

- [12] Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity; a National toxicology program workshop review[J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(6):779-789.
- [13] 王天歌, 宁光, 毕宇芳. 环境内分泌干扰物双酚 A 与糖尿病及肥胖相关性的流行病学研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(1):4-6.
- [14] Brown LM, Gent L, Davis K, et al. Metabolic impact of sex hormones on obesity[J]. Brain Res, 2010, 1350(SI):77-85.
- [15] 王强, 蔡玉娇, 郑月萍, 等. 双酚 A 对脂代谢和肥胖的影响及其机制的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4):632-636.
- [16] Janesick A, Blumberg B. Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity[J]. Int J Androl, 2012, 35(3):437-448.
- [17] Bastos SL, Kamstra JH, Ceniñ PH, et al. Effects of endocrine disrupting chemicals on in vitro global DNA methylation and adipocyte differentiation[J]. Toxicol In Vitro, 2013, 27(6):1634-1643.
- [18] 张君, 张望强, 丁毓磊, 等. 腹部脂肪组织 APN 基因 DNA 甲基化及 mRNA 表达与维吾尔族 T2DM 的相关性[J]. 遗传, 2015, 37(3):269-275.
- [19] Grun F. Theobesogen tributyltin[J]. Vitam Horm, 2014, 94(3):277-325.
- [20] Veiga-Lopez A, Moeller J, Sreedharan RA, et al. Developmental programming: interaction between prenatal BPA exposure and postnatal adiposity on metabolic variables in female sheep[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 310(3):E238-E247.
- [21] Menale C, Piccolo MT, Cirillo G, et al. Bisphenol a effects on gene expression in adipocytes from children: association with metabolic disorders[J]. J Mol Endocrinol, 2015, 54(3):289-303.
- [22] Chamorro-Garcia R, Sahu M, Abbey RJ, et al. Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice[J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(4):359-366.
- [23] Zuo ZH, Wu T, Lin MD, et al. Chronic exposure to tributyltin chloride induces pancreatic islet cell apoptosis and disrupts glucose homeostasis in male mice[J]. Environ Sci Technol, 2014, 48(9):5179-5186.
- [24] Li X, Ycaza J, Blumberg B. The environmental obesogen tributyltin chloride acts via peroxisome proliferator activated receptor gamma to induce adipogenesis in murine 3T3-L1 preadipocytes[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 127(1/2):9-15.
- [25] Zhang HY, Xue WY, Li YY, et al. Perinatal exposure to 4-nonylphenol affects adipogenesis in first and second generation rats offspring[J]. Toxicol Lett, 2014, 225(2):325-332.

(收稿日期:2017-02-25 修回日期:2017-04-13)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.24.038

瘦素与结直肠癌发生的相关性研究进展*

向德森¹综述, 黄俊^{2△}, 熊亚立¹审校

(重庆市黔江中心医院:1. 普外科, 2. 检验科 409000)

[关键词] 结直肠恶性肿瘤; 瘦素; 瘦素受体; 肥胖; 信号通路

[中图法分类号] R604

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)24-3427-04

随着人们饮食习惯改变, 加上环境污染, 近年来, 结直肠癌发病率呈现逐年增加的趋势^[1], 发病率及病死率高居恶性肿瘤前 4 位。肥胖是许多疾病的危险因素, 包括恶性肿瘤。大多数结直肠癌的发生和发展从腺瘤、息肉开始, 肥胖患者脂肪细胞分泌的脂肪因子如脂联素、瘦素与结直肠腺瘤存在密切关系^[2]。脂肪细胞不仅能储存能量, 同时也能分泌多种激素类蛋白。其中脂肪细胞分泌的瘦素、脂联素为胰岛素敏感因子, 在能量平衡、葡萄糖和脂质代谢等方面发挥着重要的作用^[3]。有研究表明, 脂联素、瘦素与结直肠癌有一定相关性^[4-5]。本文综述了瘦素与结直肠癌发生的关系及新近的临床研究进展。

1 瘦素及瘦素受体

瘦素为肥胖基因编码的产物, 是由 167 个氨基酸组成的激酶蛋白质, 瘦素通过与瘦素受体结合而发挥作用。瘦素为脂肪

细胞因子家族中的一员, 在脂肪组织新陈代谢及能量消耗方面起着重要的作用^[6-7]。由于生活水平的提高及饮食结构的改变, 肥胖人群有上升趋势, 而瘦素是肥胖症发生的关键因素^[8]。有研究认为肥胖为结直肠癌患病的主要风险^[9]。

