·综述·

内脏脂肪在胃癌发生发展及预后评估中的作用研究进展

杨雪琴,江广斌*
湖北医药学院附属随州医院医学 影像科, 湖北 随州 441300

【摘要】 高内脏脂肪增加胃癌的发生风险,且与胃癌术中及术后并发症的发生及术后预后不良有关。此外,与化疗效果也关系密切,其机制可能为高内脏脂肪导致多种细胞因子及脂肪因子分泌改变、胰岛素抵抗及代谢紊乱等。了解内脏脂肪在胃癌发生发展及预后评估中的作用,对于胃癌患者术前干预及术后评估意义重大。本文将内脏脂肪在胃癌发生发展及预后评估中的作用综述如下。

【关键词】 内脏脂肪; 胃癌; 预后

Advances in the role of visceral fat in the development and prognosis of gastric cancer

*Yang Xueqin, Jiang Guangbin**
Department of Radiology, Suizhou Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou 441300, Hubei, China
Corresponding author: Jiang Guangbin, E-mail: jgb126@126.com

【Abstract】 High visceral fat which increases the risk of gastric cancer is related to the occurrence of intraoperative and postoperative complications and poor postoperative prognosis of gastric cancer After gastrectomy. The mechanism may be related to the changes of the secretion of various cytokines and adipokines, insulin resistance and metabolic disorders caused by high visceral fat. Understanding the role of visceral fat in the occurrence, development and prognosis of gastric cancer is of great significance for preoperative intervention and postoperative evaluation of patients with gastric cancer. The role of visceral fat in the occurrence, development and prognosis of gastric cancer is summarized as follows.

【Key words】 Gastric cancer; Visceral fat; Prognosis

胃癌是威胁人类健康的恶性肿瘤之一,中国胃癌发病率较高,占全球胃癌发病率的 44.1%[1]。研究表明,肥胖与胃癌的发生发展关系密切,主要与肥胖导致多种促炎细胞因子及脂肪因子分泌水平的改变、胰岛素抵抗、高血糖的形成及血脂异常等代谢紊乱等有关[2]。目前,胃癌仍以手术治疗为主,研究表明,肥胖是胃癌术后并发症发生及预后差的重要因素之一[3],此外,与化疗效果密切相关[4]。传统的肥胖评估方式主要是基于身高和体重的体质量指数(BMI),因其简单客观被广泛使用,但 BMI 受骨骼和肌肉影响,不能真实反映体内脂肪堆积及分布情况。此外,研究表明 BMI 在肿瘤患者评估中有很好的特异度但缺乏灵敏性[5]。因此,有学者提出基于影像学的方法评估患者的内脏脂肪,与 BMI 相比,内脏脂肪能准确反应患者的脂肪分布情况,且能更好地反应肿瘤内微环境[6]。因此,腹部内脏脂肪可以作为评估肿瘤患者预后的一个可靠的指标,且目前已经证实在包括胃癌、肝癌、食管癌等多种肿瘤的预后评估中有效[7-8]。现将内脏脂肪在胃癌发生发展及预后评估中的作用综述如下。

1 内脏脂肪的定义及其与代谢性疾病、肿瘤的关系

世界卫生组织定义肥胖为体内过多的脂肪积累,依据脂肪在皮下及内脏组织中的分布情况,腹部脂肪可以分为内脏脂肪和皮下脂肪,相比腹部皮下脂肪,腹部内脏脂肪的增加即内脏肥胖会导致胰岛素抵抗、高血糖形成及血脂异常,与代谢紊乱和心血管疾病的发生密切相关[9]。此外,通过非经典 Wnt 通路促进全身炎症反应, 并分泌多种细胞因子及脂肪因子(TNF-α、IL-6、IL-8、MCP-1、PAI-1、瘦素、脂联素、内脂素等)影响肿瘤周围微环境而促进肿瘤进展[6]。

2 内脏脂肪测量方法

2.1 基于 CT 的腹部内脏脂肪面积 对于腹部内脏脂肪的测定,目前应用最为广泛的是腹部 CT 检查,多数研究采用的是第 3 腰椎层面或脐平面一定 CT 值范围内(-190~-30 HU)

