

· 讲座 ·

脂联素及其受体在肥胖相关的乳腺癌中的作用

尹庚申 郭明明 余之刚

【摘要】 肥胖指脂肪组织在体内异常或过度的蓄积。它影响着女性常见的恶性肿瘤之一乳腺癌的发生、发展及治疗效果和预后。脂肪组织可产生多种细胞因子,其中脂联素在肥胖相关的乳腺癌中发挥着重要作用。流行病学研究表明,血浆或血清脂联素水平与肥胖相关的乳腺癌的关系受患者月经状态、乳腺癌家族史、体质指数等因素的影响。脂联素对乳腺癌的作用主要体现在阻止细胞增殖和促进细胞凋亡、参与肿瘤细胞的血管化、影响乳腺癌细胞的侵袭性等方面。进一步明确脂联素在肥胖相关的乳腺癌中的作用机制,有可能为乳腺癌的预防或治疗提供一个新的突破口。

【关键词】 乳腺肿瘤; 脂联素; 脂联素受体; 肥胖

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一。中国癌症统计数据显示:2015 年,新发恶性肿瘤患者预计达 4 292 000 例,乳腺癌患者占女性新发恶性肿瘤的 15%,其中城市约为农村的 2.4 倍^[1]。许多因素都与乳腺癌的发病风险相关,比如肿瘤家族史、基因、环境因素、生活方式等^[2]。研究发现肥胖可能是乳腺癌的一个危险因素^[3]。

肥胖指脂肪组织在体内异常或过度的蓄积,并影响人的健康^[4]。世界卫生组织制定的肥胖标准为体质指数(body mass index, BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ^[5]。由于人种的差异,适合中国人群肥胖的标准为 BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ^[6]。肥胖与多种疾病有关,其中乳腺癌的发生、发展、治疗效果及预后均与肥胖相关^[7-10],因此,乳腺癌可称为一种肥胖相关的肿瘤。肥胖除了受饮食及运动影响外,内分泌因素也占据了重要的地位。脂肪组织也可产生多种细胞因子,参与体内各种代谢活动进而影响乳腺癌发生、发展。脂联素(adiponectin)是目前发现的唯一随肥胖而血浆水平降低的脂肪因子,在炎症、动脉粥样硬化及肥胖相关的癌症中发挥着重要作用。笔者对脂联素及其受体在乳腺癌方面的研究进行系统性回顾。

一、脂联素及其受体

(一)脂联素基因及脂联素蛋白结构

脂联素是由 Scherer 等^[11]于 1995 年在小鼠 3T3-L1 前脂肪细胞系的分化过程中分离克隆发现的。国际基因命名委员会将脂联素基因命名为 ADIPOQ。它位于人 3 号染色体 q27 区,由 3 个外显子、2 个内显子组成^[12]。人脂联素是一种主要由白色脂肪细胞分泌的重要的脂肪因子^[13],与胶原蛋白 X、胶原蛋白 VIII、补体 C1q 高度同源^[14]。脂联素由 244 个氨基酸组成^[15],由 N-端信号序列、C-端球状序列、特异序列及 22 种氨基酸构成的胶原重复序列 4 部分组成^[11],其中球状区是脂联素生物活性的关键部位。现已发现脂联素存在 5 种构型^[5]:球型脂联素(globular adiponectin, gAPN)、全长型脂联素(full-length adiponectin, fAPN)、低分子

质量脂联素(low molecular weight adiponectin, LMWAPN)、中分子质量脂联素(medium molecular weight adiponectin, MMWAPN)及高分子质量脂联素(high molecular weight adiponectin, HMWAPN)。人体循环系统中,绝大多数(>80%)脂联素是高分子质量多聚体形式,极少部分为六聚体(<10%)和三聚体(<10%)形式^[13, 16]。各组分(尤其是高分子质量脂联素与其他形式脂联素)间存在生物学活性、受体亲和力和力等方面的差异。

(二)脂联素受体(adiponectin receptor, adipoR)

