

胰腺癌与糖尿病关联性分析的研究进展



王杰, 陈启龙

新疆医科大学第一附属医院胰腺外科(乌鲁木齐 830000)

【摘要】 目的 总结胰腺癌和糖尿病之间的关系。方法 广泛查阅近年来有关胰腺癌与糖尿病关联性研究的相关文献并进行综述。结果 胰腺癌与糖尿病有着特殊的关联。患有胰腺癌的患者可能出现新发糖尿病或现有糖尿病症状恶化的现象,胰腺癌患者中约有 50% 的患者在确诊出胰腺癌前已患上糖尿病,提示胰腺癌和糖尿病表现出“双重因果关系”。长期患有 2 型糖尿病是胰腺癌发生及发展的高风险因素之一,2 型糖尿病也可能由于高胰岛素血症、脂肪因子等的作用或其他因素而增加罹患胰腺癌的风险。同时,胰腺癌也是导致糖尿病发生的原因之一,但其机制尚未知,还需要获得大量信息才可以了解长期糖尿病对胰腺癌发生及发展的影响以及胰腺癌相关糖尿病的原因机制。结论 胰腺癌与糖尿病之间的明确关系尚未被证实,需进一步研究来明确二者之间的关系。

【关键词】 胰腺癌; 糖尿病; 胰岛素抵抗; 高危因素; 综述

Research progress of correlation between pancreatic cancer and diabetes mellitus

WANG Jie, CHEN Qilong

Department of Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, P. R. China

Corresponding author: CHEN Qilong, Email: chenqilong651003@sohu.com

【Abstract】 Objective To summarize the research progress of correlation between pancreatic cancer and diabetes mellitus. **Methods** Recent studies on the association between pancreatic cancer and diabetes mellitus were extensively reviewed, and relevant research results on the association between pancreatic cancer and diabetes mellitus were reviewed. **Results** Pancreatic cancer had a particular association with diabetes. Patients with pancreatic cancer may develop new diabetes or worsen existing diabetes mellitus. About 50% of patients with pancreatic cancer had diabetes mellitus before diagnosis, suggesting a “dual causal relationship” between pancreatic cancer and diabetes mellitus. Long-term type 2 diabetes mellitus (T2DM) was one of the high risk factors for the occurrence and development of pancreatic cancer. T2DM may also increase the risk of pancreatic cancer due to hyperinsulinemia, adipokine, and other factors. Pancreatic cancer was one of the cause of diabetes mellitus at the same time, but its mechanism was not yet known, also needed to get a lot of information to understand the impact of long-term diabetes mellitus on the development of pancreatic cancer, as well as the reason of pancreatic cancer related to diabetes mellitus mechanism. **Conclusion** The clear relationship between pancreatic cancer and diabetes mellitus has not been proved, and further research is needed to clarify the relationship between them.

【Keywords】 pancreatic cancer; diabetes mellitus; insulin resistance; risk factor; review

目前,胰腺癌已经成为全球第 7 大癌症相关的死亡原因^[1]。根据中国国家癌症中心 2018 年的统计数据^[2-3]显示,胰腺癌现已位于中国城市男性恶性肿瘤发病率的第 8 位。在北京市和上海市的人群恶性肿瘤死亡率报道中,胰腺癌患者的死亡率已上升至第 5 位^[1]。胰腺癌起病隐匿,早期症状不典型,缺乏早期明确诊断胰腺癌的可靠指标。胰腺癌常

表现为上腹部不适、腰背部疼痛、消化不良或腹泻等症状,待症状出现时大多已属中晚期^[1]。因此,明确胰腺癌发生的高危因素及早期临床特征性表现对于胰腺癌患者的早期诊断和早期治疗有着重要意义。糖尿病在胰腺癌中较常见(约 50%),超过五分之一的胰腺癌在无胰腺癌症状时即已诊断为糖尿病^[4]。有研究者^[4]指出,胰腺癌和糖尿病有着特殊的关联,长期 2 型糖尿病(T2DM)是胰腺癌的危险因素,同时流行病学研究^[5]结果也指出,胰腺癌也是一个具体机制不明确的导致糖尿病的原因。

