

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.049

肿瘤微环境中脂肪细胞分泌因子对肿瘤细胞的作用*

李 振 孙 立 苏 楠 袁胜涛[△]

(中国药科大学新药筛选中心 江苏 南京 210009)

摘要:肿瘤微环境是由肿瘤局部浸润的巨噬细胞、成纤维细胞、脂肪细胞以及其所分泌的活性因子等与肿瘤细胞共同构成的局部内环境。肿瘤的发生和转移与肿瘤细胞所处的微环境密切相关。近年研究发现,脂肪组织是一个代谢活跃的分泌器官,可分泌多种与肿瘤相关脂肪因子。在多种类型肿瘤的恶化过程中,肿瘤微环境中的脂肪细胞代谢和分泌作用受到广泛的重视。随着对脂肪细胞病理学研究的深入,肿瘤微环境中的脂肪细胞对肿瘤恶化所起的重要作用已逐渐凸现出来,本文着重阐述了脂肪组织病理学变化所引发的体内相关代谢紊乱,以及其所导致的脂肪细胞分泌因子的变化对肥胖相关癌症发生发展的影响,深入探讨了脂肪细胞功能障碍所诱发的代谢紊乱对肿瘤生物学的影响。

关键词:微环境;脂肪细胞;代谢紊乱

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)11-2190-03

The Interactin between Tumor Cells and Adipocyte in Microenvironment*

LI Zhen, SUN Li, SUN Nan, YUAN Sheng-tao[△]

(New drug screening of China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT: The tumor microenvironment consists of tumor cells, infiltrated microphages, fibroblasts, adipocytes, soluble factors and signaling molecules, which plays a vital role in promoting neoplastic transformation, and supporting tumor growth, as well as invasion. Recent studies showed adipose tissue can excrete various tumor related adipocytokines, which makes the metabolism and secretory of adipocytes important to tumor progression. With the deeper pathophysiological study of adipocyte, the critical role of adipocyte in tumor development is moving center stage in tumor stroma-related studies. In this review, we focus on the role of obesity-induced systemic metabolic changes and the concomitant modification of the paracrine and endocrine panel of stromal adipocyte-derived secretory products ("adipokines") in the incidence and progression of obesity-related cancers, to illustrating the potential impact of obesity-induced adipocyte dysfunction on cancer biology.

Key words: Microenvironment; Adipocyte; Metabolic disturbance

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)11-2190-03

脂肪细胞是组成脂肪组织的主要成分,在维持体内代谢平衡中起着举足轻重的作用,脂肪细胞的功能障碍及缺失是诱发肥胖和相关代谢疾病的主要因素^[1],肿瘤微环境是一个由肿瘤细胞和脂肪细胞等多种基质细胞组成的综合系统,肿瘤细胞临近的非肿瘤组织往往对肿瘤的发生发展有着十分重要的作用。流行病学研究表明,肥胖者患肿瘤风险更大、肿瘤生长和恶化更快、死亡率更高,因此近年来,许多科学家对肿瘤附近脂肪细胞的作用进行了大量的研究,逐渐发现肿瘤微环境中脂肪细胞可通过自身的病理学扩张来影响肿瘤组织的发展及恶化,通常说来脂肪细胞的所处位置决定着内分泌因子的释放种类^[2],目前微环境中间质细胞的分泌因子对肿瘤发生发展的研究引起了广泛重视。由于肿瘤微环境的低氧高压等条件的影响,脂肪细胞发生病理性代谢障碍,使肿瘤细胞周围的脂肪因子、炎症因子、脂质代谢产物以及激素类物质等内分泌发生变化,加剧了肿瘤的进一步恶化。现将肿瘤微环境中脂肪细胞释放因子对肿瘤生物学活动的分子机制作一综述。

1 脂肪因子与肿瘤

脂肪组织是一个活跃的内分泌和旁分泌器官,可分泌瘦素、脂联素、抵抗素、内脂素等多种脂肪细胞因子,脂肪组织的代谢紊乱可导致多种代谢性疾病的产生。研究证明,在肿瘤组织的进行性恶化的过程中,脂肪细胞的代谢紊乱导致的脂肪因子分泌量及活性的变化不可忽视,目前肿瘤流行病学以及临床前大量研究揭示了脂肪细胞发生功能障碍前后,其分泌的特异性蛋白脂联素以及瘦素的生物学活性的变化。

