

脂联素基因 rs2241766、rs1501299 多态性与结直肠癌发生风险研究

李晓玲 刘文辉 冯斐 胡晓琴 袁萍 燕锦 杨艳芳

【摘要】 目的 探讨脂联素基因(ADIPOQ)rs2241766、rs1501299位点多态性与结直肠癌发生风险的关系,并分析2个位点与环境因素的交互作用在结直肠癌发生中的作用。方法 采用1:1匹配的病例对照研究,应用自行设计的调查问卷对400例经组织病理学确诊的结直肠癌原发新发病例及400例同期体检者进行面对面调查,收集两组研究对象的一般情况、生活方式及饮食习惯等资料,应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)对两组研究对象ADIPOQ rs2241766、rs1501299基因型进行检测。结果 调整结直肠癌家族史、BMI、每日静坐时间、每周红肉摄入频次和经常饮茶等因素后,条件logistic回归分析结果表明,rs2241766 TG+GG携带者结直肠癌发生风险高于TT携带者($OR=1.354, 95\%CI: 1.004 \sim 1.827$),rs1501299 GT+TT携带者结直肠癌发生风险低于GG携带者($OR=0.680, 95\%CI: 0.501 \sim 0.923$)。广义多因子降维法分析结果显示,ADIPOQ rs2241766、rs1501299与红肉摄入可能存在交互作用($P=0.001$)。趋势 χ^2 分析显示,风险基因型携带个数与结直肠癌发生风险之间存在剂量-反应关系($\chi^2=8.458, P=0.004$)。结论 ADIPOQ rs2241766、rs1501299位点多态性可能与结直肠癌发生有关,且可能与红肉摄入存在交互作用,共同影响结直肠癌发生。

【关键词】 脂联素; 基因多态性; 结直肠癌; 交互作用

Association between adiponectin rs2241766, rs1501299 polymorphisms and the risk of colorectal cancer Li Xiaoling¹, Liu Wenhui¹, Feng Fei¹, Hu Xiaoqin¹, Yuan Ping¹, Yan Jin², Yang Yanfang¹. 1 Department of Epidemiology, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2 Department of Intestinal Surgery, Sichuan Cancer Hospital

Corresponding author: Yang Yanfang, Email: yang2009@scu.edu.cn

This work was supported by grants from the National Science Foundation of China (No. 81102196) and the Doctoral Fund of Ministry of Education of China (No. 20090181120019).

【Abstract】 Objective To explore the association between adiponectin rs2241766、rs1501299 polymorphisms and gene-environment interaction and the risk of colorectal cancer(CRC). **Methods** Four hundred CRC patients confirmed by histopathology and 400 healthy controls were recruited in this study. Cases and controls were matched on age and gender. A well-designed questionnaire was used to collect the information of demography, lifestyle and dietary habit on the 400 case-control pairs. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP) was applied to detect the adiponectin rs2241766 and rs1501299 genotypes. **Results** Data from conditional logistic regression analysis showed that those carrying TG + GG genotype on rs2241766 having an increased risk compared to those that carrying TT genotype($OR=1.354, 95\%CI: 1.004-1.827$), and those that carrying GT + TT genotype on rs1501299 having an decreased risk when compared to those that carrying GG genotype($OR=0.680, 95\%CI: 0.501-0.923$), after adjusted by factors as CRC family history, BMI, sedentary time, red meat consumption, and tea-drinking habit. Data from generalized multifactor dimensionality reduction showed that the gene-environment interaction among rs2241766, rs1501299 and red meat consumption on the risk of CRC might be significant($P=0.001$). A significant dosage effect with an increasing number of risk genotypes was observed as the risk of CRC increased ($\chi^2=8.458, P=0.004$). **Conclusion** Both adiponectin rs2241766 and rs1501299

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.02.021

基金项目:国家自然科学基金(81102196);教育部博士点专项科研基金(20090181120019)

作者单位:610041 成都,四川大学华西公共卫生学院流行病学教研室(李晓玲、刘文辉、冯斐、胡晓琴、袁萍、杨艳芳);四川省肿瘤医院肠道外科(燕锦)

通信作者:杨艳芳, Email: yang2009@scu.edu.cn

were associated with CRC risk and the two SNPs might have worked together with red meat consumption in affecting the CRC risk.

