

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.045

· 专论与综述 ·

肥胖 / 糖尿病与肿瘤的相关性及其分子机制的研究进展*

胡俊锋¹ 张先娇² 郑达鑫¹ 张磊³ 徐孝娜³ 谢祥军³ 刘寒强^{3Δ}

(1 第四军医大学军事预防医学系本科学员 1 旅 陕西 西安 710032; 2 陕西省人民医院质量控制科 陕西 西安 710068;

3 第四军医大学军事预防医学系营养与食品卫生学教研室 陕西 西安 710032)

摘要: 全球范围内,肥胖、糖尿病和肿瘤的发病率持续上升,已成为严重危害人类生命健康、降低人类生活质量的全球性重大公共卫生问题。近来研究发现,肥胖 / 糖尿病与肿瘤的关系密切,然而其分子机制尚不十分明确。目前已发现的可能的分子机制有胰岛素抵抗作用、糖代谢异常、慢性炎症反应、免疫系统失调、肥胖相关基因过度表达、癌基因与抑癌基因的异常表达、白色脂肪组织的功能紊乱等。阐明肥胖 / 糖尿病与肿瘤的关系及相关的分子机制,对个人和全社会都具有非常重要的意义,因此本文围绕肥胖 / 糖尿病与肿瘤的关系及其分子机制进行全面系统的综述。

关键词: 肥胖;糖尿病;肿瘤;分子机制

中图分类号: R587.2; R589.2; R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)01-177-04

The Correlation and Molecular Mechanisms between Obesity/Diabetes and Cancer*

HU Jun-feng¹, ZHANG Xian-jiao², ZHENG Da-xin¹, ZHANG Lei³, XU Xiao-na³, XIE Xiang-jun³, LIU Han-qiang^{3Δ}

(1 The first student brigade, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Medical Quality Control, Shaanxi provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China;

3 Department of Nutrition and Food Hygiene, The Fourth, Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: Worldwide, obesity, diabetes and cancer incidence is increasing continually, and have become the global serious public health issues that greatly harm people's health and lower the life quality. Recent studies have found that obesity / diabetes is closely related to tumor, but its molecular mechanism is not very clear. It has been found that the possible molecular mechanisms, such as the action of insulin resistance, abnormal glucose metabolism, chronic inflammatory reaction, immune system disorders, overexpressed obesity related genes (such as FTO and NYGGF4), oncogene and anti abnormal expression of cancer genes (such as N-myc, p53), white fat tissue endocrine function. To clarify the relationship and the molecular mechanisms between obesity/diabetes and tumor, it is important for individuals and the whole society.

Key words: Obesity; Diabetes; Tumor; Molecular mechanisms

Chinese Library Classification (CLC): R587.2; R589.2; R73 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-177-04

前言

目前,在全球范围内,肥胖、糖尿病和肿瘤的发病率持续上升,已成为严重危害人类生命健康、降低人类生活质量、增加政府财政负担的全球性公共卫生问题^[1]。在我国,得益于社会经济的迅速发展,人民生活水平不断提高,膳食结构和生活方式发生显著变化,但是肥胖、糖尿病人群也日益增多;并且随着生活水平的提高,人口平均寿命延长,人口老龄化进程加速,肿瘤的发病率也呈现快速增长趋势,给家庭和社会造成了沉重的经济负担。肥胖 / 糖尿病是诱发心脑血管疾病的高危因素已经为人

们所熟知,然而,近年来越来越多的研究表明,肥胖 / 糖尿病与多种恶性肿瘤如肝癌、胰腺癌、乳腺癌等的发生发展也密切相关,并且已证实了多个分子机制参与肥胖 / 糖尿病对肿瘤的作用,如胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)、糖代谢异常、慢性炎症反应等^[2]。明确肥胖 / 糖尿病与肿瘤的关系及相关分子机制,对个人和全社会都具有非常重要的意义,本文就肥胖 / 糖尿病与肿瘤的关系及其分子机制进行综述。

1 肥胖 / 糖尿病提高肿瘤发生风险的流行病学证据

大量的流行病学研究证实了肥胖与多种肿瘤的相关性^[3],

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81201928)