DOI: 10.7507/1007-9424.201905043

通信作者: 陈启龙, Email: chenqilong651003@sohu.com

如有文献^[6]报道,患有胰腺癌的患者可能出现新发糖尿病或现有糖尿病症状恶化的现象;另有文献^[1]报道,74%~88%的患者在诊断出胰腺导管腺癌之前不到24个月就诊断出糖尿病。结果提示,胰腺癌和糖尿病表现出“双重因果关系”,但是胰腺癌和糖尿病之间的明确关系尚无明确定论。近年来,研究者们对二者之间关联性的分析与研究越来越重视。笔者现就近年胰腺癌与糖尿病关联性分析的相关研究作一简要综述,以分析糖尿病对于胰腺癌的影响。

1 糖尿病是胰腺癌的高危因素之一

糖尿病与胰腺癌之间有一定的关系,这一观点已有许多流行病学的研究和报道支持。有研究^[4]报道,约有50%的胰腺癌患者在明确诊断出胰腺癌前就已被确诊为糖尿病患者。Aggarwal等^[7]对1995-2009年期间在梅奥诊所初级保健诊所最终被诊断为胰腺癌的患者(前2年至少有1次就诊记录)进行了回顾性分析,结果发现,在111例胰腺癌患者中有52例(47%)伴有糖尿病,其中30例(58%)为新发糖尿病且24例(80%)在糖尿病发病期间并无癌症特异性症状,而实际上在胰腺癌确诊前糖尿病已持续存在0.5~35个月(中位持续时间为6.5个月),胰腺癌的发病与医生确诊糖尿病的时间延迟0.25~14个月(中位延迟时间为2.5个月)。

Aggarwal等^[7]对年龄>50岁的2122例确诊为糖尿病的患者,以及在确诊为糖尿病后3年内被诊断出胰腺癌的患者进行了巢式病例对照研究。结果发现,2122例患者中有18例(0.85%)在被确诊为糖尿病后的3年内被诊断出胰腺癌,其中有10例(56%)患者在首次达到糖尿病诊断标准后6个月内被诊断出胰腺癌,该队列中胰腺癌发生的观察与预期比率为7.94[95%CI为(4.70, 12.55)];与未患胰腺癌者比较,患胰腺癌者在69岁后可能达到糖尿病诊断标准的风险更高[OR=4.52, 95%CI为(1.61, 12.74)];另外该研究还发现,约1%超过50岁的糖尿病患者将在首次达到糖尿病标准的3年内被诊断出胰腺癌。以上研究结果提示,超过50岁的糖尿病患者相较于未患糖尿病的一般人,3年内患胰腺癌的风险较高。

尽管有证据^[5]表明,T2DM患者罹患胰腺癌的风险要比未患T2DM的一般人高1.5至2倍,但胰岛素抵抗现象与糖尿病症状很有可能是因为有癌前病变或未被确诊的胰腺癌存在而出现的。因此,

还不能将新发糖尿病作为早期胰腺癌的标志,其实用性还需要进一步研究与评估,也有研究者对此进行了研究。

Boursi等^[4]于2017年提出了评估新发糖尿病预测罹患胰腺癌风险的临床评估模型,研究者以年龄>35岁且在诊断为糖尿病后有3年及以上完整就诊和随访记录的患者作为纳入标准,对一个代表英国人口的数据库的1995-2013年期间的患者进行了回顾性队列研究,纳入候选的预测因子有糖尿病诊断时可用的流行病学和临床特征,利用受试者操作特征曲线来建立风险评估模型,评估校准则利用Hosmer-Lemeshow来测试,使用引导程序在内部验证结果,该研究共纳入了109385例符合标准的新发糖尿病患者,结果显示,有390例(0.4%)新发糖尿病患者在确诊糖尿病后的3年内诊断出胰腺癌,最终模型[受试者操作特征曲线下面积=0.82, 95%CI为(0.75, 0.89)]包括年龄、体质量指数(BMI)、BMI变化、吸烟、使用质子泵抑制剂、抗糖尿病药物、糖化血红蛋白、胆固醇、血红蛋白、肌酐和碱性磷酸酶,将最终胰腺癌筛查的预测风险阈值在3年内设定为1%时,模型结果显示,只有6.19%的新发糖尿病患者需要进行下一步诊断胰腺癌的检查,其确诊胰腺癌的敏感性为44.7%、特异性为94.0%、阳性预测值为2.6%。该研究是基于广泛可用的临床参数开发的风险模型,可以帮助识别可能受益于胰腺癌筛查的新发糖尿病患者。但该研究依然存在缺陷,如该研究所用数据库缺乏家族史及饮食模式的记录,同时缺乏遗传多态性记录,尽管如此,目前该模型显示出了较好的预测能力,但它无法评估早期和晚期疾病以及对胰腺癌存活的全局影响。该模型的具体效果需要行前瞻性研究进一步证明。