【Key words】 Adiponectin; Genetic polymorphisms; Colorectal cancer; Interactions

脂联素是近年发现的一种由脂肪细胞分泌的异常脂源性胶原样蛋白。许多研究表明,血清脂联素浓度与结直肠癌的发病风险呈负相关^[1,2],脂联素基因(ADIPOQ)外显子2的+45T>G(rs2241766)和内含子2的+276G>T(rs1501299)多态性与血清脂联素水平改变有关^[3-5]。有研究显示,ADIPOQ rs266729与结直肠癌发生风险有关^[6-8]。本研究采用1:1匹配的病例对照研究方法,探讨ADIPOQ rs2241766及rs1501299多态性与结直肠癌发生风险的关系,并分析2个位点与环境因素的交互作用在结直肠癌发生中的作用。

对象与方法

1. 研究对象:收集2010年7月至2012年5月在四川省肿瘤医院住院治疗并经组织病理学确诊的原发、新发结直肠癌患者400例为病例组,均在四川省生活>20年,年龄22~75岁,其中男性233例,女性167例,直肠癌患者268例,结肠癌患者132例。选择同期在四川省成都市中和社区卫生服务中心进行健康体检者400例为对照组,均无肿瘤史,按照与病例组年龄相差≤3岁、性别相同进行1:1匹配。所有病例和对照均为汉族。

2. 研究方法:

(1)调查内容:采用自行设计的调查问卷,由经过统一培训的调查员进行面对面的调查:①人口学特征:包括年龄、性别、婚姻状况、文化程度、职业、家庭人均年收入(元)、身高及体质量等;②发病及调查前10年内的饮食情况:包括蔬菜、水果、肉类(红肉为猪、牛、羊肉,根据中国居民膳食宝塔推荐的每日50~75 g标准,本研究以7次/周作为界值)、豆制品、泡菜等食物的摄入频率;③发病及调查前10年内的个人嗜好和生活习惯:包括吸烟(经常吸烟是指每天吸烟≥1支,且持续或累计>6个月)、饮酒(经常饮酒指每周饮酒≥2次,且持续>6个月)、饮茶(经常饮茶指每天饮茶≥1次,且持续>3个月)、体育锻炼和每日静坐时间等;④肿瘤家族史。调查时遵循知情同意原则。使用真空抗凝采血管采集研究对象肘静脉血2 ml,于-20℃保存备用。本研究已获四川大学华西第四医院(华西公共卫生学院)伦理委员会批准。

(2)实验室检测:取抗凝血0.5 ml,使用DNA提

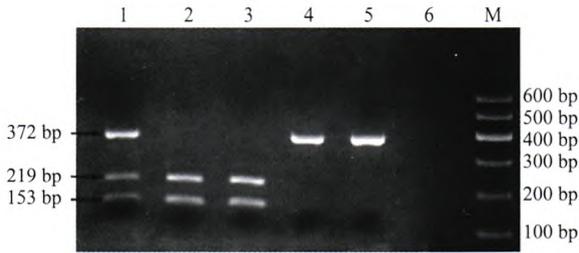
取试剂盒(广州Omega Bio-Tek公司)提取基因组DNA,并-20℃保存备用,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术对ADIPOQ rs2241766和rs1501299基因型进行检测。rs2241766上游引物:5'-GAA GTA GAC TCT GCT GAG ATG G-3',下游引物:5'-TAT CAG TGT AGG AGG TCT GTG ATG-3'。rs1501299上游引物:5'-GGC CTC TTT CAT CAC AGA CC-3',下游引物:5'-AGA TGC AGC AAA GCC AAA GT-3'。均使用25 μl PCR扩增体系:无菌双蒸水17.25 μl, 10×buffer 2.5 μl,4种dNTP各0.5 μl,上下游引物各0.5 μl, Taq DNA聚合酶0.25 μl及DNA模板2 μl。PCR反应条件:95℃ 5 min;95℃ 60 s,58℃ 45 s,72℃ 45 s,35个循环;72℃ 5 min。rs2241766扩增产物使用限制性内切酶Sma I 25℃水浴酶切10 h,rs1501299扩增产物使用限制性内切酶Bsm I 65℃水浴酶切24 h,然后利用2.5%琼脂糖凝胶电泳分析基因型。

3. 统计学分析:对原始数据进行核查整理后,使用EpiData 3.1软件录入数据,应用SPSS 18.0软件进行数据分析。病例组和对照组一般人口学特征、基因型和等位基因频率分布差异比较以及对照组Hardy-Weinberg平衡检验采用 χ^2 检验。基因、环境因素与结直肠癌发生风险的关系及基因与环境交互作用分析利用条件logistic回归模型,多因素的高阶交互作用分析使用广义多因子降维法(GMDR)^[9]与logistic回归结合的方法。

