

# 非酒精性脂肪性肝病与肝外恶性肿瘤的相关性研究进展

叶俊钊, 廖献花, 吴艳琴, 钟碧慧 (中山大学附属第一医院 消化内科, 广州 510080)

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指以肝实质细胞脂肪变性为病理特征, 与代谢综合征密切相关, 并排除其他肝病的一组临床综合征, 病理类型包括单纯性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL)、脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、NASH相关肝硬化及肝癌。在西方发达国家, NAFLD为慢性肝病的首要病因, 成人患病率高达20%~30%<sup>[1,2]</sup>。近年随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变, 我国部分发达地区NAFLD患病率达26%, 且发病率呈现持续上升趋势<sup>[3,4]</sup>。既往临床对NAFLD远期危害的研究多集中在NAFLD并发的心脑血管疾病和肝脏相关性疾病 (肝硬化及肝癌), 但对其死因的分析发现, 肝外恶性肿瘤仅次于心脑血管疾病, 位居第二, 且高于肝脏相关性疾病<sup>[3,5]</sup>。这些肝外恶性肿瘤中以胃癌、结直肠癌、前列腺癌和胰腺癌最为常见<sup>[6,7]</sup>, 其发生与NAFLD关系密切。但国内目前未见有关两者关系的全面报道, 为进一步探讨NAFLD与肝外恶性肿瘤之间的关系和研究进展, 本文就此作一综述。

## 1 NAFLD与肝外恶性肿瘤关系的研究报道

国内外至今已发表的NAFLD与肝外恶性肿瘤关系的流行病学报道共有9篇, 其中前瞻性研究3篇, 横断面研究2篇, 回顾性研究3篇。涉及的肿瘤包括结直肠癌 (6篇)、胃癌 (1篇)、胰腺癌 (2篇)、乳腺癌 (1篇)、前列腺癌 (1篇) 和卵巢癌 (1篇)。患病率以消化系统肿瘤最高, 其后依次为泌尿系统肿瘤和生殖系统肿瘤。依据患病率由高到低观察各系统肿瘤的分布表现为: 消化系统以结直肠癌最常见, 其次分别为胃癌、胰腺癌; 泌尿系统以前列腺癌最常见; 生殖系统以乳腺癌最常见、卵巢癌次之。其中已有证据支持NAFLD与结肠癌、前列腺癌和卵巢癌相关<sup>[7-10]</sup>。

**1.1 结直肠癌** 迄今为止, NAFLD与结直肠癌的报道共有6篇, 分别来自我国香港、韩国、奥地利、美国和日本。其中有3篇为横断面研究, 2篇为回顾性研究, 1篇为前瞻性研究。横断面研究结果显示NAFLD患者中结直肠腺瘤 (结直肠癌最重要的癌前病变) 患病率为30%~35%, 明显高于普通人群的21.5%<sup>[8,9]</sup>。一项韩国女性的回顾性队列研究显示NAFLD的结直肠癌发病率为每年233.6/100 000人, 相比