Boursi等^[4]开发并内部验证了一种易于自动化且价格低廉的临床预测工具,可用于在新发糖尿病患者中识别胰腺癌风险较高的个体,这可在我国具有完整记录的三甲医院行外部试验以进一步验证并完善该预测工具,可以该模型为基础继续完善并最终建立符合我国患者的预测模型。

2 糖尿病导致胰腺癌的具体机制

糖尿病导致胰腺癌的具体机制并不明确,结合相关文献,笔者总结,其主要机制可能有以下几个方面。

2.1 胰岛素可能与抑制肝脏葡萄糖的释放有关

T2DM与胰岛素抑制肝脏葡萄糖的释放有关;

与此同时,由于未能提高外围(主要是骨骼肌)的葡萄糖利用率,T2DM 患者机体为增加最初的胰岛素水平,胰岛 β 细胞会试图克服胰岛素抵抗^[8]。随着时间的推移,T2DM 患者会发生进行性的胰岛 β 细胞衰竭,从而导致了 T2DM 的发生以及未折叠蛋白反应途径的异常激活,这可能诱导细胞凋亡和衰老,导致胰岛 β 细胞数量减少^[9]。然而,肥胖和 T2DM 可能导致个体内长时间的高胰岛素水平、机体持续性地维持胰岛 β 细胞克服胰岛素抵抗的状态,从而维持肝脏葡萄糖的体内平衡^[10]。

由胰岛 β 细胞释放的胰岛素排出到胰腺内部的门静脉循环中,胰岛 β 细胞由相邻的胰岛腺泡和导管细胞提供血供,这两种类型的细胞都毗邻胰岛细胞,且这两种类型的细胞可能是由门静脉内循环提供血液供应。

胰腺的内分泌细胞主要是由产生胰岛素的 β 细胞组成,但也存在其他细胞类型如胰高血糖素细胞。胰岛细胞主要由动脉供血,这些动脉血有部分排入到胰腺内门静脉循环,作为相邻的胰岛腺泡细胞和导管细胞的血液供应,这些富含胰岛素的血液对这些细胞提供营养。胰岛腺泡细胞和导管细胞构成腺泡细胞,这种腺泡细胞很大并且具有许多富含酶的酶原颗粒。胰岛 β 细胞与胰岛腺泡细胞和导管细胞的这种毗邻关系,使高水平的胰岛素受体和在该区域中可能出现的细胞中胰岛素样生长因子 I 受体相互作用,产生了所谓的神经毒素作用,使胰腺癌细胞加速生长和扩散。因此,肥胖和糖尿病前期或早期 T2DM 患者的胰岛素抵抗导致的高胰岛素血症尤其是胰腺内的高胰岛素血症,可能是胰腺癌风险增加的原因之一^[11]。

高胰岛素水平容易激活胰岛素抵抗状态和胰岛素样生长因子 I 受体以及它们的混合形式,这可能导致在这些胰腺区域出现有丝分裂的过度活化。因此,长期的胰岛素抵抗状态与多年的高胰岛素血症、高血糖倾向、逐渐恶化的 β 细胞功能和炎症作用相互结合,从而增加胰腺癌发生的风险^[8,12]。

慢性高血糖症与晚期糖基化终产物水平升高相关,晚期糖基化终产物激活其受体后,维持慢性炎症途径并激活 K-ras^[13-14]。晚期糖基化终产物受体是免疫球蛋白超家族中的一类受体,也结合 S100 蛋白家族的成员,参与并形成炎症和癌症,包括胰腺癌。因此,过度活化的晚期糖基化终产物受体可能导致 T2DM 患者的胰腺癌发病率更高,并且可能导致新发糖尿病患者胰腺癌的加速增长,因为此类患者的血糖控制通常出现恶化。

