

• 临床研究 •

结肠腺瘤患者血清脂联素水平与血脂水平和胰岛素抵抗的关系研究

花威, 徐刚, 崔广林

【摘要】目的 探讨结肠腺瘤患者血清脂联素(APN)水平,以及与血脂水平和胰岛素抵抗(IR)的关系。**方法** 收集2021年10月至2023年10月河南省胸科医院收治的行电子结肠镜检查患者233例,其中病理确诊为结肠腺瘤113例(腺瘤组),检查正常者120例(对照组)。检测两组血清APN、血脂[血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、空腹血糖及空腹胰岛素水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),分析HOMA-IR、血脂水平、临床特征与血清APN的关系。**结果** 与对照组相比,腺瘤组血清APN水平显著降低($P < 0.05$),而HOMA-IR、TC及TG水平明显升高(均 $P < 0.05$)。随着腺瘤异型增生程度、癌变风险以及直径的增加,血清APN水平呈下降趋势(均 $P < 0.05$)。腺瘤组血清APN水平与HOMA-IR呈负相关($r = -0.690, P < 0.05$),与HDL-L呈正相关($r = 0.812, P < 0.05$)。**结论** 结肠腺瘤患者血清APN水平随着腺瘤增生程度、癌变风险以及直径的增加呈下降趋势,其APN水平可影响IR。

【关键词】 结肠腺瘤;脂联素;胰岛素抵抗;血脂

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.012

【中图分类号】 R735.35 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)03-0324-03

流行病学研究显示,结肠腺瘤的发生与高脂血症、肥胖、糖尿病关系密切,且认为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)也可能参与了结肠腺瘤的发生^[1]。IR通过升高胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor 1, IGF-1)水平,引起细胞过度增生,从而导致多种癌前病变及肿瘤(结肠腺瘤、结肠癌)的发生。研究提示^[2],脂联素(adiponectin, APN)参与了IR状态的发生,并与肥胖密切相关。因此,部分学者提出,APN与结肠腺瘤的发生可能存在相关性^[3]。本研究拟测定结肠腺瘤患者血清APN水平,探讨其不同临床病理特征间的水平差异,及与IR、血脂水平的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2021年10月至2023年10月河南省胸科医院收治的行电子结肠镜检查患者233

例,其中病理确诊为结肠腺瘤113例(腺瘤组),检查正常者120例(对照组)。排除标准:(1)结直肠癌及其他恶性肿瘤者;(2)炎症性肠病者;(3)其他结直肠疾病,包括肠结核、缺血性结肠炎、白塞病及家族性腺瘤性息肉病等;(4)肠道炎性息肉及增生性息肉者;(5)继发性或原发性高脂血症者;(6)糖尿病患者;(7)体质指数(BMI) $> 28 \text{ kg/m}^2$ 者;(8)近期使用了影响血脂、血糖水平药物者。本研究获得河南省胸科医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 收集两组临床资料,包括血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)及空腹胰岛素(FINS)。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)采用Haffner修订的方法^[4],即 $\text{HOMA-IR} = (\text{FINS} \times \text{FPG}) / 22.5$ 。同时记录结肠腺瘤发生部位、大小、数量、异型增生程度及组织类型等数据。以脾曲为界^[5],结肠脾曲以远定义为左半结肠,结肠脾区近端为右半结肠。腺瘤数量 ≥ 2 枚,定义为多发。依据绒毛状结构构成比定义腺瘤组织类型,包括管状腺瘤($< 25\%$)、管状-绒毛状腺瘤($25\% \sim 75\%$)及绒毛

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20230120);河南省创新型科技团队(C20150009)

作者单位: 450000 郑州,河南省胸科医院、郑州大学附属胸科医院(花威、徐刚);郑州大学第二附属医院(崔广林)

通信作者: 崔广林, Email: swwzdx@126.com

状腺瘤(> 75%)。

1.3 血脂及血清 APN 测定 两组均于清晨空腹抽取肘静脉血 4 ml,置未加入抗凝剂的试管中,采用日本奥林巴斯全自动生物化学检测仪分别检测血清 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C;血清 APN 测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒购自北京福瑞生物工程公司,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4 统计方法 数据采用 SPSS 21.0 软件分析,计量资料以均数±标准差表示,两组比较采用 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 检验进行相关性分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 对照组男 58 例,女 62 例;平均年龄(40.5±3.0)岁;BMI 为(25.23±3.03)kg/m²。腺瘤组男 54 例,女 59 例;平均年龄(40.3±2.2)岁;BMI 为(25.34±2.24)kg/m²。两组性别比、年龄及 BMI 差异均无统计学意义(均 $P < 0.05$),可行组间比较。

2.2 血清 APN、HOMA-IR 及血脂水平比较 腺瘤组 HOMA-IR、TC 及 TG 水平均明显高于对照组(均 $P < 0.05$);与对照组比较,腺瘤组 APN 水平显著降低($P < 0.05$),见表 1。