在人体内,脂联素主要通过与其相应受体的结合来发挥生物学功能。目前已知的脂联素受体主要有 3 种:adipoR1、adipoR2 及 T-钙黏素(T-cadherin)。adipoR1 和 adipoR2 均为含有 7 次跨膜结构的蛋白质,其 N 端位于细胞内, C 端位于细胞外,与 G 蛋白偶联受体家族的拓扑结构相反^[17]。3 种脂联素受体在人体内分布情况及与脂联素的亲和力不尽相同。adipoR1 主要在骨骼肌细胞和内皮细胞中大量表达,与 gAPN 的亲和力较强,但与 fAPN 亲和力低。adipoR2 主要分布于肝脏,与 gAPN 和 fAPN 均有中等亲和力。作为一种非经典脂联素受体, T-cadherin 能够与 MMWAPN、HMWAPN 结合,但不能与 LMWAPN 结合。有研究表明 T-cadherin 可能在脂联素传导代谢信号中发挥作用^[18],因 T-cadherin 缺少信号传导所需的胞内结构域,所以它可能作为共受体与 adipoR1 及 adipoR2 竞争性结合脂联素或者干扰脂联素的细胞内信号转导^[19]。

二、脂联素的调节及生理作用

(一)脂联素的分泌及其调节过程

脂联素主要由正常白色脂肪细胞分泌,其分泌受多方面因素的影响:(1)遗传因素。Lindsay 等^[20]从印第安人中选取了样本,然后进行血清脂联素的全基因组连锁分析,发现血清脂联素水平受遗传因素的影响。(2)性别因素。Pajvani 等^[21]研究发现,雄鼠脂联素水平低于雌鼠。(3)噻唑烷二酮类药物。其可以激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ,进而增强脂联素启动子的活性,从而增加脂联素的表达,增加血浆脂联素浓度^[22]。(4)肥胖因素。多项研究显示,脂联素水平与肥胖成负相关^[23-24]。此外, Liu 等^[25]研究发现胰岛素、血管紧张素 II、肿瘤坏死因子- α 、IL-6、IL-1 β 、干扰素- γ 等细

胞因子,以及肥胖、动脉粥样硬化、糖尿病、高血压病和代谢综合征等疾病,都可能对脂联素基因的转录、翻译及蛋白加工阶段产生影响。

(二)脂联素的生理作用及其与疾病的关系

脂联素在能量代谢及正常的脂肪组织中发挥主要作用。脂联素可以通过与受体结合后优先减少肝脏和肌肉中的甘油三酯,从而降低胰岛素耐受性;脂联素还通过转化生长因子- α 等细胞因子活化核 κ B 因子,从而减少促炎细胞因子并降低胰岛素耐受性,可以说脂联素是内源性胰岛素增敏剂^[26-27]。Villarreal-Molina 等^[28] 研究发现,脂联素可以通过抗凋亡、抗氧化和抗炎活性,保护血管内皮细胞,抑制平滑肌细胞增殖与迁移,抑制巨噬细胞吞噬功能等,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。此外,有 Meta 分析及病例对照研究显示:结直肠癌患者的血浆脂联素水平明显低于健康对照组,低脂联素水平时,子宫内膜癌的发病风险更高^[29-31]。因此,脂联素还是一些癌症的保护因素。

三、脂联素与乳腺癌

(一)外周血脂联素水平与乳腺癌的关系

Miyoshi 等^[32] 于 2003 年提出低血清脂联素水平可以显著增加乳腺癌的发病风险。脂联素与乳腺癌发病风险之间的这种关系在后续部分回顾性病例对照研究中得到了证实^[33]。2014 年,Macis 等^[34] 关于脂联素与乳腺癌风险的 Meta 分析显示:低脂联素水平使具有乳腺癌高危因素的绝经前女性的发病风险增加了 12% ($P=0.03$);根据月经状态分层研究时发现:脂联素水平与绝经前乳腺癌风险呈正相关。然而, Gunter 等^[35] 通过病例对照研究发现,血浆脂联素水平与乳腺癌风险无关。并且, Liu 等^[36] 的 Meta 分析显示:高血浆或血清脂联素水平不影响乳腺癌风险;亚组分析显示,在绝经后女性中,高血浆或血清脂联素水平可降低乳腺癌发病风险,而绝经前女性无这一联系。2015 年,笔者的团队研究了脂联素的组分与乳腺癌的关系,结果显示,高水平的血浆 HMWAPN 是中国女性乳腺癌的保护因素,特别是在绝经后、无乳腺癌家族史及体质量超重亚组;而在有乳腺癌家族史的亚组中,较高的血浆 HMWAPN 水平则是一个危险