作者简介:胡俊锋(1990-),男,本科,主要研究方向:营养与代谢性疾病,电话:13289813813, E-mail: 1334942043@qq.com

Δ 通讯作者:刘寒强,男,博士,讲师,主要研究方向:糖尿病与肿瘤的相关性及分子机制,电话:13891979239, E-mail: liuhanqiangvip@163.com

(收稿日期:2016-07-11 接受日期:2016-08-01)

肥胖患者的肝癌及胰腺癌发生风险显著高于非肥胖者;肥胖影响绝经后女性乳腺癌的发病风险,肥胖患者乳腺癌的发生风险比非肥胖者提高 1.36 倍;在结直肠癌的研究中,发现身体质量指数(body mass index, BMI)每增加 5 kg/m²,结直肠癌的发生风险提高 18%。除此之外,肥胖提高食管癌、胃癌、肾癌、膀胱癌、卵巢癌、子宫内膜癌^[2]等的发生风险。然而,Yang 等在肺癌中却发现了相反的结果,肥胖能降低肺癌的发生风险;Discacciati 等^[4]报道肥胖与前列腺癌的发病率呈负相关。

糖尿病与肿瘤的关系研究最早可追溯到 1934 年,一次调查中发现,在 10 000 个糖尿病患者中出现了 256 例癌症患者,这种现象引起了人们的高度关注^[5];之后,越来越多关于糖尿病与肿瘤的研究结果发现,肿瘤更易发生在糖尿病患者,糖尿病患者因恶性肿瘤的死亡率比非糖尿病患者明显提高^[2]。近年来,大量荟萃分析结果表明,糖尿病与多种肿瘤的发生密切相关^[6]。糖尿病患者肝癌、胰腺癌及乳腺癌的发生风险显著高于非糖尿病患者,除此之外,糖尿病提高胃癌、结直肠癌、肾癌、膀胱癌、子宫内膜癌等^[2]的发生风险。然而,在关于糖尿病与肺癌的研究中,Ehrlich 等^[7]研究发现,糖尿病与肺癌的发生无关;Hemminki 等^[8]的研究却发现,糖尿病提高肺癌的发生风险,表明糖尿病与肺癌的发生关系尚需进一步研究。前列腺癌是目前发现的唯一一种比较确定的发生风险与糖尿病呈负相关的恶性肿瘤,Kasper 等^[9]研究发现,糖尿病能明显降低前列腺癌的发生风险。

2 肥胖 / 糖尿病与肿瘤发生发展相关的分子机制

2.1 IR 导致高胰岛素与高游离 IGF-1 血症诱发肿瘤

IR 是肥胖 / 糖尿病的核心发病机制,IR 导致机体高胰岛素与高游离 IGF-1 血症是诱发肿瘤的重要机制^[10]。Pisani 等^[11]研究发现,高胰岛素血症提高肿瘤的发生风险。胰岛素本身就是生长因子的一种,其不仅能与胰岛素受体(主要是 A 型胰岛素受体)结合,还可与胰岛素样生长因子-1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)结合,发挥促进细胞生长增殖、抑制细胞凋亡的作用。A 型胰岛素受体和 IGF-1R 约有 60% 的同源性,大多数肿瘤细胞膜高表达这两种受体,其中 IGF-1R 是肿瘤的重要促发因子;因此,胰岛素的促细胞生长增殖作用在肿瘤细胞中会得到增强,进一步促进了肿瘤的发生和发展^[12]。除此之外,胰岛素还能促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的合成与释放,加速肿瘤血管生成,从而促进肿瘤的生长^[12]。Gupta 等^[10]研究表明,用抑制胰岛素活性的物质如生长抑素可以降低胰岛素分泌,进而抑制了肿瘤细胞的生长与增殖,表明高胰岛素血症是诱发肿瘤的危险因素之一。