结 果

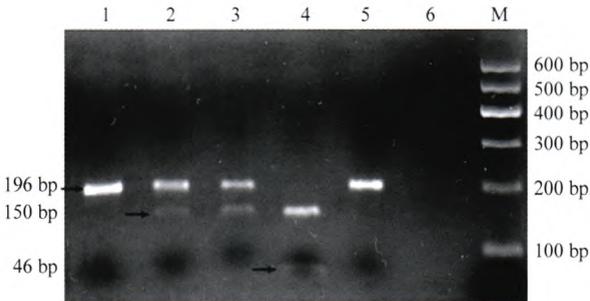
1. ADIPOQ rs2241766和rs1501299 PCR扩增:rs2241766扩增产物大小为372 bp片段,酶切后出现3种基因型:野生纯合型TT(372 bp 1条片段);突变纯合型GG(219、153 bp 2条片段);杂合型TG(372、219、153 bp 3条片段),见图1。rs1501299扩增产物为196 bp片段,酶切后出现3种基因型:野生纯合型GG(150、46 bp 2条片段);突变纯合型TT(196 bp 1条片段);杂合型GT(196、150、46 bp 3条片段),见图2。

2. 生活方式、饮食习惯与结直肠癌发生风险的关系:病例组与对照组在文化程度、职业、家庭人均年收入等方面的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素条件logistic回归分析结果显示,经常饮茶是结直肠癌的保护因素($OR=0.522,95\%CI:$



注: 1:杂合型 TG; 2,3:纯合型 GG; 4,5:纯合型 TT; 6:空白对照; M:Marker

图1 ADIPOQ rs2241766 不同基因型PCR产物
Sma I 酶切电泳



注: 1,5:纯合型 TT; 2,3:杂合型 GT, 由于46 bp片段小以及量的关系, 条带显示不明显; 4:纯合型 GG; 6:空白对照; M:Marker

图2 ADIPOQ rs1501299 不同基因型PCR产物
Bsm I 酶切电泳

0.363 ~ 0.750); 而每日静坐时间 ≥ 8 h ($OR=1.898$, $95\%CI: 1.275 \sim 2.826$)、每周红肉摄入 >7 次 ($OR=1.699$, $95\%CI: 1.256 \sim 2.299$)、有结直肠癌家族史 ($OR=3.687$, $95\%CI: 1.716 \sim 7.919$) 是结直肠癌的危险因素。未见 BMI、饮酒、吸烟、家庭人均年收入与结直肠癌发生相关 ($P>0.05$), 见表1。

3. ADIPOQ rs2241766、rs1501299 多态性与结直肠癌发生风险的关系: 经 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验, 对照组 ADIPOQ rs2241766 及 rs1501299 基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 (χ^2 值分别为 0.290 和 5.423, 均 $P>0.05$)。病例组 rs2241766 TG + GG 基因型频率高于对照组 ($\chi^2=6.139$, $P=0.013$), G 等位基因频率高于对照组 ($\chi^2=4.543$, $P=0.033$); 病例组 rs1501299 GT + TT 基因型频率低于对照组 ($\chi^2=4.237$, $P=0.040$), G、T 等位基因频率分布差异无统计学意义 ($\chi^2=3.019$, $P=0.082$)。

在调整结直肠癌家族史、BMI、每日静坐时间、每周红肉摄入频次和经常饮茶因素后, 多因素条件 logistic 回归分析结果显示: 与 rs2241766 野生纯合型 TT 相比, rs2241766 TG + GG 携带者结直肠癌发生风险较高 ($OR=1.354$, $95\%CI: 1.004 \sim 1.827$); 与