因素;对于绝经后女性,较高的 HMWAPN 与总脂联素比值是乳腺癌发生的一个保护因素^[37]。在流行病学方面,有关脂联素水平与乳腺癌风险关系的研究结果是相互矛盾的,其原因一方面可能是既往研究选取的研究对象来自不同的种族,采用的分层研究方式不同,研究类型不同(前瞻性研究或回顾性研究),样本量不同,检测方法不同等,另一方面人体内的脂联素有多种形式,不同形式脂联素的作用也可能存在差别。Ouchi 等^[38] 研究发现,在脂联素对内皮细胞的作用中 HMWAPN 起着主要作用,提示血浆中不同形式的脂联素组分可能在乳腺癌的发生过程中所起的作用不同,所以在流行病学研究中应注意不同组分脂联素的研究价值。

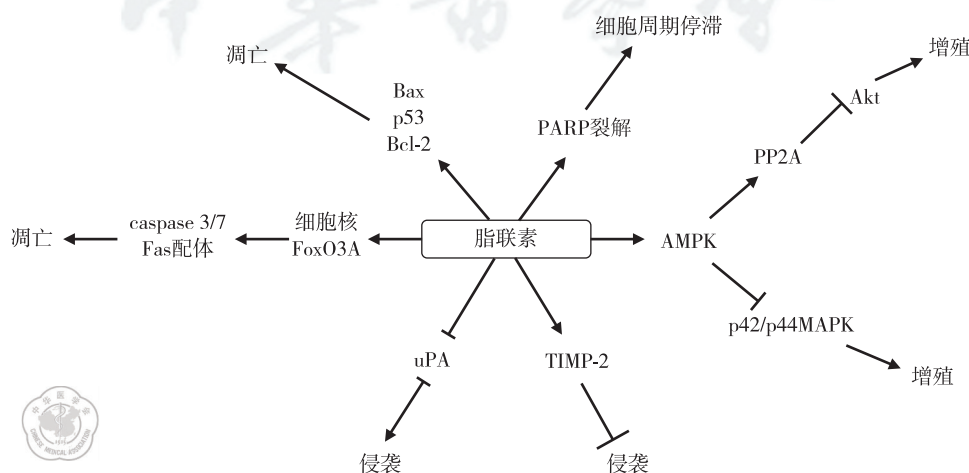
(二)脂联素单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与乳腺癌风险

Kaklamani 等^[27] 评估了脂联素 SNP 在非裔和西班牙裔美国人乳腺癌风险中的作用,发现在 ADIPOQ、ADIPOR1 和 ADIPOR2 基因的 SNP 中,ADIPOQ 的 2 个 SNP(rs2241766 和 rs1501299)和 ADIPOR1 的 SNP(rs7539542)都与乳腺癌相关,其中 RS1501299 与白种美国女性、非裔美国女性的乳腺癌风险关系最密切,其具有预测乳腺癌风险的重要作用。

(三)脂联素在乳腺癌发生、发展中的潜在作用机制(图 1)

1. 脂联素具有抗细胞增殖和促细胞凋亡的作用

无限增殖是恶性肿瘤的一大特点。脂联素在细胞的增殖与凋亡中起着重要的调节作用。已有研究证明,脂联素通过 adipoR 介导,使 Bax 和 p53 的表达增强^[39],细胞周期蛋白 D1(cyclin-D1)表达降低^[40],c-Jun 氨基末端激酶信号阻滞,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶裂解增加^[41],进而使细胞停留在 G₀/G₁ 期;此外,脂联素还可以通过 adipoR 介导,激活 AMP 活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),使 p42/p44 丝裂原活化蛋白激酶失活,从而调节 p53、Bax、Bcl-2、MYC 原癌基因以及 cyclin-D1 的表达进而诱导细胞凋亡^[42]。Kim 等^[43] 研究发现,体内脂联素能够通过 AMPK 活化增加蛋白磷酸酶 2A 活性,从而在细胞增殖和细胞转化中起调节作用。此外,脂联素也显著抑制由瘦素、氧化低密度脂蛋白、血小板源生长因子 BB、成纤维细胞生长因子等诱导的细胞