高胰岛素血症还会导致血循环中 IGF-1 水平升高,造成高游离 IGF-1 血症。IGF-1 促进细胞有丝分裂,诱导细胞分化,抵抗细胞凋亡,增加细胞恶变的可能。胰岛素和 IGF-1 可分别与细胞膜上的胰岛素受体、IGF-1R 结合,也可与胰岛素 / IGF-1 混合受体结合,继而激活受体酪氨酸激酶介导的信号通路,再向下激活 Ras/MAPK/ (Erk-1/2)、PI3K/Akt/mTOR 以及 PI3K/Akt/FoxO 信号转导通路,刺激肿瘤细胞增殖^[12]。血中胰岛素水平的升高直接抑制肝脏中胰岛素样生长因子结合蛋白-1 (insulin-like growth factor-binding protein-1, IGFBP-1) 和 IGF-

BP-2 的合成,促进 IGFBP-3 的水解^[12]。IGFBP-1 和 IGFBP-2 合成减少,导致游离 IGF-1 增多,生物效应增强,诱发肿瘤产生。IGFBP-3 能与胰岛素样生长因子 (IGFs) 结合,调节 IGFs 与 IGFR 的结合能力,影响 IGFR 下游信号转导通路的信号强度,发挥降低 IGFs 活性、抑制细胞生长增殖的作用。IGFBP-3 还可直接与胰岛素结合,抑制胰岛素受体 β 亚基自磷酸化以及胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 磷酸化,阻断胰岛素促进细胞生长增殖的效应^[12]。Renehan 等^[13]研究发现,2 型糖尿病合并恶性肿瘤的患者体内 IGF-1 水平比健康人高,而 IGF-BP-3 水平却比健康人低,提示 IGFBP-3 的减少也是诱发肿瘤的因素之一。

2.2 糖代谢异常促进肿瘤发生发展

肥胖 / 糖尿病患者体内糖代谢异常,高血糖是其主要特征。长期的高血糖状态,造成毛细血管基底膜增厚,管壁通透性下降,进而造成细胞有氧代谢障碍而无氧酵解增强。机体正常细胞主要以有氧代谢为主,而肿瘤细胞由于存在 Warburg 效应,主要通过无氧糖酵解途径产生能量,因此肿瘤细胞在缺氧环境中,比正常细胞更能适应体内高血糖状态,更具有生长增殖的优势^[14]。Chang 等^[15]研究发现,在高糖环境中,机体正常细胞为适应高血糖状态,会通过适应性选择向恶性状态转化,继而变为无氧糖酵解能力较强的肿瘤细胞。Smallbone 等^[16]研究发现,肿瘤细胞通过糖酵解供能,产生大量乳酸,导致肿瘤组织 pH 比正常组织低 0.5;大量乳酸的产生营造出一个酸性环境,酸性环境使 DNA 修复机制损伤,并且上调 VEGF,诱导肿瘤发生及肿瘤新生血管形成,增加肿瘤突变率及其侵袭能力。

除此之外,高血糖和 / 或糖代谢异常还导致机体组织细胞合成大量自由基产物,诱发活性氧簇蓄积,引起氧化应激,进而造成 DNA 损伤和基因突变,最终导致细胞无限分裂增殖进而诱发肿瘤^[17]。糖代谢异常还能上调细胞周期相关蛋白 Cyclin D1 和 CDK2 表达水平,增加基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和 MMP-9 的合成与释放,发挥促进肿瘤细胞增殖和侵袭的作用^[17]。

2.3 慢性炎症反应诱发肿瘤

肥胖 / 糖尿病本身是一种慢性低滴度炎症,炎症反应导致 IR 及巨噬细胞募集是诱发肿瘤的主要原因^[18]。

脂肪组织通过分泌大量 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 CRP 等多种炎症细胞因子诱导 IR 的产生^[18]。TNF- α 作用于胰岛素受体上的丝氨酸位点,促使 IRS-1 丝 / 苏氨酸残基磷酸化,抑制 IRS-1 酪氨酸残基磷酸化,进而抑制 PI3K 活性,降低胰岛素受体敏感性,从而抑制胰岛素信号正常转导,诱发 IR;TNF- α 直接抑制骨骼肌细胞和脂肪细胞中葡萄糖转运体-4 (glucose transporter-4, GLUT-4) 的蛋白表达,降低细胞膜上的 GLUT-4 数量,从而降低了细胞对葡萄糖的摄取率,导致 IR;TNF- α 还能激活由 MAPK 介导的脂解作用,升高机体游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水平,FFA 水平的增加不仅造成脂肪细胞数目增多和体积增大继而引发肥胖,而且会抑制胰岛素信号转导并加剧 IR。TNF- α 的过度分泌还能促进 IL-6 和瘦素的分泌,抑制脂联素基因的表达,造成脂联素分泌减少,进一步导致进入线粒体氧化的脂肪酸减少,间接升高 FFA 水平,诱发 IR,促进肿瘤发生^[19]。TNF- α 、FFA 等物质也能显著上调成熟脂肪细胞中

