

Visfatin 与消化系统肿瘤的关系研究进展*

孙一帆¹综述,刘春明^{2△}审校

(1. 广西中医药大学第三附属医院检验科, 广西柳州 545001; 2. 柳州市中医院 545001)

关键词: 内脂素; 内脏脂肪素; 消化系统; 肿瘤**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.063 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)16-2388-03

内脏脂肪素, 又称内脂素(Visfatin), 是一种由脂肪细胞分泌的细胞因子, 也称前 B 细胞集落增强因子(PBEF)或烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT), 在脂肪组织中高度表达。Visfatin 是催化烟酰胺生物合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)第一步反应的限速酶, 对细胞生长、凋亡和血管生成具有调节作用, 在 NAD 代谢, 肿瘤发生、发展, 炎症和衰老等方面扮演多种角色。癌细胞分化、增殖和 DNA 修复需要大量的 NAD。因此, Visfatin 被认为是癌症治疗的重要靶点。本文就 Visfatin 在消化系统肿瘤中的表达和作用作一综述, 以了解其最新研究进展。

1 Visfatin 的来源及分布

Visfatin 是 B 细胞分化早期的一种生长因子, 最早发现于淋巴细胞, 广泛分布于骨髓、肝脏、骨骼肌、心肌、肺、肾等器官、组织。内脏脂肪细胞是血浆 Visfatin 的主要来源。人体血浆 Visfatin 浓度与内脏脂肪量呈正相关, 而与皮下脂肪量无关。但是, 此观点未获得共识, 因为部分抗原递呈细胞(APCs), 如巨噬细胞、树状突细胞, 甚至骨骼肌细胞, 都可能是 Visfatin 的来源。

2 Visfatin 在肿瘤中的作用机制

肥胖是多余的脂肪积累所致, 而肥胖是多种肿瘤的高风险因素之一。脂肪组织有着重要的内分泌功能, 可以分泌多种脂肪细胞因子, 如瘦素、脂联素、抵抗素、Visfatin、肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞介素(IL-6)(IL-6)等。这些细胞因子在肿瘤发生、发展中扮演了重要角色^[1]。炎症在肿瘤发展的不同阶段都具有决定性的作用^[2]。Visfatin 是一种促炎症因子, 多种炎症疾病, 如类风湿性关节炎、炎症性肠炎、败血症、宫内感染等, 可引起血浆 Visfatin 水平和组织中 Visfatin mRNA 表达明显增高^[3]。有研究证明, 用 Visfatin 抑制剂抑制其表达后, 体内炎症水平下调, 表现为典型的炎症细胞, 即中性粒细胞水平降低^[4]。体外实验发现, Visfatin 能够协同 IL-7、集落刺激因子(CSF)刺激前 B 细胞(pre-B 细胞)集落形成, 也可诱导单核细胞生成共刺激分子, 如 CD80、CD40、IL-1B、IL-6, 促进 T 细胞的活化; 用肿瘤坏死因子(TNF)超家族成员 TALL-1 处理 B 淋巴细胞或淋巴瘤细胞, 也可诱导 Visfatin 的表达^[5]。这些研究表明 Visfatin 可反映体内炎症状态。此外, Visfatin 还与能量代谢有关。有研究显示, Visfatin 与糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗有关, 而能量代谢紊乱与肿瘤发生、发展密切相关^[6]。

3 Visfatin 与胃肠道肿瘤

3.1 Visfatin 与结直肠癌(CRC) CRC 风险因素较多, 肥胖是其中之一。Visfatin 作为一种重要的脂肪细胞因子, 在 CRC 患者血清中的水平明显增高, 对 CRC 的诊断灵敏度和特异度

均在 70% 左右; Visfatin 水平上升与 CRC 发病风险相关, 与疾病恶化程度和肿瘤分期也有关^[7]。还有研究发现, 经过化疗后, CRC 患者血清 Visfatin 水平明显降低^[8]。因此, Visfatin 是 CRC 诊断和疗效监测的良好标志物。CRC 患者体内 Visfatin 水平升高可能与 CRC 转移、低氧及贫血有关^[9]。体外实验显示, 结肠癌细胞株 HCT-116 分泌和内源性表达 Visfatin, 而且 Visfatin 通过影响 HCT-116 细胞株的活性氧水平和抗氧化能力, 降低细胞活力, 促进其凋亡^[10]。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)与 CRC 进展相关, 而 Visfatin 能通过 β 1-整合素信号通路, 激活核转录因子 κ B(NF- κ B)和转录激活因子 AP-1, 诱导 SDF-1 的表达^[11]。

