

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.03.001

· 专家论坛 ·

糖脂代谢异常与口腔鳞癌

王安训

中山大学附属第一医院口腔颌面外科, 广东 广州(510080)



【通信作者简介】 王安训,男,1970年出生于福建,1993年毕业于中山医科大学口腔系,现任中山大学附属第一医院口腔科教授、博士生导师。兼任广东省口腔医学会口腔颌面外科专业委员会副主任委员、中国抗癌协会肿瘤微创外科治疗专业委员会副主任委员等。主要从事口腔颌面部肿瘤的临床及基础研究,致力于提高早期预测口腔鳞癌的侵袭转移能力以及提高口腔鳞癌疗效的研究。目前已公开发表论文170余篇,SCI论文65篇。负责多项国家级基金资助项目及省部级研究,包括教育部新世纪优秀人才支持计划、国家自然科学基金面上项目、广东省自然科学基金重点项目等。主编并参与了多本著作的编写,包括《口腔疾病》(副主编,科学技术文献出版社)、《牙槽外科手术视听教材》(主编,人民卫生电子音像出版社,“十五”国家重点音像出版规划)等。获教育部提名国家科技进步奖二等奖。

【摘要】 流行病学研究显示糖、脂代谢异常与多种恶性肿瘤相关,包括口腔鳞癌。为此本文根据课题组的科研成果结合文献,对糖、脂代谢异常,尤其是糖尿病及肥胖症,在口腔鳞癌发生发展中的作用及其相关发病机制进行述评。糖尿病的高糖血症和高胰岛素血症是增加患癌风险的主要机制,本课题组研究显示,高血糖可通过糖酵解酶M2型丙酮酸激酶(M2 pyruvate kinase, PKM2)、己糖激酶2(Hexokinase 2, HK2)促进舌鳞癌的增殖和侵袭转移;而高胰岛素血症则可通过激活胰岛素样生长因子信号转导系统促进舌鳞癌的增殖和侵袭转移。肥胖症患者常伴有血清脂肪因子Chemerin(Chem)浓度的升高,本课题组研究显示,肥胖症的舌鳞癌患者血清Chem浓度显著高于非肥胖症舌鳞癌患者,Chem可通过SOD2-H₂O₂信号通路调控舌鳞癌细胞的增殖侵袭转移能力。上述研究成果为口腔鳞癌的预防提供了依据,为口腔鳞癌的精准确治疗提供新的思路,提示治疗口腔鳞癌的同时也应该积极治疗患者的糖尿病及肥胖症等疾病。

【关键词】 糖尿病; 肥胖症; 代谢性疾病; 口腔鳞癌; 增殖; 侵袭; 糖代谢; 脂代谢

【中图分类号】 R739.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)03-0137-06

【引用著录格式】 王安训. 糖脂代谢异常与口腔鳞癌[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(3): 137-142.

Abnormal glucose and lipid metabolism and oral squamous cell carcinoma WANG Anxun. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: WANG Anxun, Email: anxunwang@yahoo.com, Tel: 0086-20-87755766

【Abstract】 Epidemiological studies have shown that abnormal glucose and lipid metabolism is associated with a variety of malignant tumors, including oral squamous cell carcinoma. In this paper, the role of abnormal glucose and lipid metabolism, especially diabetes mellitus and obesity, in the occurrence and development of oral squamous cell carcinoma and its pathogenesis are reviewed based on the research results of our group and the literature. Hyperglycemia and insulinemia in diabetes mellitus are the main mechanisms that increase the risk of cancer. Our research shows that hyperglycemia can promote the proliferation, invasion and metastasis of tongue squamous cell carcinoma through the gly-

【收稿日期】 2018-07-30; **【修回日期】** 2018-11-08

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81672659);广州市科创委产学研协同创新重大专项民生科技研究项目(201605131226218)

【通信作者】 王安训,教授,博士,Email: anxunwang@yahoo.com, Tel: 0086-20-87755766

colytic enzyme M2 pyruvate kinase (PKM2) and hexokinase 2 (HK2). Hyperinsulinemia can promote the proliferation, invasion and metastasis of tongue squamous cell carcinoma by activating the insulin-like growth factor signal transduction system. Obese patients are often accompanied by increased serum adipokine Chemerin (Chem). Our study shows that serum Chem concentrations in obese patients with tongue cancer are significantly higher compared with nonobese patients. Chem can regulate the proliferation, invasion and migration of tongue squamous cell carcinoma cells through the SOD2-H₂O₂ signaling pathway. These results provide a basis for the prevention of oral squamous cell carcinoma, provide a new idea for the precise treatment of oral squamous cell carcinoma, and suggest that the treatment of oral squamous cell carcinoma should also actively treat patients with diabetes and obesity.

