

糖尿病与肿瘤关系的研究进展

夏洪淼,唐世琪,白玉杰,吴凌云,蒋雨玲

(武汉大学人民医院老年病科,武汉 430060)

[摘要] 近年来,糖尿病与肿瘤的发病率逐渐升高,成为严重威胁人类生存和健康的两大重要疾病。大量研究表明,糖尿病与肿瘤的发生发展关系密切,一方面多种肿瘤可同时伴有糖尿病,另一方面糖尿病可增加多种肿瘤的发病风险,但其中的机制尚未完全明确。因此,探讨糖尿病与相关肿瘤的关系及其潜在的机制,对指导临床诊断、治疗及预防相关疾病具有重大意义。本文就近年来糖尿病与肿瘤的关系及其机制的研究进展予以综述,以期临床早期发现、早期诊断和有效治疗相关疾病提供科学依据。

[关键词] 糖尿病;肿瘤;胰岛素;危险因素

中图分类号:R587.1;R73 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.02.030

The progress of the relationship between diabetes mellitus and cancers Xia Hongmiao, Tang Shiqi, Bai Yujie, Wu Linyu, Jiang Yuling (Medical Examination Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] In recent years, the incidence of diabetes mellitus and tumor is increasing gradually, which has become the two most important diseases that threaten the survival and health of human being. A number of studies have shown that the development of diabetes mellitus and cancer is closely related, and on one hand, a variety of tumors can be accompanied by diabetes mellitus, on the other hand, diabetes mellitus can increase the incidence of many cancers. However, the underlying mechanism is not completely clear. Therefore, it is of great significance to explore the relationship between diabetes mellitus and related tumors for the clinical diagnosis, treatment and prevention of related diseases. In this paper, we reviewed the recent progress in the study of the relationship between diabetes mellitus and cancer and its mechanisms in order to provide a scientific basis for early diagnosis and effective treatment of the diseases.

[Key words] Diabetes mellitus; Neoplasms; Insulin; Risk factors

近年来,随着社会经济的发展、人民生活水平的提高及生活方式的转变,糖尿病和肿瘤的发病率逐年上升,成为严重威胁人类生存和健康的两大重要疾病。大量流行病学和临床研究发现,糖尿病与多种恶性肿瘤之间存在着密切关系^[1],但糖尿病患者罹患恶性肿瘤的内在机制尚未能完全明确。本文就近年来糖尿病与肿瘤的关系及其机制的研究进展予以综述,以期临床早期发现、早期诊断和有效治疗相关疾病提供科学依据。

1 糖尿病与肿瘤发生的关系

1.1 糖尿病与结直肠癌 结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤,在我国,其发病率及相关死亡率均居恶性肿瘤第 4 位^[2]。肥胖、缺乏运动、外周型肥胖、高糖血症及高胰岛素血症均是结直肠癌的相对危险因素^[3]。邵琦等^[4]的队列研究结果显示糖尿病组

罹患结直肠癌的风险为健康对照组的 1.43 倍;徐静权等^[5]采用病例对照研究发现糖尿病增加了罹患结直肠癌的相对危险性,是结直肠癌发生的独立危险因素;Deng 等^[3]通过荟萃分析发现糖尿病与结直肠癌的发病风险存在因果关系。与非糖尿病个体相比,糖尿病患者的结直肠癌发病风险明显增加,进一步证实了糖尿病与结直肠癌的相关性。

1.2 糖尿病与胰腺癌 糖尿病与胰腺癌两者关系密切,目前国内外学者主要存在两种观点:大多数学者认为糖尿病患者的胰腺癌发病率明显高于无糖尿病患者,因此,糖尿病是胰腺癌发生的危险因素之一;另一种则认为糖尿病是由胰腺癌引起,可能是胰腺癌的早期表现。Ben 等^[6]的荟萃分析表明糖尿病可增加胰腺癌的患病风险,是胰腺癌的独立危险因素。同时,另一项关于胰腺癌与糖尿病关系的临床研究发现,2 型糖尿病组胰腺癌并发率 0.467%,胰腺癌组糖尿病并发率 2.85%,证实糖尿病是胰腺癌的危险因素之一^[7]。在王飞等^[8]研究中探讨了胰