对于胰腺内部细胞相互的作用关系现还没有明确的结论。需进一步进行临床与细胞学研究来完善与明确它们的相互作用关系。

2.2 肥胖

肥胖会使胰腺癌的患病风险增加^[15]。胰腺癌发病率和病死率的增长可能部分归因于肥胖症的增多^[15]。肥胖导致胰腺恶性肿瘤可能有许多的机制,如导致高胰岛素血症和胰岛素抵抗^[16]。有证据^[17]表明,除了一般的肥胖测量指标如 BMI,其他指标如内脏肥胖与代谢疾病和胃肠癌(包括胰腺癌)也有很强的关联。肥胖状态会导致脂肪组织功能障碍,这不仅是胰岛素抵抗的发病机制,而且还会促进胰岛素抵抗的发展,进而发展为胰腺癌^[17]。

3 胰腺癌所致的糖尿病或高血糖症状以及其二者的关系

3.1 胰腺癌致糖尿病

越来越多的证据表明,胰腺癌会导致糖尿病的发生。

Pannala 等^[18]招募了 512 例新确诊的胰腺癌患者(病例组)和 933 例年龄相近的非胰腺癌患者(对照组)行前瞻性研究,同时对胰十二指肠切除术后的 105 例患者测量了空腹血糖(空腹血糖 ≥ 126 mg/dL 或已在接受糖尿病治疗者被归入糖尿病患者),结果显示,与对照组相比,糖尿病在病例组中更为高发(47% 比 7%, $P < 0.001$)且主要是新发病(持续时间 < 2 年,74% 比 52%, $P = 0.002$);该研究还发现,在胰腺癌患者中伴糖尿病患者较不伴糖尿病患者的年龄较大[(68 ± 10) 岁比(64 ± 12) 岁, $P < 0.001$]、BMI 值更大[(30 ± 6) kg/m² 比(27 ± 5) kg/m², $P < 0.001$]、有糖尿病家族史的频率更高(47% 比 31%, $P < 0.001$);胰腺癌患者中糖尿病患病率并没有因肿瘤分期或部位(头部或体尾部)等差异而不同。胰腺癌伴糖尿病患者通过胰十二指肠切除术后,新发糖尿病患者中有 57% (17/30) 的患者糖尿病症状得到了解决,而长期糖尿病患者则没有明显变化($P = 0.009$)。该研究中几乎一半的患者患有糖尿病,且通常是新发病,常通过肿瘤切除来缓解胰腺癌症状,之后伴随的糖尿病症状也相应地得到了缓解。这在一定程度上证明了胰腺癌导致糖尿病这一结论。

Chari 等^[19]收集了 1985 年 1 月 15 日至 2004 年 7 月 9 日期间梅奥诊所的胰腺癌患者的就诊医疗记录,并以年龄、性别相匹配的当地居民作为对照组进行病例对照研究。该研究者以门诊患者在确诊

为胰腺癌前 60 个月具有空腹血糖记录作为纳入标准,并将其每间隔 12 个月作为一组,共计纳入 736 例胰腺癌患者即病例组,以及 1 875 例非胰腺癌患者为对照组(所采用的糖尿病诊断标准为任何空腹血糖 ≥ 126 mg/dL 或接受糖尿病治疗,且在 24 个月内诊断的糖尿病定义为糖尿病新发病)。结果显示,与对照组相比,病例组在诊断前 60 个月内诊断出糖尿病的比例较高(40.2% 比 19.2%, $P < 0.000 1$),在诊断前 48 ~ 60 个月($P = 0.76$)和诊断前 36 ~ 48 个月($P = 0.06$)时 2 组诊断出糖尿病的比例接近,而在诊断前 24 ~ 36 个月($P = 0.04$)、诊断前 12 ~ 24 个月($P < 0.001$)和诊断前 0 ~ 12 个月($P < 0.001$)时,病例组中诊断出糖尿病的比例也更高;并且与对照组相比,糖尿病在胰腺癌患者中的患病率较高(40%)且多是新发糖尿病(52.3% 比 23.6%, $P < 0.000 1$)。筛查胰腺癌诱导的糖尿病的特定生物标志物可能有助于在临床中筛查新发糖尿病中的胰腺癌患者,但此研究存在一个局限性:该研究中的病例有很大一部分只有 1 次关于血糖的记录,即接近胰腺癌诊断日期时的医疗记录中没有先前的空腹血糖记录,而这些记录可能有助于分析胰腺癌中糖尿病的患病率。