NYGGF4 基因的表达,造成 IR,进而诱发肿瘤^[20]。IL-6 除诱导肝脏中脂肪生成外,还能抑制胰岛素受体中酪氨酸蛋白激酶活性,使胰岛素受体对胰岛素的亲和力下降,参与 IR 的形成。CRP 是机体组织受炎症刺激后由肝脏合成的一种急性时相蛋白,能敏感地反应体内炎症反应状态,多项研究表明,TNF- α 和 IL-6 是刺激肝脏合成 CRP 的主要细胞因子,IL-1 β 能够增强此诱导作用,导致 CRP 大量合成,起到诱发并加剧 IR 的作用^[21]。随着体内脂肪含量的增加,CRP 含量也随之升高,导致组织对胰岛素的敏感性下降,引起 IR,并且 CRP 能够促进脂肪合成,加剧肥胖,由此形成了一个恶性循环。

脂肪组织释放的细胞因子能够激活巨噬细胞,导致巨噬细胞募集并浸润在脂肪组织中。多项研究结果表明,肥胖患者的脂肪组织被大量巨噬细胞浸润,浸润的巨噬细胞释放出炎症蛋白又进一步吸引大量巨噬细胞募集到脂肪组织中,同时释放出更多的炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等,加剧 IR。也有研究表明^[22],肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)与肿瘤的形成关系密切,肥胖者脂肪组织中聚集了大量的 TAMs,促进了肿瘤的发生、侵袭及转移。

除此之外,炎症反应产生的细胞因子也有直接促进肿瘤生长的作用。多项研究表明^[23],肥胖/糖尿病患者体内 TNF- α 、IL-6、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)等物质含量较正常人明显升高。TNF- α 能激活 NF- κ B 通路,产生大量细胞间黏附分子-1、抗凋亡分子以及趋化因子受体等物质,促进肿瘤的血管生成以及肿瘤细胞的侵袭转移^[24]。IL-6 能激活信号转导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3),发挥促进细胞增殖、抑制凋亡的作用,从而诱发肿瘤^[25]。PAI-1 在肥胖患者脂肪组织中大量产生,有研究表明^[26],高浓度 PAI-1 乳腺癌患者预后较差;Bajou 等^[27]将肿瘤细胞种植到 PAI-1 基因缺陷的小鼠体内,发现肿瘤新生血管形成缺陷,肿瘤细胞无法生长增殖转移,提示 PAI-1 可能通过促进血管形成的机制促进肿瘤发生发展。

2.4 免疫系统失调促进肿瘤生长

肥胖/糖尿病患者体内免疫系统失调,一方面能损伤胰岛 β 细胞,导致 IR 进一步加重;另一方面会导致恶变细胞逃脱免疫监视,恶变细胞无限增殖,进而诱发肿瘤。Fernández 等^[28]研究表明,长期 IR 导致的体内高血糖,诱导胰岛细胞大量分泌 IL-6 等炎症细胞因子,继而促进机体体液免疫和细胞免疫系统过度激活,损伤胰岛 β 细胞,造成胰岛 β 细胞功能障碍,加重 IR,诱发肿瘤。

肥胖/糖尿病患者体内 IL-1 β 水平升高,多项研究结果表明,IL-1 β 促进胰岛 β 细胞生成大量一氧化氮,直接杀伤胰岛 β 细胞;IL-1 β 还刺激胰岛 β 细胞表达 Fas,Fas 可与 T 淋巴细胞表达的 Fas 配体结合,继而启动细胞凋亡的信号转导通路,诱发胰岛 β 细胞的凋亡,进一步加重 IR,诱发肿瘤。