瘦素通过与 db 基因编码的特异性受体结合而发挥作用^[8], 瘦素或瘦素受体基因的缺乏会导致严重的肥胖症和肥胖相关性糖尿病^[10]。细胞因子受体家族成员众多, 其中包括白介素受体、 γ -干扰素受体、促红细胞生成素受体、催乳素受体等, 而瘦素受体是细胞因子受体家族成员之一。瘦素受体(ob-R)存在多种异构体, 通过选择性剪接可将 ob-Rf 异构成 ob-Ra。这些异构体细胞外结构相同, 跨膜长度及细胞内的结构存在不同。长臂瘦素受体亚型(ob-RL)为信号传输的功能区域, 与瘦素结合发生作用。短臂瘦素受体(ob-RS)的功能仍有

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会 2015 年医学科研计划项目(2015MSXM133)。 作者简介:向德森(1981-), 副主任医师, 本科, 主要从事普外科胃肠、肝胆胰研究及临床工作。 △ 通信作者, E-mail:425050668@qq.com。

待进一步研究证实。瘦素发挥作用的具体结构区域仍不清楚,但其发挥作用被认为是由下丘脑调节的。ob-RL 在人体内广泛表达于外周组织,目前有大量证据表明瘦素在外周组织发挥作用^[11]。

2 瘦素的相关信号通路

瘦素可以刺激结直肠癌细胞的生长、增殖。多种结直肠癌细胞系的体外培养,瘦素可通过激活多种信号通路促进结直肠癌细胞的增殖,包括 JAK/STAT、PI3K/AKT、MAP 激酶通路^[12-14]。

2.1 瘦素和 JAK/STAT 通路的关系

Janus 激酶(JAKs)为细胞质酪氨酸激酶家族中的成员,与膜受体结合快速将信号从细胞表面传导至细胞核内发挥着重要作用。酪氨酸激酶家族有 4 种酪氨酸激酶(TyK2、JAK1、JAK2 和 JAK3),他们彼此之间拥有共同的结构域。细胞因子或生长因子通过与其受体结合,激活 JAK 激酶进而介导下游 STAT 的磷酸化。磷酸化的 STAT 蛋白形成二聚体,转移到细胞核内,结合到特定 DNA 元件上,诱导和调节靶基因的表达。瘦素通过与瘦素受体长臂(OB-R)结合刺激 JAK-STAT 通路,这条通路是瘦素发挥生物学效应的主要途径^[12-13]。

2.2 瘦素和 MAP 激酶信号通路的关系

MAP 激酶蛋白家族主要包括三大类:细胞外信号调控激酶(ERK),P38 激酶,C-Jun NH2 末端激酶(JNK)^[15]。MAP 激酶蛋白家族中 ERK 和 P38 激酶信号通路在多种细胞中可调控瘦素的生物学效应^[16]。在结肠上皮细胞中关于 MAP 激酶信号通路的特殊作用机制仍存在一定争议,但有部分研究表明这些信号通路在促进生长和抗凋亡信号方面起着重要作用^[16],尽管其他一些研究表明这些通路存在促进凋亡的作用^[17]。一项使用 HCT-15 结肠细胞株的研究表明瘦素通过激活这些 MAP 激酶信号通路,促进了细胞生长、增殖信号的转导。核因子(NF)- κ B 是一种转录因子,在各种基因转录中扮演着至关重要的角色,包括炎症反应、细胞增殖及细胞生长。瘦素在结肠癌细胞中可激活 NF- κ B 通路,这个通路的激活是促进细胞增殖及细胞生长必不可缺的通路^[18]。NF- κ B 的瘦素激活并不能被 ERK 和 P38 抑制剂抑制,这表明这些可选择性的信号系统与肥胖基因蛋白及 NF- κ B 的激活存在联系;同时表明,瘦素激活 MAP 激酶信号通路促进细胞增殖过程与瘦素直接激活 NF- κ B 通路的靶点是不同的。ERK 和 p38MAP 激酶通路的抑制剂可特异性的抑制自己独特的磷酸化激酶,而不能抑制相互的磷酸化激酶,这表明 ERK 和 p38MAP 激酶通路在瘦素调节结直肠癌细胞活动中是各自独立的活动。