【Key words】 Diabetes mellitus; Obesity; Metabolic disease; Oral squamous cell carcinoma; Proliferation; Invasion; Glucose metabolism; Lipid metabolism

代谢性疾病是由于体内葡萄糖、脂类、氨基酸以及能量代谢异常所引起的疾病。糖代谢异常或紊乱指调节葡萄糖、果糖、半乳糖等代谢的激素或酶的结构、功能、浓度异常;脂质代谢异常是指先天性或获得性因素造成的血液及其他组织器官中脂质及其代谢产物或量的异常。临床上常见的糖代谢异常引起的疾病有:糖尿病(diabetes mellitus, DM)、低血糖症、果糖代谢障碍、糖原贮积病、半乳糖代谢障碍、丙酮酸代谢障碍。临床上常见的脂质代谢异常引起的疾病有:肥胖症、高脂蛋白血症、脂质贮积病、脂肪肝、酮症等。随着人们饮食结构的变化、生活节奏及方式的改变,我国糖尿病、肥胖症等代谢性疾病发病率日趋升高,呈现出年轻化的趋势。近期大量流行病学研究显示糖、脂代谢异常与多种恶性肿瘤相关,例如直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、肝癌、口腔癌、胃癌和肺癌等。口腔颌面部恶性肿瘤由于其特殊的解剖位置和较高的发病率,已严重影响了人类的健康和生活方式^[1]。本文将结合本课题组的研究成果及相关文献,阐述糖尿病、肥胖症与口腔鳞癌的相关性研究,以及糖、脂代谢异常在口腔鳞癌发生发展中的作用及其机制。

1 糖尿病与口腔鳞癌

糖尿病是最常见的慢性疾病之一,2017年全世界有4.51亿(年龄18~99岁)糖尿病患者。到2045年,这些数字预计将增加到6.93亿^[2]。国内流行病学调查显示中国成人年龄和性别调整后糖尿病和空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)的标准化患病率(standardized prevalence rate, SPR)分别为9.7%和15.5%^[3],该研究结果提示糖尿病已经成为一个严重的公共健康问题。

早在100年前就有人提出糖尿病与恶性肿瘤

存在相关性。流行病学研究显示^[4-5]:①糖尿病和癌症具有共同的危险因素,包括:年龄、性别、肥胖、酒精和吸烟等^[5];②糖尿病患者具有较高发生多种恶性肿瘤的可能性^[4],研究显示糖尿病患者更容易发生肝癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤^[6-10],Wang等^[4]对中国人群的前瞻性研究发现,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者总的患癌风险显著增加,其标准化发病比(standardized incidence ratio, SIR)分别为1.15(男性)和1.25(女性)。

许多研究也显示糖尿病是口腔鳞癌发生发展的危险因素之一^[11-13]。Wu等^[13]的一项回顾性队列研究显示口腔鳞癌患者糖尿病的患病率(19.1%)较普通人群(7.5%)高;口腔鳞癌合并糖尿病患者的总生存期比单纯口腔鳞癌患者低,风险比(hazard ratio, HR)为2.22。本课题组的回顾性研究发现:501例舌鳞癌患者中糖尿病的患病率为13.97%,IFG的患病率为20.76%;年龄和性别调整后糖尿病的SPR为12.84%,而IFG的SPR为18.88%;普通人群糖尿病和IFG的SPR分别为9.7%和15.5%;统计学分析显示舌鳞癌患者糖尿病和IFG的SPR分别显著高于中国普通人群糖尿病和IFG的SPR,预后分析显示:虽然舌鳞癌糖尿病患者和非糖尿病患者之间5年生存率差异未存在统计学意义,但是非糖尿病患者的预后明显优于糖尿病患者;COX回归模型分析显示具有糖尿病的舌鳞癌患者5年的死亡风险是非糖尿病患者的1.38倍^[14]。