3.2 Visfatin 与胃癌 胃癌细胞株 AGS 可内源性表达 Visfatin^[12]。动物体内实验发现, 食源性肥胖可促进胃癌组织的生长, 其机制可能是通过脂肪组织的内分泌功能, 上调 Visfatin、sirt1 和 c-myc 基因表达, 从而促进胃癌细胞的转移和扩散^[13-14]。胃癌组织 Visfatin 蛋白水平明显高于正常胃组织, 并与血管内皮生长因子 A(VEGF-A)水平呈正相关, 也说明 Visfatin 在胃癌发生、发展和转移中扮演了重要角色^[15]。Visfatin 的这些作用, 可被 Visfatin 抑制剂 FK866 所抑制, 并伴随 VEGF、基质金属蛋白酶(MMP)2(MMP2)、MMP9 和 NF- κ B 表达下降^[16]。胃癌患者血浆 Visfatin 水平明显高于健康者, 且与肿瘤大小、侵袭范围、转移程度、腹膜转移相关; 多元回归分析则表明, 血浆 Visfatin 水平升高是胃癌患者死亡的独立风险因素之一^[17]。

3.3 Visfatin 与肝癌 Visfatin 介导的 NAD 补救合成途径在肝细胞能量平衡中发挥着重要作用, 抑制其活性后, 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路可被激活, 而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路被抑制, AMPK 和 mTOR 通路的异常表达促进了肝癌的发生, 而在正常肝细胞中并未发现这种现象^[18]。肝癌细胞株 Huh-7 经氧化处理后, Visfatin 表达水平下降, 细胞活性和生长均被抑制, 其机制可能是氧化应激导致 Visfatin 介导的 NF- κ B 表达活性下降^[19]。由此可见, Visfatin 代谢失衡与肝癌的发生、发展密切相关。此外, Visfatin 能和炎症因子, 如 IL-6 和 TNF- α 相互调节, 所介导的慢性炎症可诱导形成有利于肝细胞癌发生、发展的微环境^[20]。此外, 肝细胞癌患者血清 Visfatin 水平与肿瘤分期和转移相关, 进一步研究表明, Visfatin 能刺激肝癌细胞株 HepG2、Hep3B、HuH7 的增殖, 可磷酸化 HepG2 细胞中的细胞外调节蛋白激酶(ERK)、蛋白激酶 B(即 Akt)和糖原合成酶激酶-3(GSK-3 β)蛋白^[21]。然而, 1 项巢式病例对照研究并未发现血浆 Visfatin 水平与肝癌

* 基金项目: 广西壮族自治区柳州市科学研究与技术开发计划课题项目(2015J030506); 广西中医药大学自然科学研究项目(YB14030)。

△ 通讯作者, E-mail: zyyliuchunming@126.com。

发病风险相关^[22]。因此,Visfatin 在肝癌中的作用有待进一步研究。

3.4 Visfatin 与胰腺癌 T 淋巴细胞分泌的干扰素 γ (IFN- γ) 能诱导炎症和细胞凋亡,破坏正常的胰腺 β -细胞功能,Visfatin 可通过拮抗 IFN- γ 的这种功能,从而保护胰岛细胞^[23]。已有研究表明,胰腺癌患者血清 Visfatin 水平与健康者并无明显差别,与肿瘤定位和转移也无相关性^[24]。IL-1 与胰腺癌化疗抵抗相关,胰腺癌细胞经 IL-1 刺激后,发现了 11 种有差异表达蛋白,其中 Visfatin 表达差异最为显著,因此 Visfatin 可能与胰腺癌化疗抵抗也有一定的关系^[25]。然而,目前并未有证据表明给予 Visfatin 抑制剂可以改善胰腺癌患者的预后。