* 通信作者:江广斌,E-mail:jgb126@126.com

的腹部内脏脂肪面积(visceralfatarea,VFA),也有研究计算腹部 VFA 与皮下脂肪面积(subcutaneous fat area,SFA)比评估腹部内脏脂肪情况。对于腹部内脏脂肪分界的指标多数依据日本和欧美国家标准,目前应用比较广泛的标准为 VFA≥100 m^2,或者是 VFA/SFA≥0.4[10,11]。然而由于性别不同及种族差异对腹部内脏脂肪分布情况有着显著影响,因此有韩国学者提出腹部内脏脂肪分界值男性≥130 m^2,女性≥90 m^2[12]。而日本学者也有研究提出 VFA/SFA 分界值男性为 1.33,女性为 0.94[13]。

2.2 基于生物电阻抗的 VFA 生物电阻抗(bioelectrical impedance analysis,BIA)分析基于人体不同组织阻抗不同的原理,采用双扫描 BIA 分别测量非脂肪组织及皮下脂肪组织的电阻[14],计算出腹部某一横截面总面积,然后用腹部横截面总面积减去皮下脂肪组织总面积间接计算出 VFA,与 CT 相比,具有简单、无创、无辐射暴露等优点,研究表明,基于 BIA 的 VFA 与基于 CT 的 VFA 有良好的相关性,相关系数高达 0.92,然而基于 BIA 的 VFA 与基于 CT 的 VFA 之间的差异随着 BMI 的增加而增加,且随着年龄的增加,基于 BIA 的 VFA 倾向于低估了内脏肥胖的程度[15]。此外,基于 BIA 的 VFA 受种族、水合作用及电解质转移的影响,肿瘤患者因合并腹水及水肿限制了 BIA 的准确性[16]。有学者比较了中国胃癌患者基于 BIA 和 CT 的 VFA 之间的差异,发现两种方法测量 VFA 有很好的一致性和可靠性,但两种方法测量的 VFA 绝对值不可互换,中国胃癌患者基于 BIA 的 VFA 临界为 81 cm^2[17]。

2.3 肾周脂肪厚度 有学者提出基于 CT 的肾周脂肪厚度是内脏脂肪测量的又一种简单快捷且可重复的方法,研究人员通过测量左肾静脉水平腰方肌前缘至左肾极背缘的距离定义为左肾肾周脂肪厚度,并测量同一水平内脏脂肪的面积,发现基于 CT 的肾周脂肪厚度与基于 CT 的内脏脂肪面积有良好的相关性,相关系数为 0.62,且基于 CT 的肾周脂肪厚度预测胃癌术后并发症的独立预测因素,AUC 为 0.71,临界值为 10.7 mm[18]。此外,多项研究表明,基于超声的内脏脂肪厚度及肾周脂肪厚度是颈动脉斑块、代谢综合征及多种肿瘤独立预测因素[19-21],其中腹膜前脂肪组织厚度(PFT)与子宫肌瘤独立显著相关,PFT 预测子宫肌瘤的临界值为 7.6 mm。

2.4 内脏肥胖指数 内脏肥胖指数(visceral adiposity index,VAI)是基于 BMI、腰围(WC)、高密度脂肪白(HDL)和甘油三酯(TG)浓度计算得出的一个评估内脏脂肪堆积及功能障碍的指标[22],计算公式为男性 VAI =[WC/39.68 + (1.88×BMI)]×(TG/1.03)×(1.31/HDL);女性 VAI= [WC/36.58+(1.89×BMI)]×(TG/0.81)×(1.52/HDL)。研究表明,VAI 是结直肠癌发生的预测因子[23]。