对照组发病率 (每年27/100 000人) 明显升高, 发病风险增加3.08倍<sup>[11]</sup>。另一项美国的前瞻性临床观察对420例NAFLD患者随访7.6年后显示恶性肿瘤是NAFLD首位死因 (共53例, 占死亡人数28%), 其中5例死于结直肠癌, 病死率在恶性肿瘤中位居第一, 然而由于该研究未与普通人群中的结直肠癌发病率相比较, 因此未能得出NAFLD与结直肠癌发病的关系<sup>[6]</sup>。对患病率进一步校正年龄、性别、体重、糖耐量异常这些混杂因素后, NAFLD仍然是结直肠癌的独立危险因素<sup>[9]</sup>, 且NAFLD的严重程度与肿瘤患病风险呈正相关<sup>[8]</sup>。分析NAFLD的病理类型与结直肠肿瘤关系得出, NASH患者的结直肠癌的患病率较NAFL组明显上升 (34.7% vs 12.8%), 而NAFL患者的结直肠癌发病率与健康组对比并无差异, 并在校正高血脂、高血糖等混杂的代谢因素后, NASH仍然是结直肠癌的独立危险因素<sup>[8]</sup>。研究结果还提示, 与普通人群相比, 患结直肠肿瘤的NAFLD患者相对更年轻, 40~50岁年龄段的NAFLD患者结直肠肿瘤患病率高于非NAFLD患者, 大于50岁年龄段两者的患病率比较则无差异<sup>[8]</sup>。分析NAFLD患者的结直肠息肉病理显示管状腺瘤和癌的比例高于普通人群, 提示NAFLD可能诱发肠息肉从而增加结直肠癌发病风险<sup>[8,9]</sup>。分析人种及性别与肿瘤好发部位的关系则存在不同结果, 一项奥地利的横断面研究报道男性NAFLD患者的肿瘤好发于直肠, 女性好发于左半结肠。而另一项来自香港的横断面研究报道NAFLD患者结直肠肿瘤好发于右半结肠, 与性别无关。代谢综合征因素中, 结肠息肉数量与是否患NAFLD呈正相关, 与体重指数 (body mass index, BMI) 和糖耐量异常临界相关, 未发现与腰围 (男性> 102 cm, 女性> 88 cm)、空腹血糖受损、血脂异常或高血压相关<sup>[9]</sup>。在经肠镜检查初筛未发现肠息肉的人群中, NAFLD是再次行肠镜检查发现肠息肉的独立危险因素 (OR = 1.45, 95%CI 1.07~1.98), 并且当NAFLD合并代谢综合征时风险更高<sup>[12]</sup>。综上所述, NAFLD是结直肠癌不可忽视的危险因素, 因此临床有必要把40岁以上的NAFLD患者作为结直肠癌的高危人群之一, 高度警惕并筛查肿瘤的发生, 且结肠镜检查时要尤为注意检查右半结肠, 以免遗漏病变, 以达到早期诊断及早期治疗。

**1.2 胃癌** 一项日本的回顾性队列研究分析了NAFLD与胃癌的关系, 结果并未发现NAFLD可以增加胃癌发病率。该研

究对1600名60岁以上的NAFLD患者进行平均8.2年的随访,其胃癌年发病率为2.66/1000人,尽管发现胃癌的发生率居恶性肿瘤首位(20.4%),但与日本相同年龄段人群的胃癌发病率[每年(2.48~6.97)/1000人]比较无差异<sup>[7,13]</sup>。由于笔者查询的报道仅限1篇,并且该研究采用的总人口对照可比性较差,因此极有必要继续开展更全面的研究。

**1.3 胰腺癌** 目前有2项针对NAFLD与胰腺癌关系的前瞻性研究,但均未能得出明确结论。其中一项研究对420例NAFLD患者进行长达20年的随访后发现,有3例患者死于胰腺癌,病死率为0.71%,占死于恶性肿瘤人数的20%<sup>[6]</sup>。另一项研究则对132例NAFLD患者进行8年的随访后发现,有1例患者死于胰腺癌,病死率为0.76%<sup>[14]</sup>,以上两项研究均缺乏与普通人群胰腺癌病死率的比较,因此尚不清楚NAFLD患者中的胰腺癌病死率是否较普通人群增加,因此,NAFLD与胰腺癌的关系有待进一步阐明。

**1.4 乳腺癌与卵巢癌** 直接研究NAFLD与原发性乳腺癌关系的报道仅有1篇病例对照分析<sup>[15]</sup>,其余6篇均集中于他莫昔芬(雌激素受体拮抗剂)在治疗乳腺癌过程中对NAFLD发生和发展的影响<sup>[10,16]</sup>。2007年土耳其学者对NAFLD与乳腺癌的关系进行病例对照研究,共入选了4组病例,分别为新诊断的且未经治疗的乳腺癌组(40例)、经系统治疗的乳腺癌组(45例)、卵巢癌组(40例)和健康女性对照组(40例),结果发现未经治疗乳腺癌组NAFLD患病率为63%,与健康女性对照组(48%)和经系统治疗组(72%)相比,三者间差异均无统计学意义。与健康女性组及卵巢癌对照组相比较,两组乳腺癌患者中到重度的肝细胞脂肪变更多见,得出NAFLD可能与乳腺癌有关<sup>[15]</sup>。而有关乳腺癌化疗过程中NAFLD发病的研究报道显示,接受他莫昔芬治疗后NAFLD发生率为40%~52%,与对照组相比,体重正常亚组的发病风险并无增加,而肥胖亚组的发病风险增加2倍,提示使用他莫昔芬是肥胖乳腺癌患者发生NAFLD的重要因素。值得注意的是,在他莫昔芬治疗3个月后即可发生NAFLD,而对于已经出现NAFLD的患者,即使停用他莫昔芬,肝脏的脂肪浸润仍可持续4年甚至更长时间<sup>[10,16]</sup>。目前乳腺癌化疗中脂肪肝的发生已经引起广泛的关注,但对于NAFLD与乳腺癌发生的关系的研究仍处于起步阶段,尚需更加深入的探讨。