对于胰腺癌会导致糖尿病的发生这一结论,研究还在继续,并无明确结论。而胰腺癌患者存在胰腺功能受损这一结论较为明确,这可能是导致糖尿病的一个原因,两者的相互作用需进一步研究才可得出。

3.2 胰腺癌致糖尿病的具体机制

胰腺癌导致糖尿病的具体机制现无明确定论,现结合相关文献,笔者总结,其主要机制可能有以下几个方面。

3.2.1 类似 T2DM 的发病机制 在血糖正常的个体中,外周胰岛素抵抗是存在的,但是往往通过增加胰岛素分泌来补偿。随着胰岛素抵抗的不断恶化和 β 细胞进行性的功能障碍,导致正常 β 细胞的数量逐步减少,最后促使 T2DM 的发生^[20-21]。同样,胰岛素抵抗现象可能也存在于胰腺癌患者中,该类患者存在糖耐量受损和 β 细胞进行性功能障碍,这与糖尿病的发展相似^[22]。

3.2.2 β 细胞功能障碍 20 多年来,人们一直假设胰腺癌会导致糖尿病。最初体外实验显示,孤立的糊精蛋白^[23]和晚期糖基化终产物的配体 S100A8 N 端肽^[24]导致胰岛素抵抗,但它们对 β 细胞的影响是未知的。2012 年由梅奥诊所和安德森癌症中心合作的研究已经公认了 β 细胞功能障碍的肿瘤直接

分泌介质的存在^[25]。有研究^[25]利用基因芯片技术分析已知的能够抑制胰岛素分泌的胰腺癌细胞系,该研究得到了 18 种上调的蛋白质,其中肾上腺髓质素是一种已知的抑制胰岛素分泌的氨基酸肽^[6]。肾上腺髓质系统能够分泌多种激素。在胰腺中,肾上腺髓质系统的受体存在于 β 细胞上^[26],并在胰岛的 F 细胞中特异性表达^[27],但这些观察结果的重要性仍不清楚。

3.2.3 胰岛素抵抗现象 胰岛素抵抗现象普遍存在于胰腺癌患者中,甚至存在于空腹血糖正常的患者中^[27],而在胰腺癌被切除后,胰岛素抵抗症状则会消退^[18]。在受体后水平,胰岛素信号经过胰岛素受体底物蛋白,通过不同的下游通路传递,用于控制和调节胰岛素敏感细胞的代谢与细胞增殖^[28]。T2DM 中,胰岛素敏感细胞在代谢途径中存在选择性耐药,但在增殖途径中仍存在敏感性且耐药发生在受体后水平^[29]。胰腺癌患者发生的胰岛素抵抗现象也被认为是发生在受体后水平,这与 T2DM 类似。支持这一观点的证据来自于胰腺癌诱发糖尿病患者与单纯糖尿病患者以及健康人比较的对照试验研究^[29],该研究对比了上述人群骨骼肌中糖原分解的差异,结果发现,胰腺癌诱发的糖尿病患者与单纯糖尿病患者相比,胰岛素结合受体、络氨酸激酶活性、胰岛素受体底物 1 和葡萄糖转运蛋白 4 水平类似。此外,在胰腺癌患者的骨骼肌中观察到胰岛素调节代谢通路的下游效应因子——磷酸肌醇-3-激酶(PIK3)的作用受损和葡萄糖摄取受损^[30]。截止到现在(2019 年),胰腺癌细胞能够分泌胰岛素抵抗的介质依然是一种假设^[31]。

4 使用糖尿病药物对胰腺癌发病的影响

糖尿病药物的使用也可能是一个胰腺癌发病的影响因素,尽管相关的流行病学数据较少。目前还是有相关研究^[32-34]报道,糖尿病药物二甲双胍可以降低胰腺癌的患病率,而使用磺脲类或胰岛素的患者可能会增加胰腺癌风险。目前治疗糖尿病的主要药物为:二甲双胍、磺脲类或胰岛素等。