3 内脏脂肪与胃癌发生发展的关系

肥胖与多种恶性肿瘤发生有关,一项人体测量指标与胃癌风险相关性的流行病学研究表明,内脏肥胖增加胃贲门癌的发病风险[24]。肥胖同时也影响胃癌的发展,在一项肥胖与胃癌生长关系的研究中[25],研究人员给瘦小鼠和饮食诱导的肥胖小鼠接种胃癌前体细胞,并在 2 周内观察肿瘤组织学、细胞增殖和凋亡情况,发现与瘦小鼠相比,肥胖小鼠肿瘤细胞增殖率更高,凋亡率更低,研究人员推测,肥胖可能通过上调烟酰胺磷酸核糖基转移酶、调节沉默调节蛋白 1(sirt1)和 *c-myc* 基因的表达[26]及调节沉默调节蛋白 1 及 Yes 相关蛋白(sirt1/YAP)通路[27]来促进小鼠胃癌的生长。此外,内脏肥胖与胃癌腹膜转移相关,Chen 等[28]基于 VFA 及其他临床特征的量化评分预测胃癌腹膜转移的研究表明,VFA 是胃癌腹膜转移的独立预后因素,腹膜转移患者的 VFA 高于无转移者,Huang 等[29]基于 VFA 预测不同 BMI 患者术前胃癌腹膜转移的研究表明,VFA 仅适用于 BMI 正常组胃癌患者的腹膜转移情况预测。

4 内脏脂肪与胃癌术后近期疗效的关系

内脏脂肪与胃癌术后近期疗效关系密切,Taniguchi 等[30]术前 VFA 与胃癌术后近期及远期疗效关系的研究表明,与低 VFA 组相比,高 VFA 组手术时间明显更长、术中出血明显更多、手术并发症发生率明显更高。徐艳群等[31]研究表明,VFA 大者中转开腹率更高。可能的原因是内脏脂肪增多,手术视野不能充分暴露,手术技术难度增加,导致手术时间长、术中出血多、手术并发症发生率高、中转开腹率高。此外,VFA 影响胃癌术中淋巴结的清扫,后者与胃癌术后治疗方法的选择及预后密切相关,Go 等[32]将 597 例患者按性别及肥胖参数分组,分析 VFA 对腹腔镜辅助远端胃癌切除术预后的影响,发现术中取出淋巴结的数量与 VFA 显著负相关,而与 BMI 无关,王纪全等[33]得出了同样的结论,高 VFA 组较低 VFA 组术中取出的淋巴结数目少,可能的原因是术中出血影响周围的淋巴结的清扫。

5 内脏脂肪与胃癌术后并发症的关系

VFA 是胃癌术后并发症发生的危险因素。Taniguchi 等[39]术前 VFA 预测胃癌术后短期和长期预后的研究表明,与低 VFA 组相比,高 VFA 组术后总体并发症、胰瘘、腹腔脓肿发生率明显高于低 VFA 组。Takeuchi 等[34]研究表明,VFA 预测胃癌术后吻合口瘘比 BMI 更有效。Okada 等[35]研究表明,VFA 与术后并发症的发生率成正比,VFA 越高,术后并发症的发生率越高,VFA 每增加 10 cm^2,并发症发生率增加 9%。在身体成分与胃癌术后手术部位感染的研究中,Kim 等[36]测量了 1038 例胃癌患者术前的 VFA、SFA 及二者的比值,发现 VFA/SFA 比值比VFA 本身预测手术部位感染效果更好,截断值为 0.94,AUC 值为 0.75,且高 VFA/SFA 是胃癌术后手术部位感染的独立预后因素,比值越大,手术部位发生感染的风险越高。由于内脏脂肪导致术后并发症发生率高,术后恢复慢,因此,高 VFA 患者比低 VFA 患者住院时间更长[37]。基于此,正确评估胃癌术后并发症的发生,及时干预,对改善胃癌术后预后有重要的意

义。研究表明,基于极低热量饮食或有氧运动的术前减肥计划能有效减少胃癌患者的内脏脂肪,有效减少胃癌术中及术后并发症[38,39],但值得注意的是术前减肥计划导致的低 BMI 及 VAF 是患者预后差的因素之一,因此,需综合评估患者的情况再采取措施。