表1 生活方式及饮食习惯与结直肠癌发生风险的多因素条件 logistic 回归分析

变 量	病例组 ^a	对照组 ^a	OR 值(95%CI)	P 值
BMI(kg/m ²)			0.910(0.659 ~ 1.256)	0.566
<24	245(61.2)	231(57.8)		
≥ 24	155(38.8)	169(42.2)		
家庭人均年收入(元)			0.793(0.562 ~ 1.118)	0.186
<10 000	134(33.5)	118(29.5)		
$\geq 10 000$	266(66.5)	282(70.5)		
经常饮酒			0.914(0.611 ~ 1.365)	0.659
否	273(68.2)	274(68.5)		
是	127(31.8)	126(31.5)		
经常吸烟			1.326(0.856 ~ 2.054)	0.206
否	226(56.5)	231(57.8)		
是	174(43.5)	169(42.2)		
经常饮茶			0.522(0.363 ~ 0.750)	<0.001
否	249(62.2)	211(52.8)		
是	151(37.8)	189(47.2)		
每日静坐时间(h)			1.898(1.275 ~ 2.826)	0.002
<8	296(74.0)	337(84.2)		
≥ 8	104(26.0)	63(15.8)		
红肉(次/周)			1.699(1.256 ~ 2.299)	0.001
≤ 7	144(36.0)	214(53.5)		
>7	256(64.0)	186(46.5)		
结直肠癌家族史			3.687(1.716 ~ 7.919)	0.001
无	365(91.2)	391(97.8)		
有	35(8.8)	9(2.2)		

注:^a 括号外数据为人数, 括号内数据为构成比(%)

rs1501299 野生纯合型 GG 相比, rs1501299 GT + TT 携带者结直肠癌发生风险较低 ($OR=0.680$, $95\%CI: 0.501 \sim 0.923$), 见表2。

4. ADIPOQ rs2241766、rs1501299 与红肉的交互作用在结直肠癌发生中的作用: 调整结直肠癌家族史、BMI、每日静坐时间和经常饮茶因素后, 条件 logistic 回归结果显示, rs2241766 与红肉、rs1501299 与红肉、rs2241766 与 rs1501299 间两两相乘交互作用均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。对上述因素间两两相加交互作用分析结果表明, rs2241766 与红肉、rs2241766 与红肉、rs2241766 与 rs2241766 间两两相加交互作用均无统计学意义 (分析数据未列出), 见表3。

GMDR 法分析 ADIPOQ rs2241766、rs1501299 与红肉三者间的高阶交互作用结果显示, 包含 rs2241766、rs1501299 和红肉 3 个因素的模型具有最低的预测误差 (39.83%) 和最高的交叉验证一致性 (10/10), 为最优模型, 提示 rs2241766、rs1501299 和红肉三者之间可能存在交互作用, 见表4。

将 rs2241766 TG + GG 及 rs1501299 GG 定为风险基因型, 趋势 χ^2 分析结果表明, 风险基因型携带个数与结直肠癌发生风险之间存在剂量-反应关系

表 2 ADIPOQ rs2241766、rs1501299 多态性与结直肠癌发生的关系

变量	病例组		对照组		OR 值(95%CI)	OR 值(95%CI) ^a	χ ² 值	P 值 ^b
	人数	百分比(%)	人数	百分比(%)				
rs2241766								
TT	173	43.2	208	52.0	1.000	1.000		
TG	196	49.0	165	41.2	1.425(1.065 ~ 1.907)	1.345(0.983 ~ 1.841)		
GG	31	7.8	27	6.8	1.364(0.770 ~ 2.416)	1.406(0.764 ~ 2.587)	6.153	0.046
TG+GG	227	56.8	192	48.0	1.416(1.071 ~ 1.872)	1.354(1.004 ~ 1.827)	6.139	0.013
rs1501299								
GG	197	49.2	168	42.0	1.000	1.000		
GT	178	44.5	204	51.0	0.747(0.561 ~ 0.995)	0.667(0.487 ~ 0.914)		
TT	25	6.2	28	7.0	0.755(0.421 ~ 1.352)	0.783(0.418 ~ 1.469)	4.244	0.120
GT+TT	203	50.8	232	58.0	0.748(0.566 ~ 0.989)	0.680(0.501 ~ 0.923)	4.237	0.040

注：^a调整因素为结直肠癌家族史、BMI、每日静坐时间、每周红肉摄入频次和经常饮茶；^bχ²检验的 P 值

表 3 ADIPOQ rs2241766、rs1501299 与红肉间的两两交互作用分析

因素 1	因素 2	病例组/对照组	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI) ^a	P 值 ^b
rs2241766	红肉(次/周)				1.206(0.659 ~ 2.208)	0.544
TT	≤7	67/110	1.000			
TG+GG	≤7	77/104	1.217(0.771 ~ 1.921)	0.399		
TT	>7	106/98	1.531(0.991 ~ 2.365)	0.055		
TG+GG	>7	150/88	2.246(1.466 ~ 3.441)	<0.001		
rs1501299	红肉(次/周)				1.604(0.875 ~ 2.941)	0.127
GT+TT	≤7	74/114	1.000			
GG	≤7	70/100	1.146(0.738 ~ 1.781)	0.544		
GT+TT	>7	129/118	1.404(0.929 ~ 2.121)	0.107		
GG	>7	127/68	2.581(1.641 ~ 4.058)	<0.001		
rs2241766	rs1501299				0.728(0.400 ~ 1.326)	0.299
TT	GT+TT	104/146	1.000			
TG+GG	GT+TT	99/86	1.528(1.021 ~ 2.288)	0.039		
TT	GG	69/62	1.613(1.045 ~ 2.490)	0.031		
TG+GG	GG	128/106	1.714(1.163 ~ 2.526)	0.006		