机体的抗肿瘤免疫主要通过 T 淋巴细胞介导。有研究证明^[29],糖尿病患者体内调节细胞免疫的功能发生紊乱,引起 T 淋巴细胞亚群比例失调和细胞免疫功能的受损,减弱了对机体的免疫监视作用,导致恶变细胞能够逃脱机体的免疫监视作用而继续存活、生长和增殖,最终诱发肿瘤。

2.5 肥胖相关基因 FTO 和 NYGGF4 过度表达提高肿瘤发生风险

FTO 基因与机体肥胖/糖尿病的发生相关^[30],其通过促进肥胖/糖尿病发生的机制,导致机体糖代谢异常,进而诱发肿瘤。2010 年,Samaras 等^[31]首次报道,脂肪组织中的 FTO 基因表达可以通过上调 TNF- α 和 NF- κ B 的表达量引起 IR,造成空腹血糖升高,诱发糖尿病,并提高了肿瘤的发生风险。NYGGF4 是另一个与肥胖密切相关的基因,该基因可上调细胞内 ROS 水平,产生氧化应激,进而促进 IRS-1 丝/苏氨酸残基磷酸化,抑制 PI3K 信号通路,使胰岛素信号转导受阻,诱发 IR 的产生,进而诱发肿瘤^[32]。

2.6 致癌基因 N-myc 与抑癌基因 p53 异常表达诱发肿瘤

肥胖/糖尿病患者体内存在高水平的游离 IGF-1,多项研究表明,IGF-1 诱导致癌基因 N-myc 的 mRNA 及其编码蛋白过度表达,并且导致抑癌基因 p53 的功能紊乱,最终促进恶性肿瘤的发生发展^[33]。N-myc 是一类重要的致癌基因。Misawa 等研究发现,IGF-1 可通过 p44/42 MAPKs 信号通路激活致癌基因 N-myc 的过度表达,从而促进肿瘤发生。p53 基因是一种重要的抑癌基因^[34]。高水平的游离 IGF-1 导致 p53 功能紊乱,修复受损 DNA 障碍,细胞发生恶变,无限增殖,诱发肿瘤。

2.7 白色脂肪组织的内分泌功能影响肿瘤发生

人体脂肪组织分为白色脂肪组织和棕色脂肪组织两类,肥胖患者中棕色脂肪组织数量减少而白色脂肪组织数量增多。Fruhbeck 等研究发现,白色脂肪组织具有内分泌功能,能分泌多种脂肪因子如胰岛素抵抗素、瘦素及脂联素等。多项研究表明^[35],肥胖患者体内胰岛素抵抗素、瘦素水平上升,而脂联素水平下降,提示白色脂肪组织能通过其内分泌功能影响肿瘤的发生发展。

胰岛素抵抗素主要由白色脂肪组织分泌,肥胖患者体内胰岛素抵抗素水平升高。胰岛素抵抗素是富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白抵抗素样分子之一,具有抑制 AMPK 的磷酸化、降低胰岛素敏感性的作用,引起 IR,造成机体血糖升高,导致糖尿病,进而诱发肿瘤^[36]。

肥胖患者往往伴有高瘦素血症,且瘦素水平与肥胖程度呈正相关。瘦素与瘦素受体结合后,使受体酪氨酸激酶活化,继而激活下游 STAT3、Erk-1/2 及 Akt 等信号通路,发挥生长因子的作用,促进肿瘤的发生发展^[37]。Choi 等^[38]研究发现,瘦素激活 MAPK,发挥促肿瘤细胞生长的作用。瘦素还能提高脂肪细胞芳香化酶的活性与表达,促进雌激素的合成,而雌激素水平升高是诱发乳腺癌的主要危险因素之一。瘦素能诱导炎症细胞因子 IL-6 的生成,激活 STAT3 通路,刺激肿瘤生长^[39]。除此之外,瘦素也能与 IGF-1 共同作用,促进肿瘤的生长转移。