6 内脏脂肪与化疗及预后的关系

恶性肿瘤患者往往伴随恶病质的发生,内脏脂肪作为重要的营养储备物质,与胃癌化疗后及胃癌术后预后密切相关。Feng 等[40]分析了 46 例采用 EOF 方案的失去手术机会的转移性胃癌患者的身体成分,发现 VFA 是无进展生存和总生存的独立预后因素,术前低 VFA 及术后 VFA 显著丢失预示着更短的无进展生存期和总生存期。类似地,Zhang 等[4]研究了 110 例新辅助化疗后接受手术的胃癌患者身体成分与临床结局的关系,发现新辅助化疗后较高的 VFA 与术后并发症的发生相关,就长期预后而言,新辅助化疗前后较低的 VFA 均预示着更差的无进展生存和总生存。此外,Matsui 等[41]研究表明,低 VFA 是胃癌术后辅助化疗依从性差的独立预后因素。Park 等[42]分析了 136 例胃癌患者术前身体成分的基线水平及术前术后身体成分的变化,发现术后肌肉、VFA、SFA 的显著减少预示着更短的无进展生存期和总生存期,而术前身体成分的基线水平与生存结果不相关。可能的原因是术前 VFA 反映患者的营养状况,只有术前 VFA 储备良好的患者才能接受手术,因此术前身体成分的基线水平无明显差异,而术后 VFA 的显著减少导致营养不良,影响患者对辅助化疗的耐受和生存质量。

7 内脏脂肪与胃癌发生发展及预后的机制研究

与肥胖相关的慢性炎症被认为是导致代谢性疾病、心血管疾病及各种癌症进展的主要因素,肥胖导致炎症因子水平的上调,从而引发低级别炎症反应[43]。脂肪组织炎症反应释放各种促炎细胞因子如白介素-6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等[44],IL-6 主要通过激活信号转导及信号转导激活因子-3(STAT3)刺激肿瘤血管生成,促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,抑制肿瘤细胞凋亡[45]。TNF-α 主要通过促进肿瘤细胞血管生成、侵袭和迁移,抑制细胞毒性 T 淋巴细胞和活化的巨噬细胞对肿瘤细胞的杀伤,此外,TNF-α 还通过刺激一氧化氮和活性氧等基因毒性分子的产生,促进肿瘤的发生[46]。

内脏脂肪通过分泌多种脂肪因子促进肿瘤的发生和转移,主要机制为脂肪细胞在低级别炎症状态中与癌细胞相互作用胞去分化为前脂肪细胞或重新编程为癌症相关脂肪细胞(CAA)。后者分泌瘦素、脂联素、内脂素等脂肪因子,参与代谢、炎症、免疫调控,刺激肿瘤细胞的黏附、迁移和侵袭,从而促进肿瘤的发生发展[47]。其中低脂联素水平促进肿瘤的发生进展且导致预后不良[48,49]。研究表明,脂联素抑制 HeLa 细胞生长具有浓度依赖性和时间依赖性,低脂联素水平导致 G0/G1 期 HeLa 细胞数量增加,S 期和 G2/M 期 HeLa 细胞数量显著减少,可能的机制是通过抑制正调节因子细胞周期调节蛋白 clyclin D1 和 c-myc 的表达阻滞细胞周期进程,通过增加负调控因子 p21、p53 的表达刺激细胞周期进程的制动,此外,通过调节凋亡基因 *bcx* 和抗凋亡基因 *bcl-2* 的表达诱导细胞凋亡[50]。内脂素是另一种由内脏脂肪分泌的参与肿瘤发生进展的脂肪细胞因子,它通过调节多种不同的信号通路,如磷脂酰肌醇激酶 3/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)、细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)、STAT3 等,调控肿瘤细胞的生长、凋亡和血管生成,此外,通过激活血管内皮细胞核因子 κB(nuclear factor κB,NF-κB)上调细胞基质金属蛋白酶 2/9(MMP-2/9)的表达,促进肿瘤细胞的增殖和迁移[51]。

胰岛素抵抗及肥胖导致的代谢紊乱是癌症发生发展的重要危险因素[52],内脏肥胖增加了胰岛素抵抗、高血糖和血脂异常的发生风险,这可能与内脏肥胖导致脂肪因子分泌改变有关,多种高水平脂肪因子及低水平脂联素干扰了正常的糖脂代谢,从而导致胰岛素抵抗、血脂异常及高血糖[53]。胰岛素抵抗导致高胰岛素血症,后者降低循环中胰岛素样生长因子(IGF)结合蛋白的 IGF 增加。胰岛素和 IGF 通过激活哺乳-磷脂酰肌醇激酶 3-蛋白激酶 B-动物类雷帕霉素靶蛋白(PI3K-Akt-mTOR)通路等多种机制促进肿瘤发生发展,包括刺激增殖、促进血管生成以及抗凋亡等[54]。这可能是肥胖参与胃癌发生发展的另一种途径。