注：^a两因素相乘模型的交互作用

表 4 GMDR 法分析结果

模型 ^a	预测误差(%)	P 值	交互验证一致性
红肉	41.18	0.001	10/10
rs2241766、红肉	41.18	0.001	8/10
rs2241766、rs1501299、红肉	39.83	0.001	10/10

注：^a调整因素为结直肠癌家族史、BMI、每日静坐时间和经常饮茶

(χ²=8.458, P=0.004), 与未携带任何风险基因型者相比, 携带有 2 个风险基因型者结直肠癌发病风险增高 (OR=1.757, 95%CI: 1.185 ~ 2.605)。条件 logistic 回归分析结果显示, 与不携带任何风险基因

型且红肉摄入 ≤7 次/周者相比, 携带 2 个风险基因型且红肉摄入 >7 次/周者结直肠癌发生风险增高 (OR=2.721, 95%CI: 1.525 ~ 4.853), 提示 rs2241766、rs1501299 和红肉三者之间可能存在交互作用, 见表 5。

讨 论

研究结果显示, 调整结直肠癌家族史、BMI、每日静坐时间、每周红肉摄入频次和经常饮茶因素后, ADIPOQ rs2241766 TG+GG 携带者结直肠癌发生

表 5 风险基因型累积效应联合红肉摄入对结直肠癌发生的影响

携带风险基因型个数	合 计			红肉摄入频次 ≤7 次/周			红肉摄入频次 >7 次/周		
	Ca/Co ^a	OR 值(95%CI) ^b	P 值	Ca/Co ^a	OR 值(95%CI) ^b	P 值	Ca/Co ^a	OR 值(95%CI) ^b	P 值
0	104/146	1.000		42/73	1.000		62/73	1.228(0.704 ~ 2.140)	0.469
1	168/148	1.544(1.088 ~ 2.192)	0.015	57/78	1.204(0.695 ~ 2.086)	0.507	111/70	2.294(1.380 ~ 3.815)	0.001
2	128/106	1.757(1.185 ~ 2.605)	0.005	45/63	1.305(0.731 ~ 2.330)	0.368	83/43	2.721(1.525 ~ 4.853)	0.001

注: 风险基因型为 rs2241766 TG+GG 基因型及 rs2241766 GG 基因型; ^a病例组/对照组; ^b调整因素为结直肠癌家族史、BMI、红肉、静坐时间、饮茶; ^c调整因素为结直肠癌家族史、BMI、静坐时间、饮茶

风险较TT携带者高($OR=1.354$, $95\% CI: 1.004 \sim 1.827$), rs1501299 GT+TT携带者结直肠癌发生风险较GG携带者低($OR=0.680$, $95\% CI: 0.501 \sim 0.923$)。提示rs2241766 T→G突变与结直肠癌发生风险增高有关、rs1501299 G→T突变与结直肠癌发生风险降低有关。

GMDR法分析结果显示, ADIPOQ rs2241766、rs1501299和红肉三者间可能存在交互作用, 利用条件logistic回归方法对风险基因型携带个数与红肉摄入间的联合作用分析结果对上述结论起到了很好的补充作用。一般认为, 红肉含有大量饱和脂肪酸和动物蛋白, 并富含铁元素。目前大量国内外的研究一致认为红肉是结直肠癌的危险因素^[10,11]。有研究发现大量摄入红肉可导致血浆TG和胰岛素水平增高^[12], 而高脂膳食可下调大鼠脂联素RNA及蛋白水平表达, 诱导胰岛素抵抗(IR)发生^[13]。高宇等^[14]的研究也证实高脂膳食可诱导大鼠IR发生。此外, Simcox和McClain^[15]的研究表明, 铁负荷过量可直接或间接介导β细胞死亡及IR进而对糖尿病的发生产生影响, 而红肉中含有大量铁。综上可推测ADIPOQ rs2241766、rs1501299和红肉三者间的交互作用机制可能为共同诱导IR的发生, 从而对结直肠癌的发生产生影响。