脂联素是一种与机体肥胖程度呈负相关的脂肪细胞因子,与胰岛素抵抗素、瘦素不同,脂联素具有抑制肿瘤的作用^[40]。多项研究发现,脂联素通过激活 AMPK 和 cAMP/PKA 信号转导通路,损伤线粒体功能,抑制肿瘤细胞的生长增殖。脂联素能抑制细胞因子 TNF- α ,抑制 VEGF 生成,从而抑制肿瘤细胞增殖以及肿瘤血管的生成。脂联素还能拮抗瘦素和 IGF-1 对细胞的增殖作用,抑制肿瘤细胞生长^[41]。除此之外,也有研究发现^[42]脂联素能促进胰岛素作用后胰岛素受体中酪氨酸残基磷酸化,提

高胰岛素受体敏感性,改善 IR,一定程度上发挥抑制肿瘤的作用。

3 结语及展望

目前,肥胖、糖尿病与肿瘤的发病率不断上升,已成为全球性亟待解决的公共卫生问题。肥胖/糖尿病与肿瘤的发生密切相关,其可能的分子机制为 IR、糖代谢异常、慢性炎症反应、免疫系统失调、肥胖相关基因 FTO 和 NYGGF4 过度表达、致癌基因 N-myc 与抑癌基因 p53 异常表达、白色脂肪组织的内分泌功能等。不过,具体的分子机制还尚未完全明确,仍需对三种疾病及其之间的关系做进一步研究。早日明确肥胖/糖尿病与肿瘤之间的关系及作用机制,对研发特异性强的靶向药物以保障患者的生命健康、提高患者的生活质量具有非常重要的意义。除了治病,日常生活中加强肥胖、糖尿病的预防也很关键,正常体格人群应合理膳食,控制体重;肥胖者要加强体育锻炼,及早减肥;糖尿病患者要合理控制血糖,降低肿瘤的发生风险。总而言之,对于肥胖、糖尿病与肿瘤,关键在于防治结合。相信在不久的将来,肥胖、糖尿病和肿瘤这三大难题一定能被攻克,为深受疾病困扰的人们带来福音和希望。

参考文献(References)

- [1] Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic[J]. Nature, 2001, 414(6865): 782-787
- [2] Klil-Drori AJ, Azoulay L, Pollak MN. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing?[J]. Nature reviews Clinical oncology, 2016[Epub ahead of print]
- [3] Dobbins M, Decorby K, Choi BC. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011[J]. ISRN Preventive Medicine, 2013, 2013: 680536
- [4] Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer-a dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(7): 1665-1671
- [5] Marble A. Diabetes and cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 1934, 211: 339-349
- [6] Wu L, Zhu J, Prokop LJ, et al. Pharmacologic Therapy of Diabetes and Overall Cancer Risk and Mortality: A Meta-Analysis of 265 Studies [J]. Scientific Reports, 2015, 15(5): 10147
- [7] Ehrlich SF, Quesenberry C P Jr, Van Den Eeden SK, et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): 55-60
- [8] Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al. Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes [J]. Oncologist, 2010, 15(6): 548-555
- [9] Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15: 2056-2062
- [10] Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, et al. Insulin: a novel factor in carcinogenesis [J]. American Journal of the Medical Sciences, 2002, 323(3): 140-145
- [11] Pisani P. Hyperinsulinemia and cancer, meta-analysis of epidemiological studies[J]. Arch Physiol Biochem, 2008, 114: 63-70
- [12] Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights[J]. Nature Review Cancer, 2014, 14(5): 329-341
- [13] Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta regression analysis[J]. Lancet, 2004, 363(9418): 1346-1353
- [14] Warburg O. On the origin of cancer cells [J]. Science, 1956, 123 (3191): 309-314
- [15] Chang CK, Ulrich CM. Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients [J]. Diabetologia, 2003, 46(5): 595-607
- [16] Smallbone K, Gavaghan DJ, Gatenby RA, et al. The role of acidity in solid tumour growth and invasion [J]. Journal of Theoretical Biology, 2005, 235(4): 476-484
- [17] Elf SE, Chen J. Targeting glucose metabolism in patients with cancer [J]. Cancer, 2014, 120(6): 774-780
- [18] Deng T, Lyon CJ, Bergin S, et al. Obesity, Inflammation, and Cancer [J]. Annual Review of Pathology, 2016, 5(11): 421-449
- [19] Vansaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2013, 19(8): 1926-1932
- [20] Zhao YP, Zhang CM, Zhu C, et al. NYGGF4 homologous gene expression in 3T3-L1 adipocytes: Regulation by FFA and adipokines [J]. Molecular Biology Reports, 2010, 37(7): 3291-3296
- [21] Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function [J]. Molecular Immunology, 2001, 38 (2-3): 189-197
- [22] Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis[J]. Nature Review Cancer, 2004, 4(1): 71-78
- [23] Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance[J]. Journal of Clinical Investigation, 1995, 95(5): 2409-2415
- [24] Pikarsky E, Porat RM, Stein I, et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer [J]. Nature, 2004, 431(7007): 461-466
- [25] Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression [J]. Cell, 2010, 140(2): 197-208
- [26] Foekens JA, Schmitt M, van Putten WL, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and prognosis in primary breast cancer [J]. Journal of Clinical Oncology, 1994, 12(8): 1648-1658
- [27] Bajou K, Noël A, Gerard RD, et al. Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization [J]. Nature Medicine, 1998, 4(8): 923-928
- [28] Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, et al. interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, 85(3): 334-339
- [29] Raju J, Bird RP. Energy restriction reduces the number of advanced aberrant crypt foci and attenuates the expression of colonic transforming growth factor β and cyclooxygenase isoforms in Zucker obese (fa/fa) rats [J]. Cancer research, 2003, 63(20): 6595-6601
- [30] Tung YC, Yeo GS, O'Rahilly S, et al. Obesity and FTO: Changing Focus at a Complex Locus[J]. Cell Metabolism, 2014, 20(5): 710-718
- [31] Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, et al. Subcutaneous and visceral adipose tissue FTO gene expression and adiposity, insulin action, glucose metabolism, and inflammatory adipokines in type 2 diabetes mellitus and in health [J]. Obesity Surgery, 2010, 20(1): 108-113