内脏脂肪是胃癌术后并发症的重要危险因素,其机制可能是高内脏脂肪导致手术技术难度增加,引起局部及全身促炎因子水平升高及继发的大脑激活,由此导致肠梗阻等并发症[55]。术后第 3 天血清 C 反应蛋白水平是预测胃癌术后并发症的有效方法之一,研究表明,术前 VFA 水平与术后第 3 天 C 反应蛋白水平成正相关,术前 VFA 水平影响术后第 3 天 C 反应蛋白水平对胃癌术后感染性并发症预测的准确性,统一的术后第 3 天 C 反应蛋白截断值不能准确预测 VFA 极端情况下胃癌术后感染性并发症的发生率[56]。

8 小结

综上所述,肥胖与胃癌的发生发展关系密切,同时也是胃癌预后的危险因素之一。以往的研究常将 BMI 作为评估肥胖的简易指标,但脂肪分布个体差异很大,BMI 不能区分 VFA 及 SFA,因此基于 BMI 评估肥胖对胃癌发生发展及预后证据不足。VFA 被认为是预测胃癌术后并发症的一个比 BMI 更有效的指标。高 VFA 往往导致胃癌术中手术时间更长,术中出血更多,手术中转率更高,淋巴结清扫率更低,术中及术后并发症发生率更高,这可能与高 VFA 增加手术技术难度,促进多种促炎细胞因子及脂肪因子分泌、胰岛素抵抗及高 VFA 导致的代谢紊乱有关。基于极低热量饮食和有氧运动的术前减肥计划已被证实能有效减少术中及术后并发症的发生率。此外,术前 VFA 水平、术

前术后 VFA 变化都不同程度地影响胃癌预后，与 VFA 对胃癌术中效果及术后并发症影响不同，术前低 VFA 及术后 VFA 显著丢失预示着胃癌术后更差的无进展生存和总生存，这可能与 VFA 反映患者的营养储备情况有关，营养不良的患者预后差。目前，VFA 对胃癌的预后仍有争议：第一，虽然有研究表明 VFA 对胃癌患者预后评估中有重要作用，然而目前关于 VFA 对胃癌的预后评估的相关研究十分有限。第二，目前对于 VFA 与肿瘤的关系多停留在临床研究层面，并未深层次解释其机制，特别是与体内反映肥胖相关指标例如血脂，血清中瘦素、脂联素及其受体进行联系。第三，由于性别和地域人种族的差异，VFA 的分布情况差异很大，在我国目前仍缺乏对于 VFA 分布情况的统计指标。基于以上背景，VFA 对胃癌预后评估简单、有效，前景广阔，值得进一步探讨。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[2] 郭雄文,李树峰.肥胖与胃癌关系的研究现状及展望[J].中国普外基础与临床杂志,2017,24(6):779-783.

[3] TANIGUCHI Y, KUROKAWA Y, TAKAHASHI T, et al. Impacts of Preoperative Psoas Muscle Mass and Visceral Fat Area on Postoperative Short- and Long-Term Outcomes in Patients with Gastric Cancer [J]. World J Surg, 2021, 45(3): 815-821.

[4] ZHANG Y, LI Z, JIANG L, et al. Impact of body composition on clinical outcomes in people with gastric cancer undergoing radical gastrectomy after neoadjuvant treatment [J]. Nutrition, 2021, 85:111135.

[5] SIVIERO-MIACHON AA, SPINOLA-CASTRO AM, DE MARTINO LEE ML, et al. Subcutaneous adipose tissue plays a beneficial effect on subclinical atherosclerosis in young survivors of acute lymphocytic leukemia [J]. Vasc Health Risk Manag, 2015, 11:479-488.

[6] TABUSO M, HOMER-VANNIASINKAM S, ADYA R, et al. Role of tissue microenvironment resident adipocytes in colon cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(32):5829-5835.

[7] SAEED N, SHRIDHAR R, ALMHANNA K, et al..CT-based assessment of visceral adiposity and outcomes for esophageal adenocarcinoma[J]. J Gastrointest Oncol, 2017, 8(5): 833-841.

[8] MANO R, HAKIMI AA, ZABOR EC, et al. Association between visceral and subcutaneous adiposity and clinicopathological outcomes in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. Can Urol Assoc J, 2014, 8(9-10): E675-80.