4 小 结

综上所述,Visfatin 作为一种重要的脂肪细胞因子,在消化道肿瘤患者中呈现不同程度的表达上调,可能是消化道肿瘤诊断和疗效监测的良好标志物。但目前对 Visfatin 导致的能量代谢紊乱在消化道肿瘤中的作用机制研究较少,有待进一步研究。深入了解 Visfatin 在肿瘤患者机体能量稳态和糖、脂代谢平衡中的作用,能够为纠正肿瘤患者的代谢紊乱提供新方法和新思路。

参考文献

- [1] Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(8): 886-895.
- [2] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899.
- [3] Garcia-Bermudez M, Gonzalez-Juanatey C, Rodriguez-Rodriguez L, et al. Lack of association of NAMPT rs9770242 and rs59744560 polymorphisms with disease susceptibility and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exper Rheumatol, 2011, 29(4): 681-688.
- [4] Montecucco F, Cea M, Cagnetta A, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase as a target in inflammation-related disorders[J]. Curr Topi Med Chem, 2013, 13(23): 2930-2938.
- [5] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties[J]. J Immunol, 2007, 178(17): 1748-1758.
- [6] Chen L, Liu W, Lai S, et al. Insulin resistance, serum visfatin, and adiponectin levels are associated with metabolic disorders in chronic hepatitis C virus-infected patients[J]. Euro J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(8): 935-941.
- [7] Chen M, Wang Y, Li Y, et al. Association of plasma visfatin with risk of colorectal cancer: an observational study of Chinese patients[J]. Asia-Pacific J Clin Oncol, 2016, 12(1): 65-74.
- [8] Somian G, Switochowska E, Malinowska-Borowska J, et al. Association between chemotherapy and plasma adipokines in patients with colorectal cancer[J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(5): 902-907.
- [9] Neubauer K, Misa IB, Diakowska D, et al. Nampt/PBEF/visfatin upregulation in colorectal tumors, mirrored in normal tissue and whole blood of colorectal cancer patients, is associated with metastasis, hypoxia, IL1 β , and a-

- nemia[J/OL]. Bio Med Res Internat, 2015-05-13 [2016-04-07], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444566/>.
- [10] Buldak RJ, Gowarzewski M, Buldak L, et al. Viability and oxidative response of human colorectal HCT-116 cancer cells treated with visfatin/eNampt in vitro[J]. J Physiol Pharmacol, 2015, 66(4): 557-566.
- [11] Huang WS, Chen CN, Sze CI, et al. Visfatin induces stromal cell-derived factor-1 expression by β 1 integrin signaling in colorectal cancer cells[J]. J Cellular Physiol, 2013, 228(5): 1017-1024.
- [12] Gorgian Mohammadi M, Hedayati M, Zarghami N, et al. Adipocyte derived hormones gene expression, resistin and visfatin, in AGS gastric cancer cell line[J]. Iran J Cancer Prev, 2013, 6(3): 165-169.
- [13] Li HJ, Che XM, Zhao W, et al. Diet-induced obesity potentiates the growth of gastric cancer in mice[J]. Exper Tthera Med, 2012, 4(4): 615-620.
- [14] Li HJ, Che XM, Zhao W, et al. Diet-induced obesity promotes murine gastric cancer growth through a nampt/sirt1/c-myc positive feedback loop[J]. Oncol Rep, 2013, 30(21): 2153-2160.
- [15] Long HL, Che XM, Bi TQ, et al. The expression of nicotinamide phosphoribosyl transferase and vascular endothelial growth factor-A in gastric carcinoma and their clinical significance[J]. Zhonghua Waike Zazhi, 2012, 50(9): 839-842.
- [16] Bi TQ, Che XM, Liao XH, et al. Overexpression of Nampt in gastric cancer and chemopotentiating effects of the Nampt inhibitor FK866 in combination with fluorouracil[J]. Oncol Rep, 2011, 26(11): 1251-1257.
- [17] Lu GW, Wang QJ, Xia MM, et al. Elevated plasma visfatin levels correlate with poor prognosis of gastric cancer patients[J]. Peptides, 2014, 58(1): 60-64.
- [18] Schuster S, Penke M, Gorski T, et al. FK866-induced NAMPT inhibition activates AMPK and downregulates mTOR signaling in hepatocarcinoma cells[J]. Biochem Biophys Res Comm, 2015, 458(2): 334-340.
- [19] Lin YC, Wu HC, Liao CC, et al. Secretion of one adipokine Nampt/Visfatin suppresses the inflammatory stress-induced NF- κ B activity and affects Nampt-dependent cell viability in Huh-7 cells[J/OL]. Mediator Inflamm, 2015-02-26 [2016-04-08], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357042/>.
- [20] Zhao J, Lawless MW. Stop feeding cancer: pro-inflammatory role of visceral adiposity in liver cancer[J]. Cytokine, 2013, 64(3): 626-637.
- [21] Ninomiya S, Shimizu M, Imai K, et al. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells[J]. Cancer Prev Research, 2011, 4(12): 2092-2100.
- [22] Chen CL, Yang WS, Yang HI, et al. Plasma adipokines and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B

