

- fuse large B-cell lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17):15035 – 15049.
- 20 Huang JX, Wu YA, He YH. Expression of MicroRNA-26a and Its Target Gene CDK6 in Extra-nodal NK/T-Cell Lymphoma [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2015, 23(4):1021 – 1025.
- 21 Huang HB, Zhan R, Wu SQ, et al. Expression of MCL-1 and microRNA-29a in extranodal NK/T-cell lymphoma tissue[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2013, 21(1):95 – 98.
- 22 Huang H, Fan L, Zhan R, et al. Expression of microRNA-10a, microRNA-342-3p and their predicted target gene TIAM1 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1):345 – 351.
- 23 Liang L, Nong L, Zhang S, et al. The downregulation of PRDM1/ Blimp-1 is associated with aberrant expression of miR-223 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33:7.
- 24 Ji WG, Zhang XD, Sun XD, et al. miRNA-155 modulates the malignant biological characteristics of NK/T-cell lymphoma cells by targeting FOXO3a gene[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(6):882 – 888.
- 25 Wu X, Liu P, Zhang H, et al. Wogonin as a targeted therapeutic agent for EBV(+) lymphoma cells involved in LMP1/NF- κ B/miR-155/PU.1 pathway[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):147.
- 26 Lin TC, Liu TY, Hsu SM, et al. Epstein-Barr virus-encoded miR-BART20-5p inhibits T-bet translation with secondary suppression of p53 in invasive nasal NK/T-cell lymphoma [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5):1865 – 1875.
- 27 Huang WT, Lin CW. EBV-encoded miR-BART20-5p and miR-BART8 inhibit the IFN- γ -STAT1 pathway associated with disease progression in nasal NK-cell lymphoma[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(4):1185 – 1197.
- 28 Komabayashi Y, Kishibe K, Nagato T, et al. Downregulation of miR-15a due to LMP1 promotes cell proliferation and predicts poor prognosis in nasal NK/T-cell lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(1):25 – 33.
- 29 Chen HH, Huang WT, Yang LW, et al. The PTEN-AKT-mTOR/ RICTOR Pathway in Nasal Natural Killer Cell Lymphoma Is Activated by miR-494-3p via PTEN But Inhibited by miR-142-3p via RICTOR[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(5):1487 – 1499.
- 30 Paik JH, Jang JY, Jeon YK, et al. MicroRNA-146a downregulates NF- κ B activity via targeting TRAF6 and functions as a tumor suppressor having strong prognostic implications in NK/T cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(14):4761 – 4771.
- 31 Watanabe A, Tagawa H, Yamashita J, et al. The role of microRNA-150 as a tumor suppressor in malignant lymphoma[J]. *Leukemia*, 2011, 25(8):1324 – 1334.
- [收稿日期 2017-07-17][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

脂联素与急性胰腺炎关系的研究进展

曹 聪(综述), 黄赞松(审校)

基金项目: 广西高校中青年教师基础能力提升项目(编号:KY2016LX255); 百色市科学研究与技术开发项目(编号:百科计 20160613); 广西高校重点实验室开放项目(编号:kfkt20160049)

作者单位: 533000 广西,右江民族医学院附属医院消化内科(曹 聪); 533000 广西,右江民族医学院研究生院(黄赞松)

作者简介: 曹 聪(1983-),男,医学硕士,主治医师,研究方向:内科学。E-mail:281261971@qq.com

通讯作者: 黄赞松(1962-),男,医学硕士,教授,主任医师,研究方向:内科学。E-mail:huangzansong@hotmail.com

【摘要】 脂联素(adiponectin, APN)为白色脂肪组织特异性分泌的脂肪细胞因子,作用广泛,在脂肪代谢、能量代谢、糖代谢、心血管系统中发挥重要作用,具有抗炎、抗粥样硬化、胰岛素增敏等多种功能。大量研究证实脂联素与急性胰腺炎关系密切,该文对脂联素与急性胰腺炎关系的研究进展进行综述。

【关键词】 脂联素; 急性胰腺炎; 脂肪因子

【中图分类号】 R 576 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2018)08-0834-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.08.31

Research progress of association between adiponectin and acute pancreatitis CAO Cong, HUANG Zan-song.

Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi 533000, China

[**Abstract**] Adiponectin (APN) is a highly adipocyte-specific secretory adipokine by white adipose tissue. APN affects the regulation of lipid and energy metabolism, glucose metabolism and cardiovascular function. APN has a variety of functions including anti-inflammatory, anti-atherosclerotic, insulin sensitization and so on. A large number of studies indicate that APN plays an important role in occurrence and development of acute pancreatitis. In this paper, we review the relationship between adiponectin and pancreatitis.