[9] ALLOTT EH, HURSTING SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies [J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(6): R365-386.

[10] OZOYA OO, SIEGEL EM, SRIKUMAR T, et al. Quantitative Assessment of Visceral Obesity and Postoperative Colon Cancer Outcomes[J]. J Gastrointest Surg, 2017, 21(3): 534-542.

[11] TAKEUCHI M, ISHII K, SEKI H, et al. Excessive visceral fat area as a risk factor for early postoperative complications of total gastrectomy for gastric cancer: a retrospective cohort study [J]. BMC Surg, 2016,16(1): 54.

[12] YU H, JOH YG, SON GM, et al.. Distribution and Impact of the Visceral Fat Area in Patients With Colorectal Cancer [J]. Ann Coloproctol, 2016, 32(1): 20-26.

[13] FUJIWARA N, NAKAGAWA H, KUDO Y, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2015, 63(1): 131-140.

[14] 徐艺文,朱惠娟.内脏脂肪的测定及临床应用进展[J].医学综述,2016,22(13):2575-2578.

[15] HAMASAKI H, FURUTA M, YANAI H. Validity of Visceral Fat Area Measurement by Bioelectrical Impedance Analysis in Japanese Obese Individuals [J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(5):515-519.

[16] LEE DH, PARK KS, AHN S, et al. Comparison of Abdominal Visceral Adipose Tissue Area Measured by Computed Tomography with That Estimated by Bioelectrical Impedance Analysis Method in Korean Subjects[J]. Nutrients, 2015, 7(12): 10513-10524.

[17] GAO B, LIU Y, DING C, LIU S,et al.Comparison of visceral fat area measured by CT and bioelectrical impedance analysis in Chinese patients with gastric cancer: a cross-sectional study [J]. BMJ Open, 2020, 10(7):e036335.

[18] ETO K, IDA S, OHASHI T, et al. Perirenal fat thickness as a predictor of postoperative complications after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer[J]. BJS Open, 2020, 4(5):865-872.

[19] HAZEM M, ELSAMMAN M, BAZEED S, et al. Noninvasive prediction of carotid artery atherosclerosis by multiple abdominal fat indices measured via ultrasonography [J]. Ultrasonography,2021,40(3):366-377.

[20] PIMANOV S, BONDARENKO V, MAKARENKO E. Visceral fat in different locations assessed by ultrasound: Correlation with computed tomography and cut-off values in patients with metabolic syndrome[J]. Clin Obes, 2020, 10(6):e12404.

[21] CIAVATTINI A, DELLI CARPINI G, MORICONI L, et al. The association between ultrasound-estimated visceral fat deposition and uterine fibroids: an observational study [J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33(8):634-637.

[22] JABŁONOWSKA-LIETZ B, WRZOSEK M, WŁODARCZYK M, et al. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese [J]. Kardiol Pol, 2017, 75(11):1185-1191.

[23] OKAMURA T, HASHIMOTO Y, HAMAGUCHI M, et al. Visceral Adiposity Index is a predictor of incident colorectal

cancer: a population-based longitudinal study [J]. BMJ Open Gastroenterol, 2020, 7(1):e000400.

[24] AVGERINOS KI, SPYROU N, MANTZOROS CS, et al.Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives[J]. Metabolism, 2019, 92:121-135.

[25] LI HJ, CHE XM, ZHAO W, et al. Chen R. Diet-induced obesity potentiates the growth of gastric cancer in mice [J]. Exp Ther Med, 2012, 4(4):615-620.

[26] LI HJ, CHE XM, ZHAO W, et al. Diet-induced obesity promotes murine gastric cancer growth through a nampt/sirt1/c-myc positive feedback loop[J]. Oncol Rep, 2013, 30(5):2153-2160.

[27] LI HJ, FU JK, CHE XM, et al. Obesity accelerates murine gastric cancer growth by modulating the Sirt1/YAP pathway[J]. Oncol Lett, 2017, 14(4):4151-4157.

[28] CHEN X, CHEN W, HUANG Y, et al. A quantified risk-scoring system including the visceral fat area for peritoneal metastasis of gastric cancer[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 2903-2913.