2 肥胖症与口腔鳞癌

随着经济的快速发展和人们生活水平提高,肥胖症等代谢相关疾病已成为影响人类健康的常见病。体重指数(body mass index, BMI) ≥ 30 kg/m²

为肥胖症。根据世界卫生组织2015年发布的《世界卫生统计(2015)》显示:全球肥胖症人口比达到13%,18岁以上成年人口中超重人口占39%,接近20亿成人超重,近10亿人口为肥胖症患者。肥胖症除了会影响外貌,还会引起一系列的疾病,如心血管疾病、糖尿病、高血压、呼吸系统疾病等^[15]。同时,肥胖症作为一个肿瘤发生发展的危险因素越来越受到人们的重视^[15]。

流行病学研究显示,肥胖症是许多肿瘤的危险因素,体脂分布与胰腺癌、直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌等多种肿瘤的发生发展存在着一定的联系^[16-17]。Wu等^[18]通过对823例甲状腺癌患者进行回顾性研究,发现这些患者如合并肥胖症,肿瘤将更容易发生颈淋巴转移以及更明显的侵袭性和更高的恶性程度。近年来研究也显示,肥胖症与口腔肿瘤的发生发展存在相关关系^[19-20]。Iyengar等^[20]收集155例舌鳞癌患者,结果显示舌鳞癌伴肥胖症患者与疾病相关存活率(disease-specific survival)负相关,单因素分析显示HR = 2.65,多因素分析显示HR = 5.01;多因素分析还发现肥胖症与5年生存率呈负相关(HR = 2.03),该研究显示肥胖症是舌鳞癌预后的独立因素。研究显示肥胖症可导致脂肪因子的改变以及局部炎症的发生,本课题组对96例舌鳞癌患者研究显示:伴肥胖症的舌鳞癌患者血清脂肪因子趋化素(Chemerin)浓度显著高于非肥胖症患者。

3 相关致病机制

3.1 糖尿病与口腔鳞癌的相关致病机制

研究显示糖尿病的高胰岛素血症和高糖血症是增加患癌风险的主要机制^[21-23],肿瘤细胞的快速增殖需要更多的能量供给,而糖尿病的高血糖状态能够满足肿瘤细胞的能量需求,因此高糖血症可促进肿瘤的发生发展。高血糖可使体内产生大量自由基,诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)蓄积并导致DNA损伤,从而增加患癌的风险性^[22];高血糖还可调控肿瘤的增殖和侵袭能力^[24-25]。本课题组体外研究显示高糖具有浓度依赖性促进舌鳞癌细胞的侵袭、迁移和增殖能力;通过腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)建立糖尿病动物模型(BALB/C裸鼠),体内移植瘤模型研究显示糖尿病小鼠的移植瘤生长速度显著高于非糖尿病小鼠的移植瘤,移植瘤的倍增时间分别为1.3 d(糖尿病组)和1.9 d(非糖尿病组);通过尾

静脉注射舌鳞癌细胞建立肺转移瘤模型,结果显示糖尿病组肺转移结节的形成数量显著高于非糖尿病组。以上体内外研究均显示高血糖可促进舌鳞癌的增殖和转移^[14]。

3.1.1 糖酵解(Warburg效应) 早在1920年Warburg就发现肿瘤细胞存在特殊的代谢改变,称为Warburg效应。Warburg效应是指在氧气水平足以进行线粒体氧化磷酸化的情况下,肿瘤细胞仍通过无氧糖酵解产生充足的ATP和大量的大分子来提高肿瘤细胞增殖率^[26]。糖酵解(glycolysis)是指在无氧条件下,葡萄糖在细胞质中被分解成为丙酮酸的过程。糖酵解包括三种关键酶(限速酶):己糖激酶、6-磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶。糖酵解途径的产物,如乳酸和丙酮酸能增加放疗抵抗性和促进肿瘤进展^[27]。