[**Key words**] Adiponectin (APN); Acute pancreatitis (AP); Adipokines

脂联素(adiponectin, APN)是主要由白色脂肪组织分泌的一种含 244 个氨基酸的蛋白质,由 Scherer 等^[1]在小鼠脂肪细胞中发现,其分子量为 30 kd,又称为脂肪补体相关蛋白 30 (Acrp30),为一种具有抗炎作用的脂肪因子。其抗炎作用主要通过受体实现,目前认为主要通过以下几个方面起作用:直接作用于炎性细胞、抑制核转录因子- κ B 的活化、与肿瘤坏死因子(TNF- α)的相互作用,进而抑制炎症反应,其不仅可抑制局部的慢性低水平炎症反应,还可降低全身炎症反应^[2~5]。APN 作为血循环中最丰富的脂肪因子,除了抗炎作用,还具有抗糖代谢、抗纤维化、抗动脉硬化等多种作用。急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由多种因素介导的炎症性过程,研究证明脂肪因子与急性胰腺炎进程密切相关^[6],也与急性胰腺炎严重程度密切相关^[7~9],其中抵抗素和瘦素是预测急性胰腺炎临床病程的潜在标志物^[7]。而 APN 为脂肪因子中具有抗炎作用的重要因子,近年研究证实其在胰腺炎中发挥着重要作用,故本文就 APN 与胰腺炎的关系研究进展进行综述。

1 脂联素与急性胰腺炎的相关性

急性胰腺炎是多种病因导致胰腺组织自身消化所致的胰腺水肿、出血及坏死等炎症损伤,是一种炎症性疾病。而 APN 是脂肪细胞分泌的具有抗炎作用的一种脂肪因子,其在抗急性胰腺炎中发挥重要作用。有研究^[8]发现 APN 水平与体重指标及急性胰腺炎程度呈负相关,且可能通过激活 APN 起作用。在蛙皮素诱导的急性胰腺炎模型中,缺乏 APN 使得胰腺损伤与炎症反应增加,而 APN 过表达则减轻急性胰腺炎的程度^[10]。张瑜红等^[11]研究发现急性坏死性大鼠模型中血清 APN 在发病早期缓慢下降,24 h 后迅速下降,48 h 后进一步降低,呈现出一定的规律性,且与胰腺病理学评分及 TNF- α 水平呈高度负相关,提示 APN 与坏死性急性胰腺炎密切相关,在其发病机制中起重要作用。在胰腺炎模型狗中,Paek 等^[12]研究发现 APN 在急性胰腺炎模型狗中的表达低于健康对照组,且其水平在存活狗与死亡狗中表达有差异,提示 APN 可能与急性胰腺炎发病相关,且可能与急性胰腺炎死亡率相关。以上研

究提示 APN 可能与急性胰腺炎相关,其可能在胰腺炎中起保护作用,但具体作用机制尚未明确,仍需进一步研究。

2 脂联素与急性胰腺炎严重程度的相关性

急性胰腺炎在临床上可分为轻症、中度重症及重症等,其中约 20% 为重症急性胰腺炎,病死率达 10% ~ 20%^[13],因此,探讨重症急性胰腺炎发病机制及治疗靶点具有重要意义。目前国内关于 APN 与急性胰腺炎的相关性研究重点在于 APN 与急性胰腺炎严重程度的关系,目前两者的关系尚未得到统一的结论,大部分研究认为 APN 与急性胰腺炎严重程度密切相关。研究^[6,14~16]证实 APN 在重症急性胰腺炎发展过程中起重要作用,在急性胰腺炎中起保护作用,与急性胰腺炎的严重程度相关,可作为急性胰腺炎严重程度的预测因子。Karpavicius 等^[6]对 2002 ~ 2012 年关于脂肪因子在急性胰腺炎诊断中的价值的相关文献进行总结,显示血清 APN 在轻型及重型急性胰腺炎患者中存在明显差异,可作为胰腺炎严重程度的预测因子。Sharma 等^[8]报道重症急性胰腺炎患者血液中 APN 的水平低于轻症患者,且 APN 作为严重程度预测因子的曲线下面积为 0.75,提示 APN 是影响 AP 严重程度的一个重要因素,可能作为预测 AP 严重程度的因子,但患者在入院后第 4 ~ 7 天血清 APN 水平没有显示出有预测严重程度的作用。因此,APN 与急性胰腺炎严重程度的关系仍有待进一步研究。邱定周的研究^[17]显示重型胰腺炎患儿血浆 CRP、CRP/APN 比值高于轻型胰腺炎患儿,而 APN 水平则相反,Ranson 评分系统是评估急性胰腺炎严重程度的一种方式,Pearson 相关分析显示 CRP 水平高低与急性胰腺炎 Ranson 评分高低呈正相关,而 APN 水平的高低与急性胰腺炎 Ranson 评分呈负相关,同样提示 APN 可能作为急性胰腺炎的一种预测因子。而 CRP 是非特异性炎症因子,可在一定程度上反应胰腺的炎症程度。因此,推测 APN 可能通过拮抗 CRP 的炎症作用而产生抗炎作用,减轻 CRP 升高对胰腺的损害。模型鼠的研究^[18~20]显示 APN 在急性胰腺炎组中的表达低于对照组,且重症胰腺炎组低于轻型组,其浓度与胰腺炎