2.3 瘦素和 PI3 激酶/AKT 信号通路的关系

三磷酸激酶(PI3-Kinase)是由 110×10^3 大小的催化亚基和 85×10^3 大小的调节亚基组成的一个异二聚体酶,它是酪氨酸酶受体生长因子的下游信号组件^[19]。PI3K 催化产生的脂质第二信使 PI(3,4,5)P3 进一步激活下游靶丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT^[20]。PI3K-AKT 通路可调节细胞增殖、生长、转移。在结直肠癌细胞及其他类型肿瘤中,瘦素可激活 PI3K-AKT 通路刺激细胞生长、增殖^[20]。这也表明瘦素可通过激活 JAK2 通路来调节激活 PI3-K/AKT。一些前瞻性研究表明,肥胖基因以及其受体可通过激活 PI3K/AKT 通路从而达到致癌的作用^[20]。有研究通过对 108 例中国结直肠癌患者的研究表明瘦素及其受体的表达与 PI3-K/AKT 活性分子密切相关,同时也与 pAKT、pmTOR、p70S6 激酶、P-GSK3 β 呈正相关。有类似数据表明,肥胖基因受体(OB-R)的过度表达与下游靶基因密切相关,

比如:与 p-FOXO1、XIAP 以及 Bcl-XL 相关^[21]。

3 瘦素与结直肠癌发生的关系

结直肠癌在全球范围内的发病率及病死率均高,流行病学研究表明肥胖与结直肠癌发病率及病死率的增加密切相关^[22]。多项研究表明,肥胖为结直肠癌发病风险独立因素之一,过多摄入脂肪组织可增加结直肠癌发病风险^[23]。体型较胖,脂肪摄入量较高的人群,其血清瘦素水平高,这可能是肥胖与结直肠癌之间一个重要的生物学关系。最近有研究表明血清中瘦素水平升高是结肠癌的一个独立危险因素^[24]。目前瘦素在结直肠癌中的作用机制尚未完全研究透彻,其作用机制仍存在一定争议,ob-R 作为预测结直肠癌预后的生物标志亦存在争议。但有研究表明血清瘦素水平与结肠上皮细胞癌变密切相关^[25]。根据相关研究表明瘦素主要通过以下作用机制促使结直肠细胞的增殖、生长^[12-14,19-21]。

3.1 瘦素诱导结直肠癌细胞增殖

3.1.1 瘦素可通过激活 JAK/STAT 信号通路促进结直肠癌细胞的增殖、生长。

首先瘦素与细胞表面的 ob-R 结合,激活 JAK 激酶,激活的 JAK 酶从而使通路中的 STAT 酪氨酸磷酸化,将信号从细胞外传到细胞质。磷酸化的 STAT 蛋白由二聚体方式转入细胞核内,并结合到特定 DNA 靶位上,诱导和调节目标基因表达,使得细胞增殖、生长失控,从而诱发肿瘤的发生^[12-14]。有研究报道了瘦素在结直肠癌细胞中诱导增殖的作用。这项研究表明瘦素可激活 JAK2 通路中的 STAT3^[14]。被激活的 STAT3 与细胞的增殖、抗凋亡、细胞转化存在紧密联系。用 AG490 化学抑制剂阻断 JAK2 通路,从而终止了瘦素对 STAT3 激活作用,同时也起到抑制结直肠癌肿瘤细胞的增殖效应^[26]。研究发现,结直肠癌肿瘤组织标本中存在 ob-R 的表达。瘦素在结直肠癌的发病及进展中扮演着重要角色,同时在肥胖人群中,增加了结直肠癌的发病风险。