- and evaluation [J]. Psychonomic Bulletin & Review, 2006, 13 (3): 378-395
- [15] Reyna V F. A theory of medical decision making and health: Fuzzy trace theory[J]. Medical Decision Making, 2008, 28(6): 850-865
- [16] Rivers S E, Reyna V F, Mills B. Risk taking under the influence: A fuzzy-trace theory of emotion in adolescence [J]. Developmental Review, 2008, 28(1): 107-144
- [17] Stock M L, Litt D M, Arlt V, et al. The prototype/willingness model, academic versus health-risk information, and risk cognitions associated with nonmedical prescription stimulant use among college students [J]. British Journal of Health Psychology, 2013, 18(3): 490-507
- [18] Todd J, Kothe E, Mullan B, et al. Reasoned versus reactive prediction of behaviour: A meta-analysis of the prototype willingness Model[J]. Health Psychology Review, 2014, 5(1): 1-24
- [19] Rivas A, Abraham C, Snook S. Understanding young and older male driver' willingness to drive while intoxicated: The predictive utility of constructs specified by the theory of planned behaviour and the prototype willingness model [J]. British Journal of Health Psychology, 2011, 16(2): 445-456
- [20] Steinberg L. A dual systems model of adolescent risk-taking [J]. Developmental Psychobiology, 2010, 52(3): 216-224
- [21] Chein J, Albert D, O'Brien L, et al. Peers increase adolescent risk taking by enhancing activity in the brain's reward circuitry [J]. Developmental Science, 2011, 14(2): F1-F10
- [22] Pfeifer J H, Allen N B. Arrested development? Reconsidering dual-systems models of brain function in adolescence and disorders [J]. Trends in Cognitive Sciences, 2012, 16(6): 322-329
- [23] Strang N M, Chein J M, Steinberg L. The value of the dual systems model of adolescent risk-taking[J]. Frontiers in Human Neuroscience, 2013, 7(2): 1-4
- [24] Casey B J, Getz S, Galvan A. The adolescent brain[J]. Developmental Review, 2008, 28(1): 62-77
- [25] Steinberg L. A social neuroscience perspective on adolescent risk-taking[J]. Developmental Review, 2008, 28(1): 78-106
- [26] 周丽华, 张晓贤. 青少年高冒险行为与大脑发展 [J]. 心理学探新, 2012, 32(3): 199-203
- Zhou Li-hua, Zhang Xiao-xian. Adolescent risk-taking and brain development[J]. Psychological Exploration, 2012, 32(3): 199-203
- [27] Spear L P. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations [J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2000, 24 (4): 417-463
- [28] Van Leijenhorst L, Moor B G, de Macks Z A O, et al. Adolescent risky decision-making: Neurocognitive development of reward and control regions[J]. Neuroimage, 2010, 51(1): 345-355
- [29] Van Leijenhorst L, Zanolie K, Van Meel C S, et al. What motivates the adolescent? Brain regions mediating reward sensitivity across adolescence[J]. Cerebral Cortex, 2010, 20(1): 61-69
- [30] Casey B J. Beyond simple models of self-control to circuit-based accounts of adolescent behavior [J]. Annual Review of Psychology, 2015, 66(1): 295-319