基金项目:湖北省公益性科技项目(2013BKB012)

作者简介:夏洪淼,硕士在读,Email:13297062729@163.com

腺癌与新发 2 型糖尿病之间的关系,结果发现 89 例胰腺癌患者合并糖尿病者 36 例(40.44%),明显高于对照组糖尿病的发病率(24.39%, $P < 0.05$)。89 例胰腺癌患者中,32.58%(29/89)糖尿病病程在 2 年以内,明显高于对照组(12.19%, $P < 0.05$),两组糖尿病病史两年以上患者比例比较,差异无统计学意义,提示糖尿病可能是胰腺癌的早期临床表现。Li 等^[9]的研究也支持这一观点。

1.3 糖尿病与肝癌 近年来,对肝癌的病因学研究发现,除肝炎病毒感染、非酒精性脂肪肝、肝硬化外,不良饮食习惯、肥胖和糖尿病也可增加肝癌的发病风险^[10]。

王东济等^[11]对 5112 例 2 型糖尿病患者临床统计分析发现,伴发恶性肿瘤 282 例,较普通人群明显增加,其中以肝癌居多。2 型糖尿病可以增加肝细胞性肝癌的发病风险,相对危险度为 2.01^[12]。Davila 等^[13]通过对肝癌患者和非肝癌患者进行流行病学研究,结果提示糖尿病可使肝癌发生风险增加 2~3 倍。Wang 等^[14]通过对 25 个队列研究进行系统评价发现,与非糖尿病者相比,糖尿病患者患肝癌的风险增加 2 倍,且与酒精摄取及病毒性肝炎无关。

1.4 糖尿病与胃癌 大量研究显示,糖尿病与胃癌之间有一定的关联,糖尿病可能会增加罹患胃癌的风险。简咏梅等^[15]通过对糖尿病与胃癌风险相关性队列研究发现,糖尿病与胃癌的发生显著相关,且糖尿病患者能显著增加胃癌的发病风险约 20%,其中高胰岛素血症是促进糖尿病患者发生胃癌的主要因素。陆丽华等^[16]的研究同样显示了糖尿病与胃癌之间的密切相关性,与对照组相比,糖尿病患者罹患胃癌的相对危险度为 1.15,提示糖尿病患者胃癌发病风险增加。Inoue 等^[17]通过对 97 771 例年龄在 40~69 岁的日本居民进行糖尿病与癌症发生风险性的前瞻性调查研究,发现胃癌的发生率显著高于健康对照组($HR = 1.61$)。

1.5 糖尿病与乳腺癌 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,占女性恶性肿瘤发病率的 15% 以上,也是导致女性死亡的主要原因之一^[2]。基因、激素、年龄和环境都是乳腺癌发病的相关危险因素。近年来国内外流行病学和临床研究提出糖尿病,尤其是 2 型糖尿病也是导致乳腺癌发病的高危因素^[18]。研究表明 2 型糖尿病患者的乳腺癌发病率要远远高于非糖尿病患者的乳腺癌发病率^[19]。刘朝俊等^[20]发

现 2 型糖尿病增加乳腺癌的发病和总死亡风险,在绝经后期女性中尤为显著。2 型糖尿病与乳腺癌通过高血糖、高胰岛素血症、胰岛素样生长因子、脂肪细胞因子及内源性性激素等机制发生联系。

1.6 糖尿病与其他肿瘤 糖尿病与其他肿瘤如子宫内膜癌、卵巢癌、前列腺癌、肾癌、非霍奇金淋巴瘤、膀胱癌、非小细胞肺癌等也存在着一定的关联。研究表明子宫内膜癌与 2 型糖尿病有关,高胰岛素血症被认为是子宫内膜癌的独立危险因素。Hernandez 等^[21]研究发现子宫内膜癌患者体内胰岛素水平明显增高;另一方面,胰岛素增敏剂二甲双胍可抑制子宫内膜癌的增殖,诱导凋亡^[22]。刘耘等^[23]采用病例对照研究发现 2 型糖尿病患者罹患卵巢恶性肿瘤的危险性是非 2 型糖尿病患者的 6.02 倍,根据近年来研究发现合并糖尿病的卵巢癌患者初诊时分期较晚,预后差。此外,多次荟萃分析均证实糖尿病与非霍奇金淋巴瘤发病风险呈正相关,糖尿病增加肾癌、膀胱癌、非小细胞肺癌的发病风险。