3.1.2 瘦素还可以通过激活 PI3 激酶/AKT 信号通路促进结直肠癌细胞的增殖、生长。

细胞外瘦素与细胞膜上 ob-R 长臂结合后,激活 JAK 激酶,从而激活 IRSs 激酶,继续激活 PI3-K,活化的 PI3-K 与其异构体 PI(4,5)P2 在异构酶作用下产生的脂质第二信使 PI(3,4,5)P3 进一步激活下游靶丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT。活化的 AKT 激活 BeLX 基因,从而促使结直肠癌细胞的增殖、生长^[19-21]。用三磷酸激酶特异性阻止剂(LY294002)阻断瘦素介导的 PI3K/AKT 活性,从而可降低 AKT 的活性。类似的阻止剂 mTOR(西罗莫司)可阻断瘦素介导的 PI3-K/AKT/mTOR 的信号激活^[21]。在结直肠癌细胞中抑制 Ob-R 基因表达,因阻止 AKT 通道的活性,从而阻断了抗凋亡基因 XIAP 及促增殖基因 Bcl-XL 的表达。这表明瘦素通过调节生长基因和抗凋亡基因来调节结直肠癌细胞的生长。这些研究结果表明,瘦素是通过激活 PI3-K/AKT/mTOR 信号通路来调节结直肠癌细胞的生长、增殖。

3.2 瘦素抑制细胞凋亡,提升结直肠癌细胞的抗凋亡能力

瘦素的信号通路可介导多种生物活性分子的激活,比如:JAKs,MAPs,PI3-kinase/AKT 通路。这些被激活的信号通路与各种抗凋亡分子相互协调作用,比如:XIAP 和 BCL-XL。相关研究表明,瘦素在诱导结直肠癌细胞株扩散存在剂量依赖性,同时瘦素在血清中对肿瘤细胞有抗凋亡作用^[27]。AKT 信号通路中同时还存在抗凋亡基因的表达,瘦素激活 AKT 前部分过程相同,瘦素激活 AKT 信号通路后,若 AKT 激活 BeLX 基因则促进细胞增殖,若活化的 AKT 可激活 XIAP 基因表达,则抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白水解酶,从而阻止肿瘤细

胞凋亡,因此提高结直肠癌抗凋亡的能力^[19-21,27]。

3.3 瘦素刺激肿瘤细胞的转移 肿瘤转移是一个多步骤的生物学效应,肿瘤转移需要一个长期、复杂的过程。癌细胞的黏附能力和侵袭能力是转移反应中的关键因素。肿瘤细胞的黏附功能、细胞外基质蛋白水解酶、侵袭是肿瘤细胞转移的必备条件。癌细胞的生存主要通过调控多种信号通路及细胞分子的参与,从而达到癌细胞的转移和侵袭的目的^[28]。环境中的多种趋化因子与生长因子通过与细胞表面受体结合,激活细胞内信号,可导致肿瘤细胞的扩散、转移^[29]。肥胖基因受体(ob-R)的 mRNA 高表达可增加结直肠癌转移风险,这表明瘦素在结直肠癌转移过程中起着重要作用。结肠癌患者血清瘦素水平升高,表明结肠癌的发生、发展与瘦素有着直接的关系^[30]。最近的几项研究表明,瘦素在多种肿瘤细胞中起着生长因子的作用,这同时也支持瘦素参与了结直肠癌发生的观点。重要的发现是,ob-R 不仅在结肠癌细胞系中表达,同时在结肠肿瘤、结肠息肉,腺瘤旁的黏膜中也表达^[31-32]。在体外的研究,瘦素可刺激人类结肠癌细胞的增殖和侵袭。另一方面,研究表明增加体内瘦素水平可引起结肠癌细胞增殖,而高脂饮食导致血浆瘦素升高,同样可促进结直肠癌细胞的增殖^[30]。肿瘤的生长、侵袭、转移与瘦素诱导血管生长有着根本的关系^[27]。瘦素通过激活 JAK 及 ERK 信号通路影响结直肠癌干细胞的生长发育及促进结直肠癌细胞的黏附侵袭^[33]。但是瘦素怎样在结直肠癌发生、发展过程中发挥作用,有待进一步研究。可能与瘦素基因的激活、PI3 激酶/AKT 的激活联合各种抗凋亡信号的共同作用刺激结直肠癌肿瘤细胞的生长。