4.1 二甲双胍对胰腺癌发病率的影响

Sadeghi 等^[34]对 2000-2009 年期间在安德森癌症中心诊断为胰腺癌伴糖尿病的 302 例患者进行了回顾性分析。结果显示,二甲双胍的使用与胰腺癌伴糖尿病患者的预后改善有关,应在独立研究中予以证实。其结论表示,使用二甲双胍的胰腺癌伴糖尿病患者的预后能够改善,可能是因为二甲双胍能够降低胰岛素抵抗状态,从而降低了胰岛素循环水

平,减缓了胰腺癌的进展。但该结论仍需进一步验证。Lee 等^[35]在对安德森癌症中心自 2004–2008 年期间收治的 973 例胰腺癌患者(病例组,其中 259 例伴糖尿病)和 863 例未患胰腺癌的人群(对照组,其中 109 例为糖尿病患者)进行了病例对照研究,结果显示,糖尿病患者中服用二甲双胍的患者罹患胰腺癌的风险明显低于未服用二甲双胍的患者[OR=0.38, 95% CI 为 (0.22, 0.69), P=0.001]。

但 Singh 等^[36]在对抗糖尿病药物与糖尿病患者罹患胰腺癌的风险进行系统回顾与荟萃分析后发现,胰腺癌发病与使用二甲双胍之间无明显关联[调整 OR=0.76, 95% CI 为 (0.57, 1.03), P=0.073]。

目前二甲双胍对降低胰腺癌发病率的具体机制并不明确。Fasih 等^[37]的一项研究证明,使用二甲双胍能够降低胰腺癌的发病率,其具体机制在研究中得以表明:二甲双胍降低了胰腺癌细胞的存活率并且有放射增敏作用,包括癌症干细胞(CSC)样细胞。重要的是,这种效果所需的二甲双胍浓度在生理学上是可以实现的。与单独的放射疗法相比,二甲双胍与放射疗法相结合导致 DNA 损伤增加。Fasih 等^[37]的数据表明,AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)信号传导参与二甲双胍的放射增敏作用。这项研究对胰腺癌的局部治疗也有一定的指导价值,该临床试验正在进行中。有研究^[36]表明,乳腺癌细胞的吉西他滨耐药主要是通过激活 PI3K/蛋白激酶 B(AKT)信号通路介导的。SiRT1 与化疗耐药的发展有关,这已在癌细胞系中得到证实,在化疗前后的胰腺癌内镜超声样本中,化疗后 SiRT1 的表达水平也有所提高。这同样提示,药物可增强癌细胞对化疗药的敏感程度。在 Zhang 等^[38]的研究中有表明相关机制:乙酰化的 p53 和 p21 在接受化疗的胰腺细胞系中的表达水平也增加, p21 和 p53 是介导 AMPK 途径下游细胞凋亡的 2 种蛋白质,体内实验表明,二甲双胍组与对照组分别进行化疗后,二甲双胍组的蛋白质水平升高明显,基本可确认二甲双胍是通过其化学增敏特性调节这些蛋白质。

关于二甲双胍的使用与胰腺癌发生的相关风险,现还无一致结论,可能与研究者纳入研究的患者差异及评估方式不同有关。研究者对于二甲双胍与胰腺癌的相关机制结论也同样存在差异,需进一步研究来验证二者之间的关系。

4.2 磺脲类或胰岛素治疗对胰腺癌发病率的影响

现较为常用的磺脲类药物主要有:格列苯脲、格列喹酮等。Singh 等^[36]对抗糖尿病药物与糖尿病

患者患胰腺癌的风险进行了系统回顾与荟萃分析,有 11 项研究(6 项队列研究、3 项病例对照研究和 2 项随机对照试验)共计 730 664 例糖尿病患者纳入分析,其中胰腺癌者 1 770 例,结果显示,使用胰岛素[调整 OR=1.59, 95% CI 为 (0.85, 2.96), P=0.144]或噻唑烷二酮类[调整 OR=1.02, 95% CI 为 (0.81, 1.30), P=0.844]则有着较高的胰腺癌发生的风险,使用磺脲类药物则使患胰腺癌的概率增加 70%[调整 OR=1.70, 95% CI 为 (1.27, 2.28), P<0.001]。由于各研究之间存在较大的内在异质性,且这些异质性不能通过研究设计或比较药物来解释,可能与患者的用药适应证和胰腺癌与糖尿病患病的前后关系不同有关;2 项随机对照试验的汇总分析效果不佳,结果不显著,且 95% CI 的范围较广,不能提供可信信息。