virus-infected carriers; a prospective study in taiwan[J].

Cancer Epidemiol Biom Prev, 2014, 23(16):1659-1671.

[23] Xiang RL, Mei M, Su YC, et al. Visfatin protects rat pancreatic β -cells against IFN- γ -induced apoptosis through AMPK and ERK1/2 signaling pathways[J]. Biom Environ Sci, 2015, 28(3):169-177.

[24] Gsirowska A, Talar-Wojnarowska R, Kaczka A, et al. Role of adipocytokines and its correlation with endocrine pancreatic function in patients with pancreatic cancer[J].

Pancreatol, 2013, 13(4):409-414.

[25] Bauer L, Venz S, Junker H, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase and prostaglandin H2 synthase 2 are up-regulated in human pancreatic adenocarcinoma cells after stimulation with interleukin-1[J]. Internat J Oncol, 2009, 35(1):97-107.

(收稿日期:2016-02-13 修回日期:2016-04-22)

• 综 述 •

骨盆后环骨折治疗现状

刘佳渝 综述, 郭书权[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院骨科 400016)

关键词: 骨盆后环骨折; 诊断; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.064 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)16-2390-03

高坠伤、车祸伤致全身多处骨折常合并骨盆骨折。随着医疗技术的发展,多发伤患者生存率明显提高,骨盆骨折患者数量也逐渐增加。骨盆结构复杂、血供丰富,后环骨折常合并神经损伤,影响骨盆环的稳定性,临床治疗较为困难^[1]。创伤医学的飞速发展则使骨盆后环骨折患者能够在初诊时得到及时、有效的诊治。本研究主要从骨盆后环解剖结构,骨盆后环骨折的分型、诊断、治疗、神经损伤等方面分析了骨盆后环骨折的治疗进展。