己糖激酶(Hexokinase, HK)是细胞糖代谢的第一个限速酶,能催化葡萄糖产生6-磷酸葡萄糖(G-6-P),后者不仅可经过氧化磷酸化或酵解作用生成ATP,还能参与核苷酸等重要物质的合成。丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)可使磷酸烯醇式丙酮酸和ADP变为ATP和丙酮酸,是糖酵解过程中的主要限速酶之一,有M型和L型两种同工酶,M型又有M1及M2亚型。许多研究均显示肿瘤组织中存在HK2/PKM2的过表达,Patra等^[28]研究显示HK2在肿瘤的发生发展中起重要作用,HK2的高表达与肿瘤预后、转移密切相关^[29-30]。研究也显示PKM2的高表达在肿瘤的增殖、侵袭转移中起重要作用^[31-33]。在口腔鳞癌中,Grimm等^[34]的研究发现:与正常口腔黏膜组织相比,HK2在口腔癌前病变组织中及口腔鳞癌组织中的表达显著升高。本课题组研究显示^[35-36]:与正常舌黏膜比较,舌鳞癌组织HK2/PKM2表达显著升高,HK2/PKM2表达水平升高与肿瘤分期、临床分期、淋巴结转移显著相关;HK2和PKM2的表达存在相关关系;生存分析显示HK2/PKM2高表达患者5年生存率明显低于HK2/PKM2低表达患者,HK2/PKM2两者均高表达的患者5年生存率最差;COX模型分析显示HK2和PKM2可作为舌鳞癌预后预测的独立因素;体外研究显示HK2/PKM2的表达水平与舌鳞癌细胞的侵袭迁移、增殖能力密切相关,HK2 siRNA或PKM2 siRNA转染舌鳞癌细胞后可显著抑制细胞的侵袭和迁移能力、降低SOD2的表达水平和活性、降低细胞内H₂O₂浓度、并抑制转移相关基因(pERK1/2、Slug和Vimentin)的表达;体内研究显示HK2或

PKM2 敲低可显著抑制舌鳞癌裸鼠移植瘤的生长和肺转移能力的下降;以上结果显示糖酵解酶(HK2/PKM2)在舌鳞癌发生发展中起重要作用。

课题组进一步研究显示:对不同糖浓度(高糖 16.7 mM vs 5.6 mM)培养的舌鳞癌细胞进行芯片检测,GO(gene ontology)分析显示 14/40 糖酵解相关基因(GO0006096, glycolysis, 包括 PKM2、HK1 和 LDHA)表达上调,ROS 相关基因 SOD2(GO000302, response to reactive oxygen species)和 EMT 相关基因 Slug(GO0001837, epithelial to mesenchymal transition)表达上调;体外研究显示高糖可诱导舌鳞癌细胞 PKM2 表达上升、SOD2 表达和活性的上升、细胞内 H₂O₂ 浓度的升高、同时可诱导转移相关蛋白(pERK1/2、Slug 和 Vimentin)的表达升高;敲低 PKM2 可抑制高糖诱导的上述相关基因的改变^[14];动物实验也发现糖尿病组移植瘤 PKM2 表达明显高于非糖尿病组;以上研究成果证明高糖可通过 PKM2(糖酵解酶)-SOD2/H₂O₂ 信号通路调控舌鳞癌侵袭转移能力(图 1)。

3.1.2 胰岛素样生长因子系统 研究显示高胰岛素血症可通过增加肿瘤细胞表面胰岛素受体的表达,通过激活胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)信号转导系统,促进肿瘤的生长与增殖,并抑制细胞凋亡^[21]。IGF 系统具有许多重要的生理功能,如增殖、分化、凋亡、代谢和糖平衡等^[37],该系统包括:①3 个配体,即 IGF-I、IGF-II 和胰岛素;②3 个细胞表面受体,胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)、IGF2R 和胰岛素受体(insulin receptor, INSR);③6 个高亲和力胰岛素结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGFBPs)和蛋白酶。

研究已显示 INSR 和 IGF1R 均属于跨膜酪氨酸激酶受体,具有高度的序列和结构相似性并可形成二聚体^[38];INSR、IGF1R 在肿瘤组织中常高表达,并可增强肿瘤细胞的增殖和转移^[37];研究显示 INSR/IGF1R 信号通路有望成为肿瘤的分子靶点治疗药物^[38]。

本课题组研究显示:与正常舌黏膜上皮比较,INSR/IGF1R 在舌鳞癌组织中的表达显著上升,INSR 和 IGF1R 的表达存在相关关系,INSR/IGF1R 过表达与临床分期、淋巴结转移等密切相关;生存分析显示 INSR/IGF1R 高表达患者的生存期明显低于 INSR/IGF1R 低表达的患者;COX 回归模型分析显示 INSR/IGF1R 可作为舌鳞癌患者预后的独立预测