脂联素由脂肪细胞分泌,分为低分子量脂联素、中分子量脂联素及高分子量脂联素三种亚型,并以三种不同的形式在血液中循环,靶向作用于体内组织所表达的特异性受体上,分别是 AdipoR1, AdipoR2^[3], T-cadherin^[4],每种受体对脂联素的不同配体的亲和力不同,研究证实高量低聚脂联素在脂联素发挥生物学功能过程中起最主要的作用,但是其他类型的脂联素在肿瘤生成中的作用还有待进一步研究。AdipoR1 和 AdipoR2 在

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81071841);中央高校基本科研业务费专项基金(02410537)

作者简介:李振(1986-),男,硕士研究生,研究方向:肿瘤药理学;电话:15103188998

△ 通讯作者:袁胜涛,男,博士,研究员, E-mail:yuanst2@yahoo.com.cn

(收稿日期:2013-05-01 接受日期:2013-05-23)

良性和恶性肿瘤组织中均可表达^[5], T-cadherin 则表达于肿瘤相关的上皮细胞中^[6]。有研究表明, 在结肠癌、食道癌、乳腺癌中脂联素对肿瘤的形成有抑制作用, 此种效应可能与 AdipoR1, AdipoR2 下游 AMPK 以及 c-Jun 等信号通路相关^[7], 然而, Landskroner-Eiger S 等^[8]发现在小鼠乳腺癌动物模型中, 脂联素极受体可通过促血管生成促进肿瘤的生长, 此研究结果与流行病学研究相反, 可能由于自身体内对脂联素水平调控相关。

与脂联素不同, 瘦素水平与体内脂肪组织呈正相关, 在体内能量平衡中起到重要作用。与正常组织相比, 瘦素受体在许多肿瘤组织中均有较高的表达^[9], 在肥胖相关肿瘤的研究中, 大量体外实验数据显示, 瘦素具有潜在的抗凋亡、促血管生成、和促进肿瘤转移等作用。近年来, Park J 等^[10]运用基因操纵技术证实, LEPR 可以通过激活下游 PI3K、ERK1/2、JNK2 等通路促进肿瘤的转移, 改变肿瘤代谢环境。Cao L 等^[11]证实良好的生存环境通过 β -肾上腺素信号刺激下丘脑衍生嗜神经因子, 减少脂肪细胞中的瘦素分泌量, 进而抑制肿瘤的生长。说明脑-脂肪组织轴可通过瘦素调节肿瘤的发生发展。同一脂肪组织中, 脂联素分泌水平下调, 瘦素反而上调, 尽管对于两者之间在体内的相互作用有诸多猜测, 然而这两种因子是如何通过调节胰岛素、糖脂代谢影响体内动态平衡还有待进一步研究。

2 激素类因子与肿瘤

雌激素和胰岛素等激素和脂肪因子介导信号间的相互作用被认为是治疗脂肪相关激素敏感类肿瘤的主要靶点。肥胖患者经常会出现胰岛素水平增高的现象, Pollak M 等^[12]证实高胰岛素血症可通过干预胰岛素-胰岛素样生长因子-I 轴以及体内脂肪因子和性激素水平变化影响细胞增殖、存活以及血管生成。胰岛素样生长因子-I 对肿瘤细胞的增殖作用, 使得胰岛素-胰岛素样生长因子-I 轴成为新兴的治疗靶点。Renehan AG 等^[13]发现高胰岛素血症可通过增强胰岛素样生长因子-I 与胰岛素生长因子结合蛋白的亲来抑制胰岛素样生长因子-I 的下游通路。流行病学研究表明, 结肠癌、食道癌、乳腺癌等癌症的发病与绝经有很大关联^[14], 因为性激素水平易受到体重增长的影响, 因此起源于此类组织的肿瘤更容易受到肥胖的影响。更年期后, 间质脂肪细胞由于高度表达芳香化酶而成为雌激素的主要来源, 进而可以直接影响雌激素依赖型的乳腺癌的恶化^[15]。因此激素类因子与脂肪因子介导的信号途径之间的相互作用可作为脂肪相关的激素敏感肿瘤的重要靶点。