上述土耳其学者<sup>[15]</sup>的研究亦涉及了NAFLD与卵巢癌关系的研究,该研究结果显示卵巢癌组的NAFLD患病率为77%,高于健康女性对照组的48%( $P = 0.045$ ),提示NAFLD可能是卵巢癌的危险因素。进一步比较两组中超声诊断为重度脂肪肝患者的比例,结果未发现统计学差异。有关NAFLD与卵巢癌的病例对照研究只能研究两者的关联,不能确定两者间的时间关系,而且研究尚少,需前瞻性研究进一步探讨其可能的先后顺序,但目前未见相关的前瞻性研究报道。

**1.5 前列腺癌** 2012年的一项研究回顾性研究分析了NAFLD与前列腺癌的关系<sup>[7]</sup>,其对NAFLD组与CHC对照组各1600例患者进行平均8.2年时间的随访发现,NAFLD组有21例

患者发生了前列腺癌,占有恶性肿瘤的12.6%,年发病率1.64/1000人,CHC对照组有14例患者发生了前列腺癌,占有恶性肿瘤的3.5%,年发病率1.10/1000人。NAFLD组的前列腺癌患病率和发病率均高于丙型肝炎组,但差异无统计学意义。然而,该研究中NAFLD患者前列腺癌的发病率高于历史同期其他研究中普通人群前列腺癌的发病率。这可能是由于该研究未考虑NAFLD的病理类型对前列腺癌发病的影响,纳入研究的NAFLD患者中NASH的比例偏低有关。初步表明NAFLD可能增加前列腺癌的发病率。

## 2 NAFLD导致肝外肿瘤的可能机制

目前就NAFLD与癌症间的关系存在多种假设,临床主要围绕胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、脂肪细胞因子和炎性介质等进行研究。IR和肥胖是NAFLD的主要发病机制,而由此引发的高胰岛素血症、脂肪细胞因子分泌失调及慢性炎症状态可能是联系NAFLD与肝外恶性肿瘤的重要桥梁。

**2.1 胰岛素抵抗** IR是指胰岛素的靶组织、靶器官对一定量的胰岛素不能产生正常的生理反应。IR是肝脏脂肪沉积的中心环节,NAFLD病情进展与IR程度的加重密切相关。IR存在时,机体组织对胰岛素敏感性降低,导致正常水平的胰岛素不足以维持机体糖脂、蛋白代谢平衡,表现为脂肪动员和分解增加,大量游离脂肪酸通过循环进入肝脏,加重肝细胞损伤<sup>[17]</sup>。IR不仅引起代谢异常,而且通过多种机制调控肿瘤的发生发展。IR可刺激胰岛β细胞超量分泌胰岛素,产生高胰岛素血症。胰岛素亦是一种生长因子,通过与胰岛素受体结合,激活磷酸肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和丝裂原激活蛋白酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)两条重要通路,上调细胞周期素D1(cyclin-D1)-原癌基因E2F、Elk-1的表达<sup>[18]</sup>,从而促进细胞增殖,在肿瘤的生长过程中起重要作用。研究发现,肿瘤细胞存在胰岛素受体的过度表达。在IR下,高水平的胰岛素结合过度表达的受体,促进了胰岛素介导的肿瘤细胞增殖、分裂<sup>[19]</sup>。