2 糖尿病诱发肿瘤的可能机制

2.1 高血糖 高糖血症是糖尿病的主要特征之一。肿瘤细胞只能以葡萄糖为原料,以无氧代谢的方式生存。糖尿病患者体内的高血糖状态为肿瘤细胞提供了丰富的代谢原料^[12];研究发现长期高血糖状态使毛细血管基底膜增厚、通透性下降,细胞线粒体上的呼吸酶受损,有氧代谢发生障碍,无氧酵解增强,为肿瘤细胞的增殖提供丰富的营养^[24];同时,长期高血糖状态产生大量氧自由基,可诱导活性氧自由基异常蓄积,进一步激活多元醇通路、蛋白激酶 C 通路、晚期糖基化终末产物和己糖胺途径^[25],导致 DNA 突变,增加细胞恶性转化能力,最终诱导细胞癌变。

2.2 胰岛素抵抗和高胰岛素血症 胰岛素抵抗所致的高胰岛素血症在恶性肿瘤的发生、发展中起重要作用。胰岛素抵抗导致的持续性高胰岛素血症可使胰岛素控制的糖代谢作用发生紊乱,进而增强胰岛素的抗凋亡和促有丝分裂作用,促使肿瘤的发生和发展^[26]。

胰岛素与细胞膜上的胰岛素受体结合后,使胰岛素受体酪氨酸残基磷酸化,一方面通过激活 MAPK-Ras-Raf 途径,促进细胞的生长和增殖^[27];另一方面激活磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K/AKT)途径,促进细胞由 G1 期向 S 期转变,并可抑制细胞凋亡^[28]。此外,高胰岛素血症还有一

些间接作用,如可抑制肝脏合成性激素球蛋白,导致女性体内游离雌激素水平和可利用睾酮水平升高,增加绝经后乳腺癌、子宫内膜癌的发生风险^[29]。

2.3 胰岛素样生长因子 胰岛素样生长因子(IGF)可促进细胞增殖、分化、抑制凋亡,还具有胰岛素样的生物学活性,是细胞从 G1 期向 S 期转变所必需的因子,参与多种细胞的生长和增殖。IGF-1 是 IGFs 家族的主要成员之一,其在体内的表达水平受胰岛素调控,是促进肿瘤细胞生长增殖的关键分子。

IGF-1 较胰岛素有更强的致有丝分裂和抗凋亡作用,其受体 IGF-1R 遍布全身,可直接作用于细胞,使组织中的细胞过度分裂增殖,大大增加了肿瘤发生的概率^[30],而在糖尿病患者体内,往往存在较高的 IGF-1 水平:胰岛素受体和 IGF-1R 有 80% 的同源性,胰岛素可与 IGF-1 结合,激活 IGF-1 信号转导通路,促进 DNA 的合成,上调细胞周期素 D1 的表达,加速细胞从 G1 期向 S 期的转变,而高胰岛素水平使得 IGF-1 过度激活,加快细胞过度分裂增殖,促进肿瘤发生。此外,异常增高的胰岛素使得 IGF-1 结合蛋白表达大大减少,游离 IGF-1 增多,进一步激活 IGF-1 信号转导通路^[12]; IGF-1 后信号途径与 ras、c-fos、c-myc 等癌基因的表达途径有许多交汇点,而且 IGF-1 与 sac 等原癌基因产物在结构上具有一定的相似性,可诱发癌基因过度表达,从而导致肿瘤的发生^[31]。

2.4 免疫系统损害 糖尿病患者体内免疫功能遭到不同程度的破坏,CD4 以及 CD4/CD8 比值明显降低,T 淋巴细胞亚群比例失调,免疫监视作用减弱、免疫功能受损,从而导致突变的细胞逃脱宿主的免疫监视而增生,进一步诱发恶性肿瘤的发生^[12]; 2 型糖尿病患者大多会出现胃肠动力障碍,神经病变也是糖尿病患者经常出现的一种并发症,会导致神经的传导速度出现明显的下降,进而使得肠道内容物的排空时间延长,从而引起肠道内容物的致癌物质与肠道细胞的接触时间明显延长,使得结直肠癌的患病风险明显提高^[32]。