注: Bcl-2 为 B 细胞淋巴瘤-2 基因;Bax 为 Bcl-2 相关蛋白 X;p53 为肿瘤蛋白 p53;Fas 为 Fas 细胞表面死亡受体;FoxO3A 为叉头转录因子 O3A 亚型;uPA 为尿激酶型纤溶酶原激活剂;TIMP-2 为金属蛋白酶的组织抑制剂 2;p42/p44MAPK 为 p42/p44 丝裂原活化蛋白激酶;caspase 3/7 为细胞凋亡蛋白酶 3/7;PARP 为聚 ADP-核糖聚合酶;PP2A 为蛋白磷酸酶 2;Akt 为蛋白激酶 B

图 1 脂联素作用机制图

增殖^[44-47]。在 MDA-MB-231、MDA-MB-361、SK-BR-3、MCF-7 和 T47D 细胞中,瘦素与脂联素的比值不同也可以导致不同程度的细胞增殖抑制^[48]。这表明脂联素和瘦素之间的平衡也有可能调节乳腺癌细胞生长^[49]。2016 年,Shrestha 等^[50]研究发现,叉头转录因子 O3A (forkhead box O3A, FoxO3A) 可以通过影响抑癌基因 p21 和 cyclin-D1 表达从而影响细胞周期的进程;当沉默 FoxO3A 后,gAPN 诱导的细胞凋亡蛋白酶-3/7 活性减弱,Fas 配体减少。这说明在脂联素诱导细胞凋亡的过程中,FoxO3A 起着重要作用。

2. 脂联素与血管生成

肿瘤生长需要通过血管来提供足够的氧气和营养供应。为了确定脂联素与肿瘤血管生成之间的关系,Denzel 等^[51]使用敲除脂联素的小鼠 (APN-KO 组) 与表达脂联素的小鼠 (WT 野生型,WT 组) 进行研究,通过 CD31 免疫染色来对比 APN-KO 组和 WT 组 PyV-mT 乳腺癌瘤体的血管密度,结果发现,与 WT 组相比,APN-KO 组肿瘤的血管密度降低 47%。这个结果表明脂联素能够促进肿瘤血管的生成。Denzel 等^[51]之后又设计了乳腺癌发生时间的实验,以触诊发现乳腺癌的时间作为发病时间,WT 组与 APN-KO 组 MMTV-PyV-mT 分别第 73、94 天发现患癌,所以 APN-KO 组 MMTV-PyV-mT 的肿瘤发生时间比 WT 组平均晚 21 d。这些数据表明,脂联素的缺失可导致乳腺肿瘤的延迟发生^[51]。Landskroner-Eiger 等^[52]同样使用 PyMT 小鼠和 PyMT/APN-KO 小鼠进行了对照研究,发现 PyMT 组总 VEGF-A mRNA 水平是 PyMT/APN-KO 组的 2.3 倍,PyMT 组血管生成标志物 CD31 的 mRNA 水平是 PyMT/APN-KO 组的 1.8 倍,用抗 CD31 抗体免疫染色显示微血管密度,PyMT 组微血管密度是 PyMT/APN-KO 组的 2 倍。因此,脂联素在乳腺癌的血管生成过程中起着重要的作用。