1 骨盆后环骨折分型

在骨盆损伤的患者中,骨盆后环骨折占 28%~45%^[2]。骨盆主要结构骶骨向上支撑脊柱,两侧与髂骨相连,后环骨折可导致骨盆垂直及水平方向不稳,以及神经功能损伤。骨盆环作为一个整体,后环损伤程度与骨盆环的骨折密切相关。Pennal 等^[3]结合骨盆完整性、稳定性及暴力方向,将骨盆骨折分为 3 种类型。A 型:稳定的骨盆环损伤,有裂隙和撕脱骨折;B 型:垂直方向稳定而旋转不稳定的骨盆损伤,骨盆后环保持完整,但可合并髋部不稳定;C 型:骨盆环旋转和垂直方向均不稳定,骨盆后环结构完全损伤,前环出现耻骨联合分离,一侧或双侧耻骨上下支骨折。骶骨为骨盆后方最主要的结构,影响着后环的稳定性,其骨折主要因后方的直接暴力损伤所致。Denis 等^[2]根据解剖部位将骶骨骨折分为 3 种类型。Denis I 型:骶骨翼区域骨折;Denis II 型:骶骨孔骨折,骨折线通过骶骨孔,未累及骶管,神经损伤约占 28.4%,常累及 L5、S1 或 S2 神经根,临床表现以坐骨神经症状为主,少数患者可出现膀胱、肛门括约肌功能异常、会阴部感觉异常及性功能障碍;Denis III 型:主要为骶管区骨折,累及骶管,神经损伤约占 56.7%,可导致会阴部感觉异常、膀胱括约肌功能异常及性功能障碍者,也称跳跃者骨折。

2 骨盆后环解剖结构

骨盆后环主要包括髂骨、骶髂关节、骶骨和尾骨。骶骨在支撑人体躯干和上肢重力方面具有重要作用。骶髂关节是连接骶骨和髂骨的微动关节,上半部分坚硬,下半部分薄弱。后环骨折常合并骶髂关节损伤,造成骶髂关节脱位、损伤,进而导

致骨盆环垂直方向不稳定。

后环骨折的治疗方法选择依赖于对骶骨解剖结构的认识。骶骨先天性畸形对于骶骨骨折治疗中螺钉、钢板放置的位置及安全走行区有一定程度的影响^[4-5]。对 S1 周围神经和血管走向充分认识也十分重要。腰骶干从骶骨前方穿出,至骶髂关节与 S1 神经根汇合,称为骶丛,并分向两侧的骶骨翼。上述神经根很可能因骶骨移位性骨折而受损,也可能被放置错误的骶骨翼上的螺钉或钢板所损伤。S1 螺钉的穿出对 L5 神经根有潜在危险性。对于最近端的骶骨位置的熟悉,并在术中注意避免损伤其周围神经非常重要。S2~S4 神经根与自主神经相关,主要与膀胱、直肠及生殖系统相关联。骶神经主要起自脊髓圆锥,从前侧、背侧椎间孔穿出,因此 S2~S4 神经损伤易引起膀胱、直肠括约肌功能异常及性功能障碍。

3 骨盆后环骨折诊断

骨盆后环骨折多因严重创伤所致,常合并其他脏器损伤,病情危急。诊断明确、早期处理是降低该病致残率及病死率的关键。然而,由于骨盆后环结构复杂,限制了临床检查。因此,当出现骨盆疼痛、挤压分离试验阳性或双下肢不等长时,应引起高度重视。并且,当发生骨盆其他部位骨折,并引起神经损伤时,也应高度怀疑为骨盆后环骨折。

首先,应了解损伤机制,例如是否为高能量损伤,是否伴有重要脏器损伤等。对于存在下肢神经症状的患者,亦应考虑是否为骨盆后环骨折。此外,还应仔细检查有无直肠、尿道及阴道损伤等。同时也应通过详细的检查避免骶骨骨折漏诊。

其次,对于骨盆后环骨折的辅助检查就十分重要。(1)X 线片:骨盆后环骨折患者骨盆正位片通常表现为骶孔线、椎间盘线异常,骶骨前、后孔相对位置改变,但存在成像模糊、重叠的干扰。因此,前后位并不能判断骨折的移位方向,需增加出口位和入口位 X 片作为补充。前者可清晰显示骶骨翼和骶骨体前后移位和旋转移位,后者可显示头尾侧移位和上方旋转^[6]。(2)B 超:急诊时可通过 B 超检查估计骨盆失血量,有助于及时补充血容量,维持机体内环境稳定。(3)计算机断层扫描(CT)检查:CT 检查可有效弥补 X 片成像模糊、重叠的不

[△] 通讯作者, E-mail:346452540@qq.com。