- [31] Hwang K, Velanova K, Luna B. Strengthening of top-down frontal cognitive control networks underlying the development of inhibitory control: A functional magnetic resonance imaging effective connectivity study [J]. The Journal of Neuroscience, 2010, 30 (46): 15535-15545
- [32] 张颖, 冯廷勇. 青少年风险决策的发展认知神经机制[J]. 心理科学进展, 2014, 7:1139-1148
- Zhang Ying, Feng Ting-yong. The developmental cognitive neural mechanisms of adolescents' risky decision making [J]. Advances in Psychological Science, 2014, 7: 1139-1148
- [33] Casey B J, Caudle K. The teenage brain self-control [J]. Current Directions in Psychological Science, 2013, 22(2): 82-87
- [34] Reyna V F, Brainerd C J. Dual processes in decision making and developmental neuroscience: A fuzzy-trace model [J]. Developmental Review, 2011, 31(2): 180-206
- [35] Albert D, Steinberg L. Inhibitory control and drug abuse prevention. In M. T. Bardo, D. H. Fishbein, & R. Milich (Eds.), Peer influences on adolescent risk behavior[M]. Springer New York, 2011: 211-226
- [36] Falk L, Rickardsson A. (unpublished) Executive functions and adolescent risk taking: A dual system approach[D]. Umeå University, Department of Psychology, 2010
- [37] Wilhelms E A, Reyna V F. Fuzzy trace theory and medical decisions by minors: Differences in reasoning between adolescents and adults [J]. Journal of Medicine and Philosophy, 2013, 38(3): 268-282
- [38] Reyna V F, Mills B A. Theoretically motivated interventions for reducing sexual risk taking in adolescence: A randomized controlled experiment applying fuzzy-trace theory [J]. Journal of Experimental Psychology: General, 2014, 143(4): 1627-1648
- [39] 徐四华, 方卓, 饶恒毅. 真实和虚拟金钱奖赏影响风险决策行为[J]. 心理学报, 2013, 8: 874-886
- Xu Si-hua, Fang Zhuo, Rao Heng-yi. Real or hypothetical monetary rewards modulates risk taking behavior[J]. Acta Psychologica Sinica, 2013, 8: 874-886

(上接第 180 页)

- [32] Zhao Y, Zhang C, Chen X, et al. Overexpression of NYGGF4 (PID1) induces mitochondrial impairment in 3T3-L1 adipocytes [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2010, 340(1-2): 41-48
- [33] Stiewe T. The p53 family in differentiation and tumorigenesis[J]. Nature Reviews Cancer, 2007, 7(3): 165-168
- [34] Djioque S, Nwabo Kamdje AH, Vecchio L, et al. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs [J]. Endocrine-Related Cancer, 2013, 20(1): R1-R17
- [35] Choi JH, Park SH, Leung PC, et al. Expression of leptin receptors and potential effects of leptin on the cell growth and activation of mitogen-activated protein kinases in ovarian cancer cells [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005, 90(1): 207-210
- [36] 陈维煜, 丛丽. 脂联素及其受体抗肿瘤的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(17): 3374-3376
- Chen Wei-yu, Cong Li. The research progress in anti-tumor effect of adiponectin and its receptor [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(17): 3374-3376