严重程度相关,可抑制重症急性胰腺炎的进展,在急性胰腺炎病程中起保护作用。进一步的研究^[19,20]发现其与炎症相关因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达水平及胰腺组织病理评分呈负相关,可能通过下调 NF- κ B 通路及抑制促炎因子如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 发挥抗炎作用。实验小鼠通过高脂肪饮食 2 周及低剂量蛙皮素诱导急性胰腺炎,显示 APN 缺乏加重了胰腺的严重程度。相反,腺病毒介导的 APN 过表达则减轻了胰腺炎的严重程度,且发现 APN 敲除的小鼠巨噬细胞/嗜中性粒细胞浸润和 TNF- α 的表达增加,腺病毒介导的 APN 过表达则抑制了巨噬细胞的浸润^[10],提示 APN 与急性胰腺炎发病发展有关,其在胰腺炎中可能起保护作用,机制可能与抑制巨噬细胞和/或嗜中性粒细胞功能相关。以上研究提示 APN 可能是急性胰腺炎一个保护性因子,有可能成为预测急性胰腺炎严重性和预后的指标之一,提高 APN 水平可能作为胰腺炎治疗的一种重要方式。但也有研究发现 APN 与胰腺炎的严重程度无相关性。Schäffler 等^[9]首次报道血清抗素水平可作为 AP 患者胰周坏死、临床严重性以及临床终点指标的一个早期预测标志物,但瘦素和 APN 并不能作为一个可靠的早期预测临床严重性的标志物。Tukiainen 等^[21]检测 24 例急性胰腺炎患者的血清 APN 水平,结果提示轻型和重型患者之间没有差异。李千迅等^[22]也发现入院时 APN 在重型患者与轻型患者之间的表达水平无差异,且在好转的轻型患者与恶化的轻型患者中也无差异。Schäffler 等^[7]的研究发现血清 APN 与评估胰腺炎严重程度的 Ranson 或 APACHE-II (急性生理慢性健康-II) 评分无相关性。于小鼠中分别注射含 APN 的腺病毒及不含 APN 的腺病毒,结果显示 APN 的上调可增加胰腺炎的细胞因子 IL-6 的水平,但不能减轻胰腺组织的炎症严重程度,即其可能与急性胰腺炎严重程度无相关性^[13]。由此可见,目前 APN 与急性胰腺炎严重程度的关系仍有很大争议,但可以肯定的是其与急性胰腺炎及其进展关系密切,鉴于重症急性胰腺炎的高病死率,继续深入研究 APN 在急性胰腺炎严重程度中的作用具有重要意义。

3 脂联素与急性胰腺炎并发症的相关性

急性胰腺炎可产生多种并发症,包括局部并发症如胰腺脓肿、假性囊肿,及全身并发症如多器官功能衰竭、慢性胰腺炎、糖尿病等,其中器官损害是急性胰腺炎患者早期死亡的主要原因,伴持续性器官损害的急性胰腺炎患者病死率已上升至 50%,是暂

时性器官损害患者的 8 倍^[23~25]。研究发现 AP 患者血清 APN 水平降低可增加器官损害的风险^[8]。但得出相反结论的研究^[26,27]显示抵抗素在合并持续性器官衰竭的急性胰腺炎患者中显著升高,且其用于预测持续性器官衰竭的能力与 APACHE-II 相似,而瘦素和 APN 虽然有所升高,但差异无统计学意义,且 APN 与持续性器官衰竭无明显关系。胰腺炎患者易并发继发性糖尿病,且脂肪因子与糖代谢过程如胰岛素敏感性、胰岛素分泌等相关,有研究^[13]显示 APN 与伴持续性高血糖的急性胰腺炎患者的严重程度呈正相关,与血糖正常的急性胰腺炎患者的严重程度呈负相关,提示 APN 可能与急性胰腺炎患者的血糖调节有关。

4 小结

APN 作为一种新型的脂肪因子,具有抗炎、抗糖代谢、抗纤维化等多种生物学作用,参与肿瘤的发生发展等过程,在急性胰腺炎发生发展中发挥着重要作用,可能是急性胰腺炎的治疗靶点,具有广阔的临床应用前景,但其具体作用及作用机制等仍存在争议,尚需更多的大规模研究加以证实。