IR的另一个效应是胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factors, IGF)的促癌作用增强。IGF分为IGF-1和IGF-2,IGF-1并非细胞生长必需,但同样具有活化PI3K/Akt和MAPK/RAS通路,促进细胞增殖,调节细胞分化的功能<sup>[20]</sup>;IGF-2在肿瘤细胞过表达,除了能与胰岛素受体结合发挥增殖效应外,还与肿瘤细胞的转移有关<sup>[21]</sup>。另外,IGF-1受体与胰岛素受体同源性高达60%,致使胰岛素、IGF-1、胰岛素受体和IGF-1受体之间可以交叉配对结合,从而放大大致癌信号的传导效应<sup>[20]</sup>。正常情况下,血浆中绝大部分IGF与肝脏胰岛素结合蛋白3(Insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP3)结合,只有游离IGF才能发挥生物学效应。因此,高胰岛素血症可能通过抑制IGFBP3的合成,增加血清中游离IGF的浓度,从而促进肿瘤的产生和增殖<sup>[22]</sup>,Meta分析结果表明血浆中IGF-1的升高与多种恶性肿瘤发生正相关,高水平的IGFBP-3与恶性肿瘤发生负相关<sup>[23]</sup>。即使小幅度的IGF水平上升也可以显著增加肿瘤发生的风险<sup>[23,24]</sup>。

IR还可以影响循环中雄、雌激素的水平。高水平的胰岛素能促进雄激素的产生,同时减少雌激素的合成。雄激素能促进细胞蛋白质合成和DNA损伤的修复,是绝大部分前列腺癌生长和增殖不可或缺的刺激信号。而雄激素相关的信号通路一直是前列腺癌靶向治疗的关键靶点<sup>[25,26]</sup>。目前认为,IR伴随的高胰岛素血症广泛影响雄激素合成的各个阶段,如直接促进卵巢颗粒细胞和卵泡膜细胞产生睾酮、刺激垂体释放黄体生成素(luteinizing hormone, LH)及促皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)间接增加雄激素合成、增强卵巢和肾上腺对LH和ACTH反应性;抑制性激素合成蛋白的合成<sup>[27]</sup>和减弱雄激素转化成雌激素的能力<sup>[28]</sup>,增加血清中的雄激素水平,最终加速肿瘤的发展。应该指出的是,尽管雌激素水平下降不利于雌激素受体阳性的乳腺癌生长,但是肿瘤细胞普遍存在自身的胰岛素受体和IGF受体过表达,从而代偿活化与雌激素信号共同的下游通路,继续维持增殖能力<sup>[29]</sup>。以上的流行病学调查和实验性研究均表明IR在肿瘤的发生和发展中具有举足轻重的作用。

**2.2 脂肪细胞因子** 脂肪细胞因子是由脂肪组织分泌的细胞因子,主要包括瘦素和脂联素。正常情况下,脂肪因子广泛作用于中枢神经系统、免疫系统、肝脏及肌肉等,调节机体的摄食行为和能量代谢,对机体正常的脂肪容量维持非常重要。脂肪因子之间的平衡失控与肥胖和NAFLD的发病密切相关。有研究显示脂肪细胞因子的分泌失调同样参与了肿瘤的发生发展<sup>[30]</sup>

**2.2.1 瘦素** 瘦素是与肥胖关系最为直接的激素,主要通过刺激下丘脑释放产生厌食感觉的神经肽引起食欲下降,同时激活脂肪细胞分解代谢,从而减少脂肪沉积。高水平的瘦素与受体结合,通过活化JAK/STAT通路,不仅上调一系列有利肿瘤存活的分子表达,如凋亡抑制蛋白Bcl-X<sup>[31]</sup>和原癌基因Her2<sup>[32]</sup>,还能改变肿瘤的微环境<sup>[33]</sup>,使肿瘤更具有侵袭性。因此,瘦素与肿瘤密切相关。研究显示,NAFLD的严重程度与血浆瘦素浓度呈正相关<sup>[30]</sup>。所以,NAFLD患者体内高水平的瘦素增加其患肿瘤的危险性。

**2.2.2 脂联素** 脂联素是脂肪组织分泌的另一种激素,在脂肪组织中含量最为丰富,其能促进骨骼肌脂肪酸氧化、减少肝脏极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein, VLDL)合成,改善IR,并且在抗感染方面具有重要作用。脂联素与恶性肿瘤发生率呈明显负相关<sup>[34]</sup>,但其抑癌作用机制目前尚不完全明确,可能与以下机制相关:①能抑制细胞内氧化应激,减少DNA损伤<sup>[35]</sup>;②激活AMPK抑制mTOR通路发挥抗肿瘤效应<sup>[36]</sup>。NAFLD常伴随脂联素水平下降,与病情的严重程度负相关<sup>[30]</sup>。研究发现脂联素能增加多种肿瘤的发病风险,如结直肠癌、子宫内膜癌、乳腺癌以及血液系统肿瘤<sup>[34]</sup>。