3 慢性炎症反应因子与肿瘤

脂肪细胞代谢紊乱被认为是一种慢性炎症反应性疾病, 研究表明, 肥胖患者内脏脂肪组织可明显提高促炎性因子 CCL2, MIF1 (HERPUD1), IL-6, TNF 等的分泌水平^[16]。此外, 局部炎性浸润的脂肪细胞也可产生大量的急性期反应蛋白加速脂肪相关代谢紊乱。与产生功能性障碍的脂肪组织相似, 肿瘤组织也处于多种炎性细胞的浸润之中, 在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞以及脂肪细胞均处于炎性浸润中, 低氧高压极易导致脂肪细胞产生功能性障碍, 导致促炎性因子分泌水平失调, 进而激活 PI3K/AKT、MAPK、STAT3、mTOR 等肿瘤相关信号通路, 加速肿瘤的发展及恶化^[17]。流行病学研究证实, 慢性炎症分子分泌

失调可诱发结肠癌、肝癌、甲状腺癌、前列腺癌等多种类型恶性肿瘤^[18]。

4 脂质代谢产物与肿瘤

肥胖患者脂肪细胞处于胰岛素抵抗状态下时, 导致 FFA、甘油二酯、酰胺类等脂质代谢产物合成率增加。血液中 FFA 水平的提高进一步增强胰岛素抵抗能力, Holland WL 等^[19]证实胰岛素抵抗能力的增强是由饱和脂肪酸诱导的神经酰胺的合成介导。而甘油二酯和酰胺类可作为 PI3K、NF- κ B 等信号通路中的第二信使分子促进肿瘤的增殖与生长。FFA 以及其他代谢产物诱导的肿瘤进展是通过 β -氧化生成活性氧的刺激还是关键代谢产物作为信号的活化作用还有待进一步确证。然而 Nomura DK 等^[20]发现外源性脂质可促进肿瘤的恶化, 为脂质代谢产物作为信号分子提供了新的佐证。

5 结语

综上所述, 脂肪细胞的功能障碍导致的多种生物因子水平分泌变化, 大大影响了肿瘤的发生、发展。肿瘤细胞与脂肪细胞间的相互信号转导和分子机制进行了深入探讨, 将为我们研究脂肪代谢与肿瘤之间的关系提供理论依据, 为肿瘤的诊断和治疗提供新的途径。

参考文献(References)

- [1] Bluher M, et al. Adipose tissue dysfunction in obesity[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009, 117:241-250
- [2] Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences[J]. Obes Rev, 2010, 11:11-18
- [3] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects [J]. Nature, 2003, 423: 762-769
- [4] Hug C, Wang J, Ahmad NS, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101:10308-10313
- [5] Dalamaga M, Migdalis I, Fargnoli JL, et al. Pancreatic cancer expresses adiponectin receptors and is associated with hypoleptinemia and hyperadiponectinemia: a case-control study [J]. Cancer Causes Control, 2009, 20:625-633
- [6] Hebbard LW, Garlatti M, Young LJ, et al. T-cadherin supports angiogenesis and adiponectin association with the vasculature in a mouse mammary tumor model[J]. Cancer Res, 2008, 68:1407-1416
- [7] Rubenstein JH, Kao JY, Madanick RD, et al. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus [J]. Gut, 2009, 58: 1583-1589
- [8] Landskroner-Eiger S, Qian B, Muise ES, et al. Proangiogenic contribution of adiponectin toward mammary tumor growth in vivo [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15:3265-3276
- [9] Howard JM, Pidgeon GP, Reynolds JV, et al. Leptin and gastro-intestinal malignancies[J]. Obes Rev, 2010, 11:863-874
- [10] Park J, Kusminski CM, Chua SC, et al. Leptin receptor signaling supports cancer cell metabolism through suppression of mitochondrial respiration in vivo[J]. Am J Pathol, 2010, 177:3133-3144
- [11] Cao L, Liu X, Lin EJ, et al. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhi-