3. 脂联素与乳腺癌细胞的侵袭性

为了确定脂联素对乳腺癌细胞侵袭性的影响,Kim 等^[43]采用 MDA-MB-231 细胞进行了研究,在用脂联素处理 24 h 后,MDA-MB-231 细胞的侵袭性显著降低,但在同一时间未发现明显的增殖抑制作用。脂联素能够诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡。而 Kim 等^[43]希望探究脂联素介导的凋亡是否是脂联素减低侵袭性的原因,通过进一步的研究发现,脂联素介导的凋亡只有 3% 的细胞,但侵袭力抑制了 33%。这些数据表明,通过减少增殖和诱导细胞凋亡在脂联素降低乳腺癌侵袭性方面所起的作用很小。为了进一步了解脂联素较低侵袭性的分子机制,Kim 等^[43]又检测了转移相关基因的表达水平,结果发现脂联素治疗组的促转移基因 uPA 的表达水平明显降低,而抑制转移的基因 TIMP-2 转录出的 mRNA 增加。由此证明脂联素是通过基因水平的调控来抑制乳腺癌细胞侵袭性的。上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是参与生长发育和组织修复的一个高度保守的生理过程,它的异常活化可以加速乳腺癌进展。Hwang 等^[53]研究发现,在 MCF10A 细胞中,由小干扰 RNA 消耗 adipoR1 可以诱导 EMT,并增加肿瘤细胞的侵袭性。

四、结语

肥胖影响着乳腺癌的发生、发展、治疗效果及预后。脂联素是脂肪组织产生的一种细胞因子,其血浆水平受遗传、性别、BMI 及肥胖相关的疾病影响。脂联素在乳腺癌的发

生、发展中起着重要的作用,主要通过影响细胞周期、凋亡、增殖、血管化及侵袭性等多个方面发挥作用。脂联素作用机制较为复杂,不同分子类型的脂联素各自具有的功能尚不明确,进一步明确不同分子类型的脂联素在乳腺癌中的作用机制或作用途径,有可能为乳腺癌的预防和治疗提供一个新的突破口。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-132.
- [2] Rudolph A, Chang-Claude J, Schmidt MK. Gene-environment interaction and risk of breast cancer [J]. Br J Cancer, 2016,114(2):125-133.
- [3] Elkum N, Al-Tweigeri T, Ajarim D, et al. Obesity is a significant risk factor for breast cancer in Arab women [J]. BMC Cancer, 2014,14:788.
- [4] Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk [J]. Diabetol Metab Syndr, 2011,3:12.
- [5] No authors listed. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation [J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000,894:i-xii, 1-253.
- [6] Wang Y, Mi J, Shan XY, et al. Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China [J]. Int J Obes (Lond), 2007,31(1):177-188.
- [7] Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden) [J]. Cancer Causes Control, 2001,12(1):13-21.
- [8] Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk [J]. JAMA, 1997,278(17):1407-1411.
- [9] Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir Ká, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2011,29(1):25-31.
- [10] Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer [J]. Endocr Relat Cancer, 2006,13(2):279-292.
- [11] 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.
- [12] Saito K, Tobe T, Minoshima S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28) [J]. Gene, 1999,229(1/2):67-73.
- [13] Ye J, Jia J, Dong S, et al. Circulating adiponectin levels and the risk of breast cancer: a meta-analysis [J]. Eur J Cancer Prev, 2014,23(3):158-165.
- [14] Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism [J]. Trends Endocrinol Metab, 2002,13(2):84-89.
- [15] Ahmed SD, Khanam A, Sultan N, et al. Serum adiponectin level association with breast cancer risk: evidence from a case-control study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015,16(12):4945-4948.
- [16] Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin [J]. J Biol Chem, 2003,278(41):40352-40363.
- [17] Mauro L, Pellegrino M, De Amicis F, et al. Evidence that estrogen receptor α interferes with adiponectin effects on breast cancer cell growth [J]. Cell Cycle, 2014,13(4):553-564.
- [18] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors [J]. Endocr Rev, 2005,26(3):439-451.