因素,其 HR 分别为 2.109(INSR)和 2.432(IGF1R),即 INSR 或 IGF1R 高表达患者 5 年内死亡的风险分别是 INSR 或 IGF1R 低表达患者的 2.109 或 2.432 倍;功能研究显示:INSR 或 IGF1R 敲低可显著抑制舌鳞癌细胞的增殖、侵袭迁移能力,相反过表达 INSR 或 IGF1R 可增强这些效应。体内研究显示 IGF1R 或 INSR 敲低可显著抑制裸鼠移植瘤的生长,肿瘤倍增时间分别为 2.9 d(对照)、3.9 d(INSR shRNA)和 4.3 d(IGF1R shRNA);IGF1R 或 INSR 敲低还可显著抑制舌鳞癌细胞肺转移瘤形成的数量;C-myc 可直接靶向激活 INSR 和 IGF1R,INSR 和 IGF1R 进一步靶向并激活 NF-κB 信号通路,从而促进舌鳞癌的增殖和侵袭转移(图 1),由此可见 INSR 和 IGF1R 可作为舌鳞癌的靶向治疗靶点和预后预测因素^[39]。

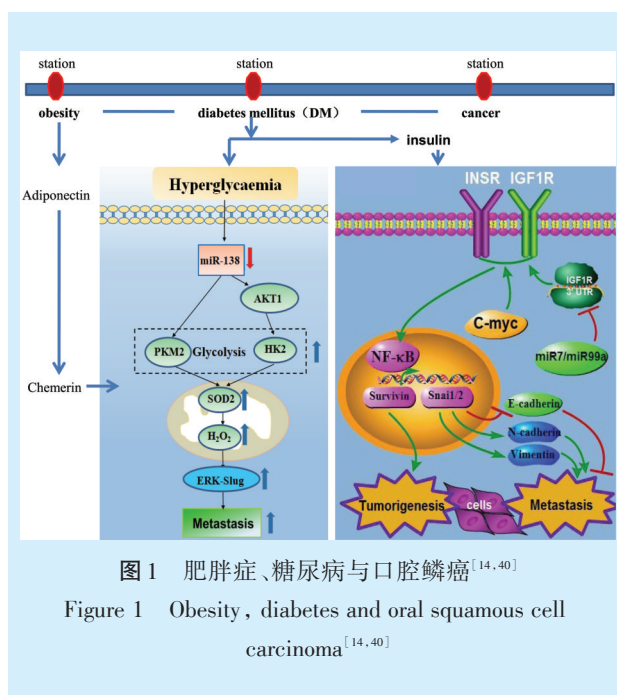


图 1 肥胖症、糖尿病与口腔鳞癌^[14,40]

Figure 1 Obesity, diabetes and oral squamous cell carcinoma^[14,40]

3.2 肥胖症与口腔鳞癌的相关致病机制

研究发现肥胖症患者存在的以下 4 种生理病理水平上改变可对肿瘤形成与发展起到作用:①胰岛素、IGF 和性激素等内源性激素水平的变化^[41];②脂肪因子代谢的变化^[42];③局部炎症的发生^[43];④高脂血症及脂质过氧化反应^[40]。脂肪组织作为一个重要的内分泌器官已经得到认可,它能分泌多种脂肪因子例如瘦素、脂联素、抵抗素、肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6、肾素等^[44-45]。这些脂肪因子在体内能量代谢平衡、糖脂代谢、胰岛素作用、摄食、免疫等多方面都起着重要的作

用^[45]。脂肪细胞因子趋化素(Chemerin, Chem)是新近发现的一种脂肪细胞因子,其表达水平与肥胖症密切相关^[46]。

研究显示肥胖症可导致脂肪因子的改变以及局部炎症的发生,目前已发现肥胖症患者常伴有血清脂肪因子Chem浓度的升高,Chem在机体免疫系统的趋化性和成脂作用中起重要作用^[47],它主要通过自分泌或旁分泌途径作用于ChemR23,从而实现介导免疫或炎症反应以及促进脂肪细胞分化^[48]。Chem的表达水平与肥胖症、Ⅱ型糖尿病及癌变等疾病密切相关^[46,49],目前研究显示在大部分肿瘤中Chem的表达明显上升^[47],Chem与恶性肿瘤的侵袭转移能力密切相关^[50]。