2.3 腺瘤组患者血清 APN 与临床病理特征关系 结肠腺瘤患者不同腺瘤数量及发病部位间血清 APN 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);腺瘤直径≥1 cm 与直径< 1 cm 相比,血清 APN 水平显著下降($P < 0.05$)。血清 APN 水平随腺瘤异型增生程度、恶变风险增加而降低,表现为低级别上皮内瘤变>高级别上皮内瘤变,管状腺瘤>管状-绒毛状腺瘤>绒毛状腺瘤(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.4 腺瘤组患者血清 APN 与 HOMA-IR 及血脂水平相关性分析 结肠腺瘤患者血清 APN 水平与 HOMA-IR 呈负相关($r = -0.69, P < 0.05$),与 HDL-C 呈

正相关($r = 0.81, P < 0.05$),与 TC、TG 及 LDL-C 均无明显相关性($r = 0.35, -0.51, -0.41$,均 $P > 0.05$)。

3 讨论

在我国,结肠癌已经跃居为第 4 大常见恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势,且研究提示至少约 80%结肠癌由腺瘤演变而来^[6]。因此,对于结肠腺瘤早期、恰当的干预,对预防结肠癌的发生具有重要临床意义。

目前认为,血脂代谢异常和 IR 皆可增加结肠腺瘤的患病风险。Vladimir 等^[1]研究发现,胰岛素通过调整 IGF-1 系统,尤其是增加 IGF-1 的生物活性,来促进结直肠上皮细胞的增殖转化,最终导致结肠肿瘤及其癌前病变的发生,即“胰岛素-IGF 轴”学说。IR 与高脂血症密切关联。高脂饮食,特别是摄入过多的动物脂肪或饱和脂肪酸时,人体脂类代谢平衡有可能被打破,血清 TC 及 TG 过多的合成,导致血次级胆汁酸的合成增多,最终在肠道菌群的诱导下,促进结直肠上皮细胞和腺瘤细胞增殖^[7-8]。本研究结果显示,结肠腺瘤患者 HOMA-IR、TC 及 TG 水平较对照组明显增高(均 $P < 0.05$),提示在腺瘤组织发生过程中,IR、TC 及 TG 异常升高普遍存在。

近年来,APN 被认为是连接 IR、肥胖及高脂血症和结肠腺瘤之间的桥梁。研究报道,APN 不仅参与调控 IR、高胰岛素浓度等,而且与结直肠癌^[9]、乳腺癌^[10]及胰腺癌^[11]等多种恶性肿瘤密切相关。Saxena 等^[12]研究表明,结肠癌患者血清 APN 水平较低,并发现 APN 通过抑制结肠上皮杯状细胞的分化,参与减少慢性炎症诱发结肠癌的发生。但 Lukanova 等^[13]研究发现血清 APN 水平与结直肠癌没有任何关联。可能的原因是研究对象选择的差异,如患者性别、年龄、营养状况及 BMI 等影响。

本研究发现,结肠腺瘤患者血清 APN 水平明显低于健康对照组,并与 HOMA-IR 呈负相关,而与 HDL-C 呈正相关,说明 APN 可能是机体的一种保护因子,

表 1 两组血清 APN、HOMA-IR 及血脂比较

组别	例数	APN(μg/ml)	HOMA-IR	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
对照组	120	20.03±2.45	1.27±0.52	4.70±0.36	1.40±0.50	1.45±0.43	2.80±0.45
腺瘤组	113	17.59±3.26	2.39±1.29	5.14±0.38	1.78±0.48	1.41±0.54	2.78±0.56
<i>t</i> 值		6.48	8.78	9.07	5.91	0.62	0.30
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

注:APN 为脂联素,HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数,TC 为总胆固醇、TG 为三酰甘油、HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇、LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇

表 2 腺瘤组患者血清 APN 与临床病理特征关系比较

临床参数	例数	APN(μg/ml)	t(F)值	P 值
部位			0.42	> 0.05
近端结肠	42	15.05±0.32		
远端结肠	71	15.12±1.03		
腺瘤数量			0.65	> 0.05
单发	50	14.67±1.04		
多发	63	14.55±0.90		
腺瘤直径			2.99	< 0.05
< 1 cm	53	15.09±1.41		
≥1 cm	60	14.38±1.11		
上皮内瘤变			9.65	< 0.05
低级别	80	15.45±1.17		
高级别	33	12.44±2.12		
组织分型			(155.60)	< 0.05
管状	56	15.27±0.90		
管状-绒毛状	29	12.10±1.08		
绒毛状	24	10.09±1.12		