4 总结与展望

瘦素在不同组织中扮演着多种功能细胞因子的作用,同时也参与整个机体多种细胞调节功能。在人群中,瘦素与体质量指数呈正相关,瘦素除了神经内分泌功能外,还可以作为生长促进因子通过多种方式诱导多种肿瘤细胞的生长。多项研究表明,瘦素能特异地激活多种细胞信号通路^[12-14],比如:JAK 激酶,PI3-激酶/AKT 及 MAP 激酶信号通路。这些特异性的信号通路可诱导恶性肿瘤细胞的生长、增殖、转移。肥胖患者中血清的瘦素水平有升高趋势,同时 ob-R 的表达与肿瘤的临床分期、肿瘤预后可能存在重要的关联。这些研究表明,瘦素在结肠的发生、发展、预后起着至关重要的作用。后期临床试验将进一步研究血清脂联素联合瘦素在 CRC 高危人群中早期筛查的作用。为建立符合我国国情的结直肠癌筛查机制提供参考资料。

参考文献

- [1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6):1374-1403.
- [2] Comstock SS, Hortos K, Kovan B, et al. Adipokines and obesity are associated with colorectal polyps in adult males: a cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85939.
- [3] Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, et al. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26(11):1407-1433.
- [4] 路璐,李翼,马启玲,等.结直肠癌患者血清瘦素、脂联素和抵抗素水平的临床分析[J]. *医学研究杂志*, 2010, 39

- (9):78-80.
- [5] 向德森,张敬,肖杰,等.脂联素基因多态性与结直肠癌发病风险关联性研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(25):3493-3496.
- [6] Gorska E, Popko K, Stelmaszczyk-Emmel A, et al. Leptin receptors[Z], 2010:50-54.
- [7] Jung CH, Kim MS. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity[J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(2):201-207.
- [8] Guffey CR, Fan D, Singh UP, et al. Linking obesity to colorectal cancer: recent insights into plausible biological mechanisms[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16(5):595-600.
- [9] Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. prevalence of obesity and trends in body mass index among us children and adolescents, 1999 - 2010[J]. *JAMA*, 2012, 307(5):483-490.
- [10] Aloulou N, Bastuji-Garin S, Le Gouvello SA, et al. Involvement of the leptin receptor in the immune response in intestinal cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22):9413-9422.
- [11] Ahima RS, Flier JS. Leptin[J]. *Annu Rev Physiol*, 2000(62):413-437.
- [12] Saxena NK, Sharma D, Ding XK, et al. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6):2497-2507.
- [13] Huang XF, Chen JZ. Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer[J]. *Obes Rev*, 2009, 10(6):610-616.
- [14] Quintas-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: JAK/STAT pathway: mutations, inhibitors, and resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8):1933-1940.
- [15] Taylor CA, Zheng Q, Liu Z, et al. Role of p38 and JNK MAPK signaling pathways and tumor suppressor p53 on induction of apoptosis in response to Ad-EiF5A1 in A549 lung cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2013(12):35.
- [16] Ogunwobi O, Mutungi G, Beales IL. Leptin stimulates proliferation and inhibits apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells by cyclooxygenase-2-dependent, prostaglandin-E2-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and c-Jun NH2-terminal kinase activation[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(9):4505-4516.
- [17] Lee EJ, Park HG, Kang HS. Sodium salicylate induces apoptosis in HCT116 colorectal cancer cells through activation of p38MAPK[J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(2):503-508.
- [18] Hussain AR, Ahmed SO, Ahmed M, et al. Cross-talk between NFκB and the PI3-kinase/AKT pathway can be targeted in primary effusion lymphoma (PEL) cell lines for efficient apoptosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39945.
- [19] Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway[J]. *Science*, 2002, 296(5573):1655-1657.