糖尿病也是一种细胞因子介导的炎症疾病和自身免疫疾病,参与糖尿病发生的炎症因子,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、C 反应蛋白等在肿瘤发病过程中均发挥重要作用,可能是炎症因子对细胞增殖的刺激增加,促进新生血管的生成^[33]。

2.5 机体的氧化应激状态 Turturro 等^[34]对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞株进行高糖刺激,致氧化应激

反应物质硫氧还原蛋白活化蛋白表达增加,进而使硫氧蛋白表达增加,氧自由基生成增加,提示高血糖状态可激活肿瘤细胞中的氧化应激,促进恶性肿瘤的进展。当机体长期处于高血糖状态时,可触发氧化应激状态,使氧自由基产物增多。氧自由基可干扰胰岛素信号转导通路,引起胰岛素抵抗并破坏 DNA 分子的完整性和构型,当氧化损伤超过机体的自我修复能力时就会发生基因突变,出现细胞的变异和变异细胞的累积,导致肿瘤的发生^[35]。

3 结语

综上所述,糖尿病与肿瘤的发生发展关系密切,一方面多种肿瘤可同时伴有糖尿病,另一方面糖尿病又可促进某些肿瘤的发生发展,可能由多种因素综合作用引起,其机制复杂。糖尿病本身的病理生理改变,如高胰岛素血症,高血糖等都可增加糖尿病患者罹患恶性肿瘤的风险,胰岛素样生长因子与炎症因子可能在其中起到一定作用。因此,降低糖尿病患者体内胰岛素水平,减轻胰岛素抵抗,降低血浆 IGF-1 水平,并及时及早控制血糖,有可能减少糖尿病患者罹患恶性肿瘤的危险性。临床诊疗过程中,积极治疗糖尿病可降低患者并发恶性肿瘤的风险,在糖尿病患者中筛查恶性肿瘤对于早期发现肿瘤有着积极的意义。研究糖尿病并发肿瘤的机制,发现并阻断某些糖尿病并发肿瘤的信号通路对于防治糖尿病以及相关肿瘤都有着重大的意义。

参考文献

- [1] BADRICK E, RENEHAN AG. Diabetes and cancer: 5 years into the recent controversy [J]. Eur J Cancer, 2014, 50 (12): 2119-2125.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA-Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- [3] DENG L, GUI Z, ZHAO L, et al. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57 (6): 1576-1585.
- [4] 邵琦, 任颖, 赵催春, 等. 糖尿病患者罹患结直肠癌危险性的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11 (5): 518-523.
- [5] 徐静权, 韩振国. 糖尿病患者罹患结直肠癌危险性分析 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9 (19): 3508-3511.
- [6] BEN Q, XU M, NING X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies [J]. Eur J Cancer, 2011, 47 (13): 1928-1937.
- [7] 邵华. 糖尿病与胰腺癌的相关性临床分析研究 [J]. 中