**2.2.3 炎性介质** NAFLD患者常伴有IR和体内组织的慢性炎性反应,导致脂肪细胞分泌炎性因子增多,其中与肿瘤的产生有密切关系的炎性因子主要有白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6(interleukin-6, IL-6)。IL-1与分布广泛的受体结合后活化核转录因子NF-κB,上调Bcl-

XL、X-IAP、c-IAP1/2、IEX等抗凋亡基因表达,同时上调其他参与肿瘤血管生成的基因,如低氧诱导因子-1(HIF-1)、诱导型氮氧化物合酶(iNOS)和环加氧酶-2(COX-2)相关基因,进一步有利于肿瘤形成<sup>[37]</sup>。IL-6能通过JAK-STAT3通路和上调IGF及其受体增强肿瘤侵袭能力<sup>[38]</sup>,并弱化CD4<sup>+</sup> T细胞对肿瘤细胞的免疫监视<sup>[39]</sup>,而且IL-6作用于肿瘤细胞后能使肿瘤细胞自分泌IL-6,持续放大IL-6的生物学效应,从而参与肿瘤的发生。

综上所述,NAFLD是近年来慢性肝病研究中最活跃的领域之一,肝外恶性肿瘤作为NAFLD患者的第二位死因,其与NAFLD之间的联系逐渐受到临床重视。目前的研究表明NAFLD主要与结肠癌、前列腺癌和卵巢癌的发生密切相关,提示临床医生应重视NAFLD患者以上肿瘤的发生。需要特别指出的是,目前国内外对NAFLD与肿瘤关系的研究还比较少,并且NAFLD与其他肿瘤之间的关联很可能被随访年限不足和过早死于动脉粥样硬化性心脏病等因素所掩盖。因此需要更多大规模长时间的前瞻性研究和动物实验来进一步确定NAFLD与所有恶性肿瘤的相关性。对于NAFLD可能诱发肿瘤的机制,虽然围绕IR、脂肪细胞因子和炎性介质的研究取得一定进展,但是三者之间形成的复杂网络增加了研究的难度。因此,对于各种致病因素之间的具体作用机制以及调节因素,目前尚未清晰,有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9:524-530, e60.
- [2] Bellentani, Scaglioni, Marino, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Dig Dis, 2010, 28:155-161.
- [3] 黄春明, 李瑜元, 周永健, 等. 非酒精性脂肪性肝病流行病学4年对照研究[J]. 中华消化杂志, 2010, 30:512-517.
- [4] Liao XH, Cao X, Liu J, et al. Prevalence and features of fatty liver detected by physical examination in Guangzhou[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19:5334-5339.
- [5] Calori G, Lattuada G, Ragogna F, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up[J]. Hepatology, 2011, 54:145-152.
- [6] Adams LA, Lymp JF, St SJ, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study[J]. Gastroenterology, 2005, 129:113-121.
- [7] Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Difference in malignancies of chronic liver disease due to non-alcoholic fatty liver disease or hepatitis C in Japanese elderly patients[J]. Hepatol Res, 2012, 42:264-272.
- [8] Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. Gut, 2011, 60:829-836.
- [9] Stadlmayr A, Aigner E, Steger B, et al. Nonalcoholic fatty liver



- disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia[J]. *J Intern Med*,2011,270:41-49.
- [10] Liu CL, Huang JK, Cheng SP, et al. Fatty liver and transaminase changes with adjuvant tamoxifen therapy[J]. *Anticancer Drugs*,2006, 17:709-713.
  - [11] Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2012,27:91-95.
  - [12] Huang KW, Leu HB, Wang YJ, et al. Patients with nonalcoholic fatty liver disease have higher risk of colorectal adenoma after negative baseline colonoscopy[J]. *Colorectal Dis*,2013,15:830-835.
  - [13] Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2011,41:139-147.
  - [14] Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity[J]. *Gastroenterology*,1999,116:1413-1419.
  - [15] Bilici A, Ozguroglu M, Mihmanli I, et al. A case-control study of non-alcoholic fatty liver disease in breast cancer[J]. *Med Oncol*,2007,24: 367-371.
  - [16] Osman KA, Osman MM, Ahmed MH. Tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis: where are we now and where are we going?[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2007,6:1-4.
  - [17] Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2012,55:1389-1397.
  - [18] Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms[J]. *Exp Diabetes Res*,2012,2012:789174.
  - [19] Law JH, Habibi G, Hu K, et al. Phosphorylated insulin-like growth factor-I/insulin receptor is present in all breast cancer subtypes and is related to poor survival[J]. *Cancer Res*,2008,68:10238-10246.
  - [20] Moore T, Checkley LA, Digiovanni J. Dietary energy balance modulation of epithelial carcinogenesis: a role for IGF-I receptor signaling and crosstalk[J]. *Ann NY Acad Sci*,2011,1229:7-17.
  - [21] Wang Y, Hua S, Tian W, et al. Mitogenic and anti-apoptotic effects of insulin in endometrial cancer are phosphatidylinositol 3-kinase/Akt dependent[J]. *Gynecologic Oncology*,2012,125:734-741.
  - [22] Mochizuki T, Sakai K, Iwashita M. Effects of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 (IGFBP-3) on endometrial cancer (HHUA) cell apoptosis and EGF stimulated cell proliferation in vitro[J]. *Growth Horm IGF Res*,2006,16:202-210.
  - [23] Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, et al. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2011,7:11-24.
  - [24] Price AJ, Allen NE, Appleby PN, et al. Insulin-like growth factor- I concentration and risk of prostate cancer: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2012,21:1531-1541.
  - [25] Mostaghel EA, Nelson PS, Lange P, et al. Targeted androgen pathway suppression in localized prostate cancer: a pilot study[J]. *J Clin Oncol*, 2014,3:229-237.
  - [26] Polkinghorn WR, Parker JS, Lee MX, et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers[J]. *Cancer Discov*, 2013,3:1245-1253.
  - [27] Suba Z. Interplay between insulin resistance and estrogen deficiency as coactivators in carcinogenesis[J]. *Pathol Oncol Res*,2012,18:123-133.
  - [28] Casa AJ, Potter AS, Malik S, et al. Estrogen and insulin-like growth factor- I (IGF- I ) independently down-regulate critical repressors of breast cancer growth[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2012,132:61-73.
  - [29] Fox EM, Kuba MG, Miller TW, et al. Autocrine IGF-I/insulin receptor axis compensates for inhibition of AKT in ER-positive breast cancer cells with resistance to estrogen deprivation[J]. *Breast Cancer Res*, 2013,15:R55.
  - [30] Machado MV, Coutinho J, Carepa F, et al. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2012, 24:1166-1172.
  - [31] Uchiyama T, Takahashi H, Endo H, et al. Role of the long form leptin receptor and of the STAT3 signaling pathway in colorectal cancer progression[J]. *Int J Oncol*,2011,39:935-940.
  - [32] Giordano C, Vizza D, Panza S, et al. Leptin increases HER2 protein levels through a STAT3-mediated up-regulation of Hsp90 in breast cancer cells[J]. *Mol Oncol*,2013,7:379-391.
  - [33] Ando S, Catalano S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2012,8:263-275.
  - [34] Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence[J]. *Endocr Rev*,2012,33:547-594.
  - [35] Lu JP, Hou ZF, Duivenvoorden WC, et al. Adiponectin inhibits oxidative stress in human prostate carcinoma cells[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*,2012,15:28-35.
  - [36] Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway[J]. *Int J Oncol*,2009,34:339-344.
  - [37] Kasza A. IL-1 and EGF regulate expression of genes important in inflammation and cancer[J]. *Cytokine*,2013,62:22-33.
  - [38] Rojas A, Liu G, Coleman I, et al. IL-6 promotes prostate tumorigenesis and progression through autocrine cross-activation of IGF-IR[J]. *Oncogene*,2011,30:2345-2355.
  - [39] Narita Y, Kitamura H, Wakita D, et al. The key role of IL-6-arginase cascade for inducing dendritic cell-dependent CD4 (+) T cell dysfunction in tumor-bearing mice[J]. *J Immunol*,2013,190:812-820.

收稿日期: 2014-05-05