- [20] Jiang BH, Aoki M, Zheng JZ, et al. Myogenic signaling of phosphatidylinositol 3-kinase requires the serine-threonine kinase Akt/protein kinase B[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(5):2077-2081.
- [21] Uddin S, Bu R, Ahmed M, et al. Overexpression of leptin receptor predicts an unfavorable outcome in middle eastern ovarian cancer[J]. Mol Cancer, 2009(8):74.
- [22] Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer[J]. Gut, 2013, 62(6):933-947.
- [23] Bray GA. Medical consequences of obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6):2583-2589.
- [24] Song M, Zhang X, Wu K, et al. Plasma adiponectin and soluble leptin receptor and risk of colorectal cancer: a prospective study[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2013, 6(9):875-885.
- [25] Liu L, Zhong R, Wei S, et al. The leptin gene family and colorectal cancer: interaction with smoking behavior and family history of cancer [J]. PLoS One, 2013, 8(4):e60777.
- [26] Ma XT, Wang S, Ye YJ, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling pathway in human colorectal carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(11):1569-1573.
- [27] Bhav SL, Teknos TN, Pan Q. Molecular parameters of head and neck cancer metastasis[J]. Crit Rev Eukaryot
- Gene Expr, 2011, 21(2):143-153.
- [28] Sarfstein R, Werner H. Minireview: nuclear insulin and insulin-like growth factor-1 receptors; a novel paradigm in signal transduction[J]. Endocrinology, 2013, 154(5):1672-1679.
- [29] Stattin P, Palmqvist R, Soderberg S, et al. Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden[J]. Oncol Rep, 2003, 10(6):2015-2021.
- [30] Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor[J]. Science, 1998, 281(5383):1683-1686.
- [31] Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, et al. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells[J]. Gastroenterology, 2001, 121(1):79-90.
- [32] Liu Z, Uesaka T, Watanabe H, et al. High fat diet enhances colonic cell proliferation and carcinogenesis in rats by elevating serum leptin[J]. Int J Oncol, 2001, 19(5):1009-1014.
- [33] Yoon KW, Park SY, Kim JY, et al. Leptin-induced adhesion and invasion in colorectal cancer cell lines[J]. Oncol Rep, 2014, 31(6):2493-2498.

(收稿日期:2017-03-01 修回日期:2017-04-15)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.24.039

睡眠不足与心血管代谢性疾病相关性研究进展

杨婷婷¹, Anne F. Fish², 孔维敏³综述, 楼青青^{4△}审校

(1. 南京中医药大学护理学院, 南京 210023; 2. College of Nursing (ISP Program), University of Missouri-St. Louis, St. Louis 63121; 3. 江苏省盐城市第一人民医院心内科 224005; 4. 南京中医药大学附属中西医结合医院健康教育科, 南京 210028)

[关键词] 睡眠; 糖尿病; 肥胖; 心血管疾病

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)24-3430-04

睡眠是一个重要和复杂的生理过程,是维持代谢平衡的关键。代谢平衡紊乱会增加心血管代谢性危险因素的发生风险。慢性睡眠不足及睡眠质量下降在现代社会非常普遍^[1-2]。越来越多的研究表明,睡眠不足可能是心血管及代谢性疾病发生发展的危险因素,并且心血管及代谢性疾病与睡眠调节代谢途径相互重叠和交织^[3]。心血管代谢性危险因素主要包括肥胖、糖尿病和心血管疾病等,这些疾病具有非常紧密的相关性且发生疾病的危险因素也相互作用^[4]。这些疾病越来越常见,带来严重后果,睡眠改善可以一定程度减轻疾病的进展。本综述旨在阐述不同人群睡眠时间与心血管及代谢性疾病的交互影响联系,提高公众关注睡眠的意识,针对不同人群采取不同的解决措施。

1 睡眠与肥胖的关系

流行病学研究指出,睡眠时间不足的成人^[5]和儿童^[6](成人小于6小时/晚和儿童小于10小时/晚)和平均睡眠时间(成人7~8小时/晚和儿童10小时/晚)相比往往出现明显的体质

量增加及更大的体质量指数、脂肪比例和腹围。此外,睡眠时间短和体质量之间的关联在儿童中表现更明显,似乎随着年龄的增长这种关联会减小^[7]。这些结果表明,儿童身体状况可能更容易受睡眠时间短影响。然而,这可能是由于儿童需要更多的睡眠时间(国际睡眠组织推荐儿童睡眠时间为10 h或更长时间,推荐成年人7~9 h睡眠时间^[8])。

研究显示,近20年来,儿童青少年发生肥胖概率显著增加,而在这些肥胖和超重儿童中其代谢综合征流行率又高达60%^[9]。儿童青少年发生肥胖概率显著增加,与睡眠有关。一个关于中国8760名6~18岁城市青少年横断面研究表明,睡眠时间与肥胖之间存在关联,且与年龄和性别均相关^[10]。该研究发现肥胖的患病率总体是8.4%(男生9.8%和女生5.7%)。在校正了年龄,饮食和身体活动及久坐行为后,睡眠时间少于7 h发生肥胖的风险在男生中是0.70(95%CI 0.69~0.72),女生中为1.73(95%CI 1.71~1.74)。按年龄分层,6~12岁男孩睡眠时间小于7 h者对比于睡眠时间大于9 h