[29] HUANG H, YANG X, SUN J, et al. Value of Visceral Fat Area in the Preoperative Discrimination of Peritoneal Metastasis from Gastric Cancer in Patients with Different Body Mass Index: A Prospective Study[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:6523-6532.

[30] TANIGUCHI Y, KUROKAWA Y, TAKAHASHI T, et al. Impacts of Preoperative Psoas Muscle Mass and Visceral Fat Area on Postoperative Short- and Long-Term Outcomes in Patients with Gastric Cancer [J]. World J Surg, 2021, 45(3): 815-821.

[31] 徐艳群,江涌,张跃,等.内脏脂肪面积对腹腔镜胃癌根治手术效果影响的研究[J].中华普外科手术学杂志(电子版), 2016,10(5):414-416.

[32] GO JE, KIM MC, KIM KH,et al. Effect of visceral fat area on outcomes of laparoscopyassisted distal gastrectomy for gastric cancer: subgroup analysis by gender and parameters of obesity[J]. Ann Surg Treat Res, 2015, 88(6):318-324.

[33] 王纪全,蔡梦娇,龚柳云,等.腹部内脏脂肪面积对根治性胃癌切除术后患者预后诊断价值[J].西部医学,2019,31(9): 1375-1379.

[34] TAKEUCHI M, ISHII K, SEKI H, et al. Excessive visceral fat area as a risk factor for early postoperative complications of total gastrectomy for gastric cancer: a retrospective cohort study [J]. BMC Surg, 2016, 16(1):54.

[35] OKADA K, NISHIGORI T, OBAMA K, et al. The Incidence of Postoperative Complications after Gastrectomy Increases in Proportion to the Amount of Preoperative Visceral Fat [J]. J Oncol, 2019, 2019:8404383.

[36] KIM JH, KIM J, LEE WJ, et al. A High Visceral-To-Subcutaneous Fat Ratio is an Independent Predictor of Surgical Site Infection after Gastrectomy[J]. J Clin Med, 2019, 8(4):494.

[37] WANG SL, MA LL, CHEN XY, et al. Impact of visceral fat on surgical complications and long-term survival of patients with gastric cancer after radical gastrectomy[J]. Eur J Clin Nutr, 2018, 72(3):436-445.

[38] CHO H, YOSHIKAWA T, OBA MS, et al. Matched pair analysis to examine the effects of a planned preoperative exercise program in early gastric cancer patients with metabolic syndrome to reduce operative risk: the Adjuvant Exercise for General Elective Surgery (AEGES) study group [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(6):2044-2050.

[39] INOUE K, YOSHIUCHI S, YOSHIDA M, et al. Inoue K, Yoshiuchi S, Yoshida M, et al. Preoperative weight loss program involving a 20-day very low-calorie diet for obesity before laparoscopic gastrectomy for gastric cancer [J]. Asian J Endosc Surg, 2019, 12(1):43-50.

[40] FENG W, HUANG M, ZHAO X, et al. Severe loss of visceral fat and skeletal muscle after chemotherapy predicts poor prognosis in metastatic gastric cancer patients without gastrectomy[J]. J Cancer, 2020, 11(11):3310-3317.

[41] MATSUI R, INAKI N, TSUJI T. Impact of visceral adipose tissue on compliance of adjuvant chemotherapy and relapse-free survival after gastrectomy for gastric cancer: A propensity score matching analysis[J]. Clin Nutr, 2021, 40(5):2745-2753.

[42] PARK HS, KIM HS, BEOM SH, et al. Marked Loss of Muscle, Visceral Fat, or Subcutaneous Fat After Gastrectomy Predicts Poor Survival in Advanced Gastric Cancer: Single-Center Study from the CLASSIC Trial [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(11): 3222-3230.

[43] KOLB R, SUTTERWALA FS, ZHANG W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two [J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 29:77-89.

[44] FERNANDES JV, COBUCCI RN, JATOBÁ CA, et al.The role of the mediators of inflammation in cancer development [J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(3):527-534.

[45] LIN Y, HE Z, YE J, et al. Progress in Understanding the IL-6/STAT3 Pathway in Colorectal Cancer [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:13023-13032.

