0 0 - 1 8 2 4 (2 0 1 5) 0 1 - 0 0 2 5 - 0 3
- [15]测定血浆血脂和单克隆抗体肿瘤标志物水平对诊断结肠癌的临床意义 杜金郎 河北医学 1006-6233 (2014) 04-0624-03 作者简介: 温玉良, 女, 汉族, 出生年月: 1996年11月, 籍贯: 河北唐山, 学历: 研究生, 研究方向: 消化科。