参考文献

- 1 Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45):26746-26749.
- 2 Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway[J]. Circulation, 2000, 102(11):1296-1301.
- 3 Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005, 288(5): R1220-R1225.
- 4 Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 323(2):630-635.
- 5 李 渊,房 伟,王 辉,等. 脂联素在炎症疾病中的作用[J]. 中国医药指南, 2016, 14(22):32-33.
- 6 Karpavicius A, Dambrauskas Z, Sileikis A, et al. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: comprehensive review [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(45):6620-6627.
- 7 Schäffler A, Landfried K, Völk M, et al. Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: pilot study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(3):326-334.
- 8 Sharma A, Muddana V, Lamb J, et al. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2009, 38(8):907-912.
- 9 Schäffler A, Hamer O, Dickopf J, et al. Admission resistin levels predict peripancreatic necrosis and clinical severity in acute pancreati-

tis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(11): 2474 – 2484.

10 Araki H, Nishihara T, Matsuda M, et al. Adiponectin plays a protective role in caerulein-induced acute pancreatitis in mice fed a high-fat diet[J]. *Gut*, 2008, 57(10): 1431 – 1440.

11 张瑜红, 唐国都, 许志毅, 等. 急性坏死性胰腺炎模型大鼠血清脂联素表达水平及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(10): 2074 – 2076.

12 Paek J, Kang JH, Kim HS, et al. Serum Adipokine Concentrations in Dogs with Acute Pancreatitis[J]. *J Vet Intern Med*, 2014, 28(6): 1760 – 1769.

13 Al-Azzawi HH, Ziegler KM, Swartz-Basile DA, et al. Does Adiponectin Upregulation Attenuate the Severity of Acute Pancreatitis in Obesity? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(8): 1394 – 1400.

14 Kennedy JI, Askelund KJ, Premkumar R, et al. Leptin Is Associated With Persistence of Hyperglycemia in Acute Pancreatitis: A Prospective Clinical Study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(6): e2382.

15 Evans AC, Papachristou GI, Whitcomb DC. Obesity and the risk of severe acute pancreatitis[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2010, 56(2): 169 – 179.

16 韩超群, 杨 芬, 刘 俊, 等. 脂联素在重症急性胰腺炎脂肪组织中的表达及意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(1): 75 – 77.

17 邱定周. 血浆 CRP/APN 比值与儿童急性胰腺炎 Ranson 评分的相关性[J]. *现代医学*, 2011, 11(9): 17 – 18.

18 Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, et al. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(3): G552 – G558.

19 薛乐宁, 谭 勇, 林 敏, 等. 大鼠急性胰腺炎中脂肪细胞因子水平的变化及其可能意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2011, 31(11): 1600 – 1604.

20 董 波. 脂联素对重症急性胰腺炎的保护作用及其机制[J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17(5): 371 – 374.

21 Tukiainen E, Kylanpaa ML, Ebeling P, et al. Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2006, 32(2): 211 – 214.

22 李千迅, 杨文颖, 杨 卓, 等. 脂肪因子在评估急性胰腺炎预后价值中的探讨[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(11): 1799 – 1801.

23 Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2002, 89(3): 298 – 302.

24 Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis[J]. *Gut*, 2004, 53(9): 1340 – 1344.

25 Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(6): 738 – 744.

26 Yu P, Wang S, Qiu Z, et al. Efficacy of resistin and leptin in predicting persistent organ failure in patients with acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2016, 16(6): 952 – 957.

27 余鹏飞. 雨蛙素诱导胰腺炎模型的探索及脂肪因子预测持续性器官衰竭的临床初步研究[D]. 第四军医大学, 2015.

[收稿日期 2017 – 10 – 30] [本文编辑 谭 毅 刘京虹]

新进展综述

腹腔镜低位直肠癌根治术的研究进展

谢桂生(综述), 董保国(审校)

作者单位: 530031 南宁, 广西医科大学第三附属医院胃肠外科
作者简介: 谢桂生(1968 –), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 胃肠外科及微创外科疾病的诊治。E-mail: xgs2009xgs@163.com

[摘要] 随着腹腔镜设备和技术的迅速发展, 手术经验的不断积累, 应用腹腔镜治疗低位直肠癌根治效果好、安全性高, 具有手术视野清晰、创伤小、生理干扰轻及术后正常活动恢复快的优势。为了探讨腹腔镜低位直肠癌手术的疗效, 不断提高患者满意的肛门功能和生活质量, 该文对近年来腹腔镜低位直肠癌根治术的研究概况进行综述。

[关键词] 低位直肠癌; 腹腔镜; 根治术; 保肛术

[中图分类号] R 735.37 [文献标识码] A [文章编号] 1674 – 3806(2018)08 – 0837 – 05
doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2018.08.32