注: APN 为脂联素。组织分型中, 113 例患者排除了 4 例多发腺瘤患者, 因同时含有不同组织类型

机体通过高水平 APN 来抑制癌前病变及肿瘤的发生。另外, APN 有改善糖脂代谢、调节 IR 等潜在效能。Sayaka 等^[14]也发现结肠腺瘤患者血清中 APN 水平显著降低, 并与腺瘤的数量、大小和组织学分型相关。Erarslan 等^[15]发现在结肠腺瘤患者中, 血清 APN 水平与肿瘤大小、发生部位及组织学分级方面没有差异, 但 Eun 等^[16]对胃癌的研究中指出, 循环系统 APN 水平与胃癌的 TNM 分期、组织学分级呈负相关。本研究未发现血清 APN 水平与结肠腺瘤的部位及数量有任何关系, 但血清 APN 水平与腺瘤增生程度、分化程度以及直径相关。APN 可能通过信号转导通路, 下调血管内皮生长因子及肿瘤坏死因子-α发挥抑癌作用, 同时改善糖脂代谢、调节 IR、抗增生达到对机体的防护功能。

综上所述, 血清 APN 水平与结肠腺瘤密切相关, 其可能通过改善 IR、调节血脂异常等机理来抑制结肠腺瘤的发生; 另外, 血清 APN 水平偏低可能是促进结肠腺瘤发生的一个危险因素。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 花威: 实验操作、论文撰写; 徐刚: 数据整理、统计学分析; 崔广林: 研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] VLADIMIR T, MILAN L. Obesity and inflammatory bowel dis-

ease[J].Gastroenterologie A Hepatologie,2021,75(1):20-28.

[2] ZHANG L, LI G, SHE Y, et al. Low levels of spexin and adiponec-
tin may predict insulin resistance in patients with non-alcoholic fat-
ty liver[J].Practical Laboratory Medicine,2021,24(12):207-209.

[3] TAE C H, KIM S E, JUNG S A, et al. Involvement of adiponectin
in early stage of colorectal carcinogenesis[J]. Bmc Cancer,2014,14
(1):811-813.

[4] HAFFNER S M, GONZALEZ C, MIETTINEN H, et al. A pros-
pective analysis of the HOMA model:The mexico city diabetes
study [J].Diabetes Care,1996,19(11):1138-1141.

[5] IMPERIALE T F, WAGNER D R, LIN C Y, et al. Risk of advanced
proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal
colorectal findings[J]. N Engl J Med, 2000,343(3):169-174.

[6] 国家卫生健康委员会医政司,中华医学会肿瘤学分会.国家卫
健委中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)[J].中国实用外科杂志, 2023,
43(6):602-630.

[7] PATEL K P, SEN D B, SEN A K, et al. Review on adiponectin: a
benevolent adipokine[J]. Journal of Pharmaceutical Research Inter-
national, 2021,33(30):25-39.

[8] 周斌,张金顺.结肠息肉临床病理特征及癌变危险因素分析[J].现
代实用医学,2020,32(12):1567-1568.

[9] XIN G, JIAQI L, LIUPING Y, et al. Association between adipo-
nectin polymorphisms and the risk of colorectal cancer[J]. Genetic
Testing & Molecular Biomarkers, 2015, 19(1):547-552.

[10] 易芳,许彬,刁莎,等.脂联素、瘦素及可溶性瘦素受体对乳腺癌发
病风险影响的人群研究[J].四川大学学报(医学版), 2021, 52(2):
259-266.

[11] YUAN Q H, ZHANG L L, XU Y, et al. Circulating leptin and adi-
ponectin levels in patients with pancreatic cancer[J]. Chinese Medi-
cal Journal, 2021, 134(17):259-266.

[12] SAXENA A, CHUMANEVICH A, FLETCHER E, et al. Adipo-
nectin deficiency: Role in chronic inflammation induced colon can-
cer[J].BBA Molecular Basis of Disease, 2012, 1822(4):527-536.

[13] LUKANOVA A, SODERBERG S, KAAKS R, et al. Serum adipo-
nectin is not associated with risk of colorectal cancer[J]. Cancer
epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2016, 15(2):401-402.

[14] SAYAKA O, HIROAKI T, YASUKUNI S, et al. Association of vis-
ceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal ad-
enoma: evidence for participation of insulin resistance[J]. Clinical
Cancer Research, 2015, 11(10):3642-3646.

[15] ERARSLAN E, TURKAY C, KOKTENER A, et al. Association of
visceral fat accumulation and adiponectin levels with colorectal
neoplasia[J]. Digestive Diseases & Sciences, 2020, 54(4):862-868.

[16] EUN S, DO-JOONG P, HYUNG-HO K, et al. Adiponectin receptor
expression in gastric carcinoma: implications in tumor develop-
ment and progression[J]. Journal of Cancer Research & Clinical
Oncology, 2019, 139(4):709-718.

收稿日期:2024-01-26
(本文编辑:钟美春)