- [19] Mauro L, Naimo GD, Ricchio E, et al. Cross-talk between adiponectin and IGF-IR in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2015,5:157.
- [20] Lindsay RS, Funahashi T, Krakoff J, et al. Genome-wide linkage analysis of serum adiponectin in the Pima Indian population [J]. *Diabetes*, 2003,52(9):2419-2425.
- [21] Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity[J]. *J Biol Chem*, 2003,278(11):9073-9085.
- [22] Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein[J]. *Diabetes*, 2001, 50(9):2094-2099.
- [23] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(5):1930-1935.
- [24] Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians [J]. *Obes Res*, 2002, 10(11):1104-1110.
- [25] Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin[J]. *Biochem J*, 2009,425(1):41-52.
- [26] Fabian CJ. Adiponectin: a risk biomarker and attractive target for chemoprevention[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(2):124-126.
- [27] Kaklamani VG, Hoffmann TJ, Thornton TA, et al. Adiponectin pathway polymorphisms and risk of breast cancer in African Americans and Hispanics in the Women's Health Initiative[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013,139(2):461-468.
- [28] Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects [J]. *Biochimie*, 2012, 94(10):2143-2149.
- [29] An W, Bai Y, Deng SX, et al. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2012,21(2):126-133.
- [30] Xu XT, Xu Q, Tong JL, et al. Meta-analysis: circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(4):234-244.
- [31] Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, et al. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003,88(3):993-997.
- [32] Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(15):5699-5704.
- [33] Chen DC, Chung YF, Yeh YT, et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients[J]. *Cancer Lett*, 2006, 237(1):109-114.
- [34] Macis D, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S. Circulating adiponectin and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Epidemiol*, 2014,43(4):1226-1236.
- [35] Gunter MJ, Wang T, Cushman M, et al. Circulating Adipokines and Inflammatory Markers and Postmenopausal Breast Cancer Risk[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015,107(9):djv169.
- [36] Liu LY, Wang M, Ma ZB, et al. The role of adiponectin in breast cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013,8(8):e73183.
- [37] Guo MM, Duan XN, Cui SD, et al. Circulating high-molecular-weight (HMW) adiponectin level is related with breast cancer risk better than total adiponectin: A case-control study[J]. *PLoS One*, 2015,10(6):e0129246.
- [38] Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(2):1304-1309.
- [39] Dos Santos E, Benoitreau D, Dieudonne MN, et al. Adiponectin mediates an antiproliferative response in human MDA-MB 231 breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2008,20(4):971-977.
- [40] Wang Y, Lam JB, Lam KS, et al. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3beta/beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice [J]. *Cancer Res*, 2006,66(23):11462-11470.
- [41] Grossmann ME, Nkhata KJ, Mizuno NK, et al. Effects of adiponectin on breast cancer cell growth and signaling [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(2):370-379.
- [42] Dieudonne MN, Bussiere M, Dos Santos E, et al. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(1):271-279.
- [43] Kim KY, Baek A, Hwang JE, et al. Adiponectin-activated AMPK stimulates dephosphorylation of AKT through protein phosphatase 2A activation[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(9):4018-4026.
- [44] Jardé T, Caldefie-Chézet F, Goncalves-Mendes N, et al. Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: clinical and in vitro studies [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009,16(4):1197-1210.
- [45] Ogunwobi OO, Beales IL. Globular adiponectin, acting via adiponectin receptor-1, inhibits leptin-stimulated oesophageal adenocarcinoma cell proliferation[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008,285(1/2):43-50.
- [46] Wang Y, Lam KS, Xu JY, et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner[J]. *J Biol Chem*, 2005,280(18):18341-18347.
- [47] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell [J]. *Circulation*, 2002, 105(24):2893-2898.
- [48] Nkhata KJ, Ray A, Schuster TF, et al. Effects of adiponectin and leptin co-treatment on human breast cancer cell growth [J]. *Oncol Rep*, 2009,21(6):1611-1619.
- [49] Grossmann ME, Ray A, Dogan S, et al. Balance of adiponectin and leptin modulates breast cancer cell growth [J]. *Cell Res*, 2008, 18(11):1154-1156.
- [50] Shrestha A, Nepal S, Kim MJ, et al. Critical role of AMPK/FoxO3A axis in globular adiponectin-induced cell cycle arrest and apoptosis in cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2016,231(2):357-369.
- [51] Denzel MS, Hebbard LW, Shostak G, et al. Adiponectin deficiency limits tumor vascularization in the MMTV-PyV-mT mouse model of mammary cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009,15(10):3256-3264.
- [52] Landskroner-Eiger S, Qian B, Muise ES, et al. Proangiogenic contribution of adiponectin toward mammary tumor growth in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2009,15(10):3265-3276.
- [53] Hwang MS, Yu N, Stinson SY, et al. miR-221/222 targets adiponectin receptor 1 to promote the epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2013,8(6):e66502.

(收稿日期:2016-08-19)