- bition[J]. Cell, 2010, 142:52-64
- [12] Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8:915-928
- [13] Renehan AG, Frytystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis [J]. Trends Endocrinol Metab, 2006, 17:328-336
- [14] Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study[J]. BMJ, 2007, 335:1134
- [15] Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis[J]. Endocr Rev, 1994, 15:342-355
- [16] Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue[J]. J Clin Invest, 2003, 112:1785-1788
- [17] Candace A. Gilbert, Joyce M. Slingerland. Cytokines, Obesity, and Cancer: New Insights on Mechanisms Linking Obesity to Cancer Risk and Progression[J]. Annu. Rev. Med, 2013, 64:45-57
- [18] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. Nature, 2008, 454:436-444
- [19] Holland WL, Bikman BT, Wang LP, et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice [J]. J Clin Invest, 2011, 121:1858-1870
- [20] Nomura DK, Long JZ, Niessen S, et al. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis[J]. Cell, 2010, 140:49-61

(上接第 2172 页)

- [15] Bredenbruch F., Geffers R., Nimtz M., et al. The *Pseudomonas aeruginosa* quinolone signal (PQS) has an iron-chelating activity [J]. Environ Microbiol, 2006, 8(8):1318-1329
- [16] Toyofuku M., Nomura N., Kuno E., et al. Influence of the *Pseudomonas* quinolone signal on denitrification in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Bacteriol, 2008, 190(24): 7947-7956
- [17] Toyofuku M., Nakajima-Kambe T., Uchiyama H., et al. The effect of a cell-to-cell communication molecule, *Pseudomonas* quinolone signal (PQS), produced by *P. aeruginosa* on other bacterial species [J]. Microbes Environ, 2010, 25(1): 1-7
- [18] Dietrich L.E., Price-Whelan A., Petersen A., et al. The phenazine pyocyanin is a terminal signalling factor in the quorum sensing network of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Mol Microbiol, 2006, 61 (5): 1308-1321
- [19] Singh G., Wu B., Baek M.S., et al. Secretion of *Pseudomonas aeruginosa* type III cytotoxins is dependent on *Pseudomonas* quinolone signal concentration [J]. Microb Pathog, 2010, 49(4): 196-203
- [20] Allesen-Holm M., Barken K.B., Yang L., et al. A characterization of DNA release in *Pseudomonas aeruginosa* cultures and biofilms [J]. Mol Microbiol, 2006, 59(4): 1114-1128
- [21] Hooi D.S., Bycroft B.W., Chhabra S.R., et al. Differential immune modulatory activity of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal molecules [J]. Infect Immun, 2004, 72(11): 6463-6470
- [22] Calfee M.W., Shelton J.G., McCubrey J.A., et al. Solubility and bioactivity of the *Pseudomonas* quinolone signal are increased by a *Pseudomonas aeruginosa*-produced surfactant [J]. Infect Immun, 2005, 73 (2): 878-882
- [23] Skindersoe M.E., Zeuthen L.H., Brix S., et al. *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal molecules interfere with dendritic cell-induced T-cell proliferation [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2009, 55(3): 335-345
- [24] Legendre C., Reen F.J., Mooij M.J., et al. *Pseudomonas aeruginosa* Alkyl quinolones repress hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) signaling through HIF-1 α degradation [J]. Infect Immun, 2012, 80 (11): 3985-3992
- [25] Tashiro Y., Ichikawa S., Nakajima-Kambe T., et al. Bicyclic compounds repress membrane vesicle production and *Pseudomonas* quinolone signal synthesis in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. FEMS Microbiol Lett, 2009, 304(2): 123-130
- [26] Lesic B, Le'pine F, De'ziel E, et al. Inhibitors of pathogen intercellular signals as selective anti-infective compounds [J]. PLoS Pathog, 2007, 3(9): e126
- [27] Kalia V.C.. Quorum sensing inhibitors: An overview [J]. Biotechnol Adv, 2012, 1873-1899
- [28] Zhou L., Reen F.J., O'Gara F., et al. Analysis of *Pseudomonas* quinolone signal and other bacterial signalling molecules using capillaries coated with highly charged polyelectrolyte monolayers and boron doped diamond electrode [J]. J Chromatogr A, 2012, 1251: 169-175