Bosetti 等^[33]在对包括 8 305 例病例和 13 987 例对照的研究中发现,使用胰岛素治疗与胰腺癌的发病风险相关,但长期使用则无明显关联[OR=0.95, 95% CI 为 (0.53, 1.70), 持续 15 年]。Lee 等^[35]的一项病例对照研究中纳入了糖尿病病程>2 年的患者或未使用胰岛素的患者,结果发现,与未服用胰岛素或胰岛素促分泌剂药物的糖尿病患者相比,服用药物的糖尿病患者在未来患有胰腺癌的风险会显著增高。

虽然使用磺脲类药物似乎与胰腺癌的发病率增加有关,但现有的研究不能完全支持该理论,需要未来进一步设计前瞻性研究以更好地理解这种关联。

5 小结与展望

目前,对糖尿病与胰腺癌的发生及发展存在高度相关性这一结论已达成共识。长期患有 T2DM 是胰腺癌发生及发展的高风险因素之一, T2DM 患者也可能由于高胰岛素血症、脂肪因子等的作用或其他因素而增加罹患胰腺癌的风险;同时胰腺癌也是导致糖尿病发生的原因之一,但其机制尚未知,还需要获得大量信息才可以了解长期糖尿病对胰腺癌发生及发展的影响以及胰腺癌相关糖尿病的原因机制,这将对预测糖尿病患者中可能患胰腺癌的高危人群及预防糖尿病患者并发胰腺癌起到非常重要的作用。

胰腺癌仍缺乏较为明确的早期诊断方法,使患者错过较好的治疗时间,若能较早地诊断或分析出患胰腺癌的高风险患者,从而进行随访和早期干预治疗,可能对延长胰腺癌患者的生存期有更大的意

义。目前国外已有研究者提出了评估新发糖尿病患者胰腺癌风险的临床预测模型,该模型基于一般检查项目,其中大多数项目在我国的一般体检项目中都包含了,可在我国部分地区行外部试验以进一步验证并完善该风险预测模型,以制定出更符合中国患者的风险预测模型。对筛选出的高风险患者加强随访力度,提高复查的频率,可早发现胰腺癌患者,行早期治疗,延长胰腺癌患者的生存时间,提高患者的生存质量;在建立和完善符合我国患者特点的风险预测模型后,可进一步完善关于新发糖尿病胰腺癌患者术后短期或长期生存率及生活质量的研究,以建立新发糖尿病患者胰腺癌的发病风险指数,以及新发糖尿病伴胰腺癌患者术后短期并发症和长期生活质量评估的体系分析模型,这有利于建立早期发病前预测机制,提高胰腺癌的早期诊断率,给予早治疗;并对新发糖尿病并发胰腺癌患者术后的短期并发症进行早期预防,提高术后长期生活质量。