[46] JU X, ZHANG H, ZHOU Z, CHEN M, et al. Tumor-associated macrophages induce PD-L1 expression in gastric cancer cells through IL-6 and TNF-α signaling[J]. Exp Cell Res, 2020, 396 (2):112315.

[47] NIEMAN KM, ROMERO IL, VAN HOUTEN B, et al.Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1831(10):1533-1541.

[48] MHAIDAT NM, ALZOUBI KH, KUBAS MA, et al.High levels of leptin and non-high molecular weight-adiponectin in patients with colorectal cancer: Association with chemotherapy and common genetic polymorphisms [J]. Biomed Rep, 2021, 14 (1):13.

[49] MUPPALA S, KONDURU SKP, MERCHANT N, et al. Adiponectin: Its role in obesity-associated colon and prostate cancers[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 116:125-133.

[50] XIE L, WANG Y, WANG S, et al. Adiponectin induces growth

inhibition and apoptosis in cervical cancer HeLa cells [J]. Biologia, 2011, 66(4): 712-720.

[51] BI TQ, CHE XM. Nampt/PBEF/visfatin and cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 10(2):119-125.

[52] DENG T, LYON CJ, BERGIN S,et al.Obesity, Inflammation, and Cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2016, 11:421-449.

[53] KALANTARHORMOZI M, JOUYAN N, ASADIPOOYA K,et al. Evaluation of adipokines, adiponectin, visfatin, and omentin, in uncomplicated type I diabetes patients before and after treatment of diabetic ketoacidosis[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(12):1723-1727.

[54] CAO J, YEE D. Disrupting Insulin and IGF Receptor Function in Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2):555.

[55] VAN BREE SH, CAILOTTO C, DI GIOVANGIULIO M, et al. Systemic inflammation with enhanced brain activation contributes to more severe delay in postoperative ileus [J]. Neurogastroenterol Motil, 2013, 25(8):e540-e549.

[56] IIDA M, TAKEDA S, NAKAGAMI Y, et al. The effect of the visceral fat area on the predictive accuracy of C-reactive protein for infectious complications after laparoscopy-assisted gastrectomy[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2020, 4(4):386-395.

(上接第 177 页)

[11] LEE CF, QIAO M, SCHRÖDER K, et al. Nox4 is a novel inducible source of reactive oxygen species in monocytes and macrophages and mediates oxidized low density lipoprotein-induced macrophage death[J]. Circ Res, 2010,106(9):1489-1497.

[12] WANG X L, PAN L L, LONG F, et al. Endogenous Hydrogen Sulfide Ameliorates NOX4 Induced Oxidative Stress in LPS-Stimulated Macrophages and Mice[J]. Cell Physiol Biochem, 2018,47(2):458-474.

[13] HELFINGER V, PALFI K, WEIGERT A, et al. The NADPH Oxidase Nox4 Controls Macrophage Polarization in an NFB-Dependent Manner[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019,2019: 3264858.

[14] LIANG S, MA H Y, ZHONG Z, et al. NADPH Oxidase 1 in Liver Macrophages Promotes Inflammation and Tumor Development in Mice[J]. Gastroenterology, 2019,156(4).

[15] FORD K, HANLEY CJ, MELLONE M, et al. NOX4 Inhibition Potentiates Immunotherapy by Overcoming Cancer-Associated Fibroblast-Mediated CD8 T-cell Exclusion from Tumors [J]. Cancer Res, 2020,80(9):1846-1860.

[16] DU S, MIAO J, ZHU Z, et al. NADPH oxidase 4 regulates anoikis resistance of gastric cancer cells through the generation of reactive oxygen species and the induction of EGFR [J]. Cell Death Dis, 2018,9(10):948.

[17] GAO X, SUN J, HUANG C, et al. RNAi-mediated silencing of NOX4 inhibited the invasion of gastric cancer cells through JAK2/STAT3 signaling [J]. Am J Transl Res, 2017,9(10): 4440-4449.

[18] TANG C T,LIN X L, WU S, et al. NOX4-driven ROS formation regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells through the GLI1 pathway [J]. Cell Signal, 2018,46:52-63.

[19] DU S, MIAO J, LU X, et al. NADPH oxidase 4 is correlated with gastric cancer progression and predicts a poor prognosis [J]. Am J Transl Res, 2019,11(6):3518-3530.