目前有关ADIPOQ rs2241766及rs1501299多态性与结直肠癌发生关系的研究较少见且结论尚不一致。Kaklamani等^[7]、He等^[8]的研究均未发现ADIPOQ rs2241766及rs1501299多态性与结直肠癌发生有关, 而一项在沙特阿拉伯进行的研究表明rs2241766 TG+GG携带者结直肠癌发生风险较低^[16]。ADIPOQ rs2241766及rs1501299多态性与结直肠癌的关系仍需加大样本量进行验证。

本研究所收集的饮食及生活方式资料为研究对象发病/调查前10年内的资料, 易发生回忆偏倚; 仅对ADIPOQ rs2241766及rs1501299两个位点多态性进行了分析, 今后的研究将增加对ADIPOQ其他位点的探讨。

参 考 文 献

- [1] Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, et al. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study [J]. J National Cancer Institute, 2005, 97(22): 1688-1694.
- [2] An W, Bai Y, Deng SX, et al. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis [J]. European J Cancer Prev, 2012, 21(2): 126-133.
- [3] AlSaleh A, O'Dell SD, Frost GS, et al. Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome [J]. American J Clin Nutr, 2011, 94(1): 262-269.
- [4] Wu WJ, Bu RF, Shen H, et al. Serum adiponectin level and adiponectin gene SNP45 in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome [J]. Clin Focus, 2009, 24(12): 1048-1051. (in Chinese)
吴文君, 卜瑞芳, 沈泓, 等. 2型糖尿病与代谢综合征患者血清脂联素水平及脂联素单核苷酸多态性45基因分析 [J]. 临床荟萃, 2009, 24(12): 1048-1051.
- [5] Kacso IM, Trifa AP, Popp RA, et al. Association of 276G>T adiponectin gene polymorphism to plasma adiponectin and albuminuria in type 2 diabetic patients [J]. Internat Urol Nephrol, 2012, 44(6): 1771-1777.
- [6] Gornick MC, Rennert G, Moreno V, et al. Adiponectin gene and risk of colorectal cancer [J]. British J Cancer, 2011, 105(4): 562-564.
- [7] Kaklamani VG, Wisinski KB, Sadim M, et al. Variants of the adiponectin (ADIPOQ) and adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) genes and colorectal cancer risk [J]. JAMA, 2008, 300(13): 1523-1531.
- [8] He B, Pan Y, Zhang Y, et al. Effects of genetic variations in the Adiponectin pathway genes on the risk of colorectal cancer in the Chinese population [J]. BMC Med Genetics, 2011, 12(1): 94.
- [9] Lou XY, Chen GB, Yan L, et al. A generalized combinatorial approach for detecting gene-by-gene and gene-by-environment interactions with application to nicotine dependence [J]. Am J Hum Genet, 2007, 80(6): 1125-1137.
- [10] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. Calancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [11] Chen Q, Liu ZC, Cheng LP, et al. An analysis of incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2003-2007 [J]. Chin Cancer, 2012, 21(3): 179-182. (in Chinese)
陈琼, 刘志才, 程兰平, 等. 2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2012, 21(3): 179-182.
- [12] Chaolu H, Asakawa A, Ushikai M, et al. Effect of exercise and high-fat diet on plasma adiponectin and nesfatin levels in mice [J]. Exp Ther Med, 2011, 2(2): 369-373.
- [13] Barnea M, Shamay A, Stark AH, et al. A high-fat diet has a tissue-specific effect on adiponectin and related enzyme expression [J]. Obesity: Silver Spring, 2006, 14(12): 2145-2153.
- [14] Gao Y, Song GY, Zhou Y, et al. Vasodilation reduction and insulin resistance in rats induced by high sucrose, high saturated fatty acid and high unsaturated fatty acid diets [J]. Basic Clin Med, 2006, 26(3): 275-279. (in Chinese)
高宇, 宋光耀, 周宇, 等. 高糖、高脂饮食诱导大鼠胰岛素抵抗和血管舒张功能减弱 [J]. 基础医学与临床, 2006, 26(3): 275-279.
- [15] Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk [J]. Cell Metab, 2013, 17(3): 329-341.
- [16] Al-Harithy RN, Al-Zahrani MH. The adiponectin gene, ADIPOQ, and genetic susceptibility to colon cancer [J]. Oncol Lett, 2012, 3(1): 176-180.

(收稿日期: 2013-08-07)

(本文编辑: 万玉立)