本课题组研究显示(待发表):舌鳞癌患者血清Chem浓度显著高于正常人,伴淋巴结转移的舌鳞癌患者血清Chem浓度显著高于不伴淋巴结转移的患者,肥胖症的舌鳞癌患者血清Chem浓度显著高于非肥胖症舌鳞癌患者,舌鳞癌患者术后血清Chem浓度显著低于术前血清Chem的浓度;受试者工作特征(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线分析显示Chem对舌鳞癌的早期诊断及术后评估均有较好的诊断效能;体外研究显示舌鳞癌细胞株Chem的表达水平与癌细胞的侵袭迁移能力成正相关,Chem处理舌鳞癌细胞后,细胞的增殖能力和侵袭迁移能力均显著升高;Chem敲低则可抑制舌鳞癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力;体内研究显示Chem敲低可抑制舌鳞癌裸鼠移植瘤的生长、肺转移能力以及淋巴结转移能力;Chem可通过SOD2-H₂O₂信号通路调控舌鳞癌细胞的增殖侵袭迁移能力(图1);以上研究结果均提示Chem与舌鳞癌的发生发展、侵袭迁移密切相关。

4 总 结

越来越多的研究显示肥胖症-糖尿病-癌症已成为人生旅途中的不同停靠点(图1),以上的研究成果提示代谢性疾病,尤其是糖尿病、肥胖症等,与口腔鳞癌的发生发展密切相关,糖尿病的高血糖和高胰岛素血症以及肥胖症的脂肪因子,均可促进恶性肿瘤的发生发展;这提示在治疗口腔鳞癌的同时应该积极治疗患者的糖尿病及肥胖症等问题(如控制血糖和体重)。目前有关糖尿病/肥胖症与口腔鳞癌发生发展间的相互作用机制仍有待进一步研究。该机制的阐明将对口腔鳞癌的精准治疗提供新的治疗方法。

参考文献

- [1] Shield KD, Ferlay J, Jemal AA, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 51-64.
- [2] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138: 271-281.
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [4] Wang M, Hu RY, Wu HB, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China[J]. Sci Rep, 2015, 5: 11503.
- [5] He D, Bai JW, Liu J, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Mol Clin Oncol, 2015, 3(3): 607-612.
- [6] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(4): 207-221.
- [7] Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(1): 40-46.
- [8] Yuan C, Rubinson DA, Qian ZR, et al. Survival among patients with pancreatic cancer and long-standing or recent-onset diabetes mellitus[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(1): 29-U58.
- [9] Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(11): 1911-1921.
- [10] Joshi S, Liu MH, Turner N. Diabetes and its link with cancer: providing the fuel and spark to launch an aggressive growth regime[J]. Biomed Res Int, 2015: 390863.
- [11] Tseng CH. Metformin may reduce oral cancer risk in patients with type 2 diabetes[J]. Oncotarget, 2016, 7(2): 2000-2008.
- [12] Liu CJ, Chang WJ, Chen CY, et al. Dynamic cellular and molecular modulations of diabetes mediated head and neck carcinogenesis[J]. Oncotarget, 2015, 6(30): 29268-29284.
- [13] Wu CH, Wu TY, Li CC, et al. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(8): 2175-2183.
- [14] Wang W, He QT, Yan WX, et al. High glucose enhances the metastatic potential of tongue squamous cell carcinoma *via* the PKM2 pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(67): 111770-111779.
- [15] Ahmad FS, Ning H, Rich JD, et al. Hypertension, obesity, diabetes, and heart failure-free survival: the cardiovascular disease lifetime risk pooling project[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(12): 911-919.
- [16] Ewertz M, Gray KP, Regan MM, et al. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(32): 3967-3975.
- [17] Okabayashi K, Ashrafian H, Hasegawa H, et al. Body mass index category as a risk factor for colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(8): 1175