重要声明

利益冲突声明:本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明,我们无相互竞争的利益。

作者贡献声明:陈启龙负责文章内容的审阅及提出修改意见;王傑负责文章的初稿撰写以及根据陈启龙的修改意见对初稿进行相应修改。

参考文献

- Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol*, 2019, 10(1): 10-27.
- Chen W, Sun K, Zheng R, *et al*. Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12.
- Li D, Morris JS, Liu J, *et al*. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*, 2009, 301(24): 2553-2562.
- Boursi B, Finkelman B, Giantonio BJ, *et al*. A Clinical prediction model to assess risk for pancreatic cancer among patients with new-onset diabetes. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 840-850.
- Balzano G, Dugnani E, Gandolfi A, *et al*. Effect of diabetes on survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. a prospective, observational study. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166008.
- Pothuraju R, Rachagani S, Junker WM, *et al*. Pancreatic cancer associated with obesity and diabetes: an alternative approach for its targeting. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 319.
- Aggarwal G, Rabe KG, Petersen GM, *et al*. New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatology*, 2012, 12(2): 156-161.
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003, 46(1): 3-19.
- Dooley J, Tian L, Schonefeldt S, *et al*. Genetic predisposition for beta cell fragility underlies type 1 and type 2 diabetes. *Nat Genet*, 2016, 48(5): 519-527.
- Kleeff J, Costello E, Jackson R, *et al*. The impact of diabetes mellitus on survival following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 2016, 115(7): 887-894.
- Jiang QL, Wang CF, Tian YT, *et al*. Body mass index does not affect the survival of pancreatic cancer patients. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(34): 6287-6293.
- Leclerc E, Vetter SW. The role of S100 proteins and their receptor RAGE in pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(12): 2706-2711.
- Kang R, Hou W, Zhang Q, *et al*. RAGE is essential for oncogenic KRAS-mediated hypoxic signaling in pancreatic cancer. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1480.
- Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(8): 484-498.
- Park J, Morley TS, Kim M, *et al*. Obesity and cancer-mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(8): 455-465.
- Vongsuvan R, George J, Qiao L, *et al*. Visceral adiposity in gastrointestinal and hepatic carcinogenesis. *Cancer Lett*, 2013, 330(1): 1-10.
- 戚远, 余宏铸. 血管形成相关因子与胰腺癌浸润、转移关系的研究进展. *安徽医学*, 2013, 34(2): 224-226.
- Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, *et al*. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 981-987.
- Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, *et al*. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*, 2008, 134(1): 95-101.
- He XY, Li JF, Yao WY, *et al*. Resolution of new-onset diabetes after radical pancreatic resection predicts long-term survival in patients with pancreatic ductal cell adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(12): 3809-3816.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 2006, 444(7121): 840-846.
- Chari ST, Zapiach M, Yadav D, *et al*. Beta-cell function and insulin resistance evaluated by HOMA in pancreatic cancer subjects with varying degrees of glucose intolerance. *Pancreatology*, 2005, 5(2-3): 229-233.
- Basso D, Greco E, Fogar P, *et al*. Pancreatic cancer-derived S-100A8 N-terminal peptide: a diabetes cause? *Clin Chim Acta*, 2006, 372(1-2): 120-128.
- Xia H, Gilbertsen A, Herrera J, *et al*. Calcium-binding protein S100A4 confers mesenchymal progenitor cell fibrogenicity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2586-2597.
- Aggarwal G, Ramachandran V, Javeed N, *et al*. Adrenomedullin is up-regulated in patients with pancreatic cancer and causes insulin resistance in β cells and mice. *Gastroenterology*, 2012, 143(6): 1510-1517.e1.
- Hong Y, Hay DL, Quirion R, *et al*. The pharmacology of adrenomedullin 2/intermedin. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(1): 110-120.
- Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, *et al*. Spectrum of immune

- checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2019, 5: 1.
- 28 Könnér AC, Brüning JC. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab*, 2012, 16(2): 144-152.
- 29 Miller MS, Allen P, Brentnall TA, *et al.* Pancreatic cancer chemoprevention translational workshop: meeting report. *Pancreas*, 2016, 45(8): 1080-1091.
- 30 Isaksson B, Strömmer L, Friess H, *et al.* Impaired insulin action on phosphatidylinositol 3-kinase activity and glucose transport in skeletal muscle of pancreatic cancer patients. *Pancreas*, 2003, 26(2): 173-177.
- 31 Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, *et al.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*, 2005, 330(7503): 1304-1305.
- 32 Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, *et al.* Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*, 2006, 29(2): 254-258.
- 33 Bosetti C, Rosato V, Li D, *et al.* Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 2065-2072.
- 34 Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, *et al.* Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(10): 2905-2912.
- 35 Lee LS, Andersen DK, Ashida R, *et al.* EUS and related technologies for the diagnosis and treatment of pancreatic disease: research gaps and opportunities-summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases workshop. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(5): 768-778.
- 36 Singh S, Singh PP, Singh AG, *et al.* Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 510-519.
- 37 Fasih A, Elbaz HA, Hüttemann M, *et al.* Radiosensitization of pancreatic cancer cells by metformin through the AMPK pathway. *Radiat Res*, 2014, 182(1): 50-59.
- 38 Zhang JG, Hong DF, Zhang CW, *et al.* Sirtuin 1 facilitates chemoresistance of pancreatic cancer cells by regulating adaptive response to chemotherapy-induced stress. *Cancer Sci*, 2014, 105(4): 445-454.

收稿日期: 2019-05-14 修回日期: 2019-09-24
本文编辑: 罗云梅