- 国实用医药,2014,9(3):87.
- [8] 王飞,李校天. 胰腺癌与新发 2 型糖尿病的关系[J]. 承德医学院学报,2016,33(3):203-204.
- [9] LI D,TANG H,HASSAN MM,et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer:a pooled analysis of three large case-control studies[J]. *Cancer Causes Control*,2011,22(2):189-197.
- [10] BLONSKI W,KOTLYAR DS,FORDE KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*,2010,16(29):3603-3615.
- [11] 王东济,田卫,刘晶. 2 型糖尿病伴发恶性肿瘤 282 例临床分析[J]. *肿瘤基础与临床*,2015,28(6):526-528.
- [12] HUA F,YU J,HU Z. Diabetes and cancer, common threads and missing links[J]. *Cancer Letters*,2016,374(1):54-61.
- [13] DAVILA J A,MORGAN RO,SHAIB Y,et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States:a population based case control study[J]. *Gut*,2005,54(4):533-539.
- [14] WANG C,WANG X,GONG G,et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus:A systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Int J Cancer*,2012,130(7):1639-1648.
- [15] 简咏梅,李传荣,袁俊清,等. 糖尿病与胃癌风险相关性队列研究的 meta 分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*,2014,30(10):839-843.
- [16] 陆丽华,董跃滨. 糖尿病患者胃癌发病风险增加的荟萃分析[J]. *世界华人消化杂志*,2013,21(34):3870-3875.
- [17] INOUE M,IWASAKI M,OTANI T,et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer:results from a large-scale population-based cohort study in Japan[J]. *Arch Intern Med*,2006,166(17):1871-1877.
- [18] BOYLE P,BONIOL M,KOECHLIN A,et al. Diabetes and breast cancer risk:a meta-analysis[J]. *Br J Cancer*,2012,107(9):1608-1617.
- [19] 任志英. 乳腺癌合并 2 型糖尿病的临床研究[J]. *糖尿病新世界*,2015,18(19):100-102.
- [20] 刘朝俊,李军涛,刘慧. 2 型糖尿病与乳腺癌关系的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2013,20(12):958-962.
- [21] HERNANDEZ AV,PASUPULETI V,BENITES-ZAPATA VA,et al. Insulin resistance and endometrial cancer risk:A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*,2015,51(18):2747-2758.
- [22] PEREZ-LOPEZ FR. Metformin treatment and evolution of endometrial cancer[J]. *Climacteric*,2014,17(2):207-209.
- [23] 刘耘,周宏萍. 2 型糖尿病与卵巢恶性肿瘤发生的关系[J]. *中国慢性病预防与控制*,2015,23(8):592-594.
- [24] ZHOU J,HUANG W,TAO R,et al. Inactivation of AMPK alters gene expression and promotes growth of prostate cancer cells[J]. *Oncogene*,2009,28(18):1993-2002.
- [25] JONASSON JM,LJUNG R,TALBACK M,et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden[J]. *Diabetologia*,2009,52(9):1745-1754.
- [26] 崔舜瑀,于龙飞,陈明明. 乳腺癌合并糖尿病的关联性研究[J]. *糖尿病新世界*,2015,18(19):64-65.
- [27] LEE JY,MYUNG SK,SONG YS. Prognostic role of cyclooxygenase-2 in epithelial ovarian cancer:a meta-analysis of observational studies[J]. *Gynecol Oncol*,2013,129(3):613-619.
- [28] SAHASRABUDDHE VV,GUNJA MZ,GRAUBARD BI,et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use,chronic liver disease,and hepatocellular carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*,2012,104(23):1808-1814.
- [29] YEHEZKEL E,WEINSTEIN D,SIMON M,et al. Long-acting insulin analogues elicit atypical signalling events mediated by the insulin receptor and insulin-like growth factor-I receptor[J]. *Diabetologia*,2010,53(12):2667-2675.
- [30] FRANCIOSI CM,PIACENTINI MG,CONTI M,et al. IGF-1 and IGF-1BP3 in gastric adenocarcinoma. Preliminary study[J]. *Hepatogastroenterology*,2003,50(49):297-300.
- [31] MISAWA A,HOSOI H,ARIMOTO A,et al. N-Myc induction stimulated by insulin-like growth factor I through mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human neuroblastoma cells[J]. *Cancer Res*,2000,60(1):64-69.
- [32] ALEXIOU P,CHATZOPOULOU M,PEGKLIDOU K,et al. RAGE:a multi-ligand receptor unveiling novel insights in health and disease[J]. *Curr Med Chem*,2010,17(21):2232-2252.
- [33] BIRSOY K,SABATINI DM,POSSEMATO R. Untuning the tumor metabolic machine:Targeting cancer metabolism:a bedside lesson[J]. *Nat Med*,2012,18(7):1022-1023.
- [34] TURTURRO F,FRIDAY E,WELBOURNE T. Hyperglycemia regulates thioredoxin-ROS activity through induction of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in metastatic breast cancer-derived cells MDA-MB-231[J]. *BMC Cancer*,2007,7(1):96.
- [35] FINI MA,ELIAS A,JOHNSON RJ,et al. Contribution of uric acid to cancer risk,recurrence,and mortality[J]. *Clin Transl Med*,2012,1(1):16.