- 1185, 1186.
- [18] Wu C, Wang L, Chen W, et al. Associations between body mass index and lymph node metastases of patients with papillary thyroid cancer: a retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(9): e6202.
- [19] Study: obesity and survival in tongue cancer patients[J]. *J Calif Dent Assoc*, 2014, 42(4): 218.
- [20] Iyengar NM, Kochhar A, Morris PG, et al. Impact of obesity on the survival of patients with early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue[J]. *Cancer*, 2014, 120(7): 983-991.
- [21] Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(3): 159-169.
- [22] Lee SC, Chan JC. Evidence for DNA damage as a biological link between diabetes and cancer[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(11): 1543-1548.
- [23] Duan WX, Shen X, Lei JJ, et al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression[J]. *Biomed Res Int*, 2014: 461917.
- [24] Li JH, Ma JG, Han L, et al. Hyperglycemic tumor microenvironment induces perineural invasion in pancreatic cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(6): 912-921.
- [25] Li W, Zhang L, Chen X, et al. Hyperglycemia promotes the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer *via* hydrogen peroxide[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016: 5190314.
- [26] Sandulache VC, Ow TJ, Pickering CR, et al. Glucose, not glutamine, is the dominant energy source required for proliferation and survival of head and neck squamous carcinoma cells[J]. *Cancer*, 2011, 117(13): 2926-2938.
- [27] Meijer TW, Kaanders JH, Span PN, et al. Targeting hypoxia, HIF-1, and tumor glucose metabolism to improve radiotherapy efficacy [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20): 5585-5594.
- [28] Patra KC, Wang Q, Bhaskar PT, et al. Hexokinase 2 is required for tumor initiation and maintenance and its systemic deletion is therapeutic in mouse models of cancer[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(2): 213-228.
- [29] Wolf A, Agnihotri S, Micallef J, et al. Hexokinase 2 is a key mediator of aerobic glycolysis and promotes tumor growth in human glioblastoma multiforme[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(2): 313-326.
- [30] Palmieri D, Fitzgerald D, Shreeve SM, et al. Analyses of resected human brain metastases of breast cancer reveal the association between up-regulation of hexokinase 2 and poor prognosis[J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(9): 1438-1445.
- [31] Shuch B, Wm L, Srinivasan R. Aerobic glycolysis: a novel target in kidney cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(6): 711-719.
- [32] Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth[J]. *Nature*, 2008, 452(7184): 230-233.
- [33] Liu WR, Tian MX, Yang LX, et al. PKM2 promotes metastasis by recruiting myeloid-derived suppressor cells and indicates poor prognosis for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(2): 846-861.
- [34] Grimm M, Cetindis M, Lehmann M, et al. Association of cancer metabolism-related proteins with oral carcinogenesis - indications for chemoprevention and metabolic sensitizing of oral squamous cell carcinoma?[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 208.
- [35] Wang W, Liu ZH, Zhao LD, et al. Hexokinase 2 enhances the metastatic potential of tongue squamous cell carcinoma *via* the SOD2-H₂O₂ pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3344-3354.
- [36] Wang W, He QT, Sun JJ, et al. Pyruvate kinase M2 deregulation enhances the metastatic potential of tongue squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68252-68262.
- [37] De-Freitas-Junior JCM, Andrade-Da-Costa J, Silva MC, et al. Glycans as regulatory elements of the insulin/IGF system: impact in cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): e1921.
- [38] Alvarez-Nava F, Lanes R. GH/IGF-1 signaling and current knowledge of epigenetics; a review and considerations on possible therapeutic options[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): e1624.
- [39] Sun JJ, Lu ZY, Deng Y, et al. Up-regulation of INSR/IGF1R by C-myc promotes TSCC tumorigenesis and metastasis through the NF-kappa B pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5): 1873-1882.
- [40] Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 1-21.
- [41] Poloz Y, Stambolic V. Obesity and cancer. A case for insulin signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(12): e2037.
- [42] Duan XF, Tang P, Li Q, et al. Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(8): 1776-1783.
- [43] Deng T, Lyon CJ, Bergin S, et al. Obesity, inflammation, and cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 421-449.
- [44] Martin R, Cordova C, Gutierrez B, et al. A dangerous liaison: leptin and sPLA2-IIA join forces to induce proliferation and migration of astrocytoma cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e170675.
- [45] Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and cancer mechanisms: cancer metabolism[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(35): 4277.
- [46] Toulany J, Parlee SD, Sinal CJ, et al. CMKLR1 activation *ex vivo* does not increase proportionally to serum total chemerin in obese humans[J]. *Endocr Connect*, 2016, 5(6): 70-81.
- [47] Xu CH, Yang Y, Wang YC, et al. Prognostic significance of serum chemerin levels in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 22483-22489.
- [48] Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(2): 85-95.
- [49] Perumalsamy S, Zin NA, Widodo RT, et al. Chemokine like receptor-1 (CMKLR-1) receptor: a potential therapeutic target in management of chemerin induced type 2 diabetes mellitus and cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(25): 3689-3698.
- [50] Kumar JD, Kandola S, Tiszlavicz L, et al. The role of chemerin and ChemR23 in stimulating the invasion of squamous oesophageal cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(10): 1152-1159.

(编辑 张琳, 曾曙光)