

- New Biol, 1991, 3(3): 230-236.
- [12] Bingham R, Ekunwe SIN, Falk S, et al. The major head protein of bacteriophage T4 binds specifically to elongation factor Tu[J]. J Biol, 2000, 275(30): 23219-23226.
- [13] Snyder L. Phage-exclusion enzymes: a bonanza of biochemical and cell biology reagents[J]. Mol Microbiol, 1995, 15(3): 415-420.
- [14] Cheng X, Wang W, Molineux IJ. F exclusion of bacteriophage T7 occurs at the cell membrane[J]. Virology, 2004, 326(2): 340-352.
- [15] Hill C, Miller LA, Klaenhammer TR. Nucleotide sequence and distribution of the pTR2030 resistance determinant (hsp) which aborts bacteriophage infection in lactococci[J]. Appl Environ Microbiol, 1990, 56(7): 2255-2258.
- [16] Garvey P, Fitzgerald GF, Hill C. Cloning and DNA sequence analysis of two abortive infection phage resistance determinants from the lactococcal plasmid pNP40[J]. Appl Environ Microbiol, 1995, 61(12): 4321-4328.
- [17] Domingues S, Chopin A, Ehrlich SD, et al. The lactococcal abortive phage infection system AbiP prevents both phage DNA replication and temporal transcription switch[J]. J Bacteriol, 2004, 186(3): 713-721.
- [18] Bouchard J, Dion E, Bissonnette F, et al. Characterization of the two-component abortive phage infection mechanism AbiT from *Lactococcus lactis*[J]. J Bacteriol, 2002, 184(22): 6325-6332.
- [19] Dai G, Allison GE, Geller BL, et al. Molecular characterization of a new abortive infection system (AbiU) from *Lactococcus lactis* LL51-1[J]. Appl Environ Microbiol, 2001, 67(11): 5225-5232.
- [20] Cluzel PJ, Chopin A, Ehrlich SD, et al. Phage abortive infection mechanism from *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, expression of which is mediated by an Iso-ISS1 element[J]. Appl Environ Microbiol, 1991, 57(12): 3547-3551.
- [21] O'Connor L, Tangney M, Fitzgerald GF. Expression, regulation, and mode of action of the AbiG abortive infection system of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* UC653[J]. Appl Environ Microbiol, 1999, 65(1): 330-335.
- [22] Durmaz E, Higgins DL, Klaenhammer TR. Molecular characterization of a second abortive phage resistance gene present in *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* ME2[J]. J Bacteriol, 1992, 174(2): 7463-7469.
- [23] Emond E, Holler BJ, Boucher I, et al. An abortive infection mechanism from *Lactococcus lactis*[J]. Appl Environ Microbiol, 1998, 64(12): 4748-4756.
- [24] Bidnenko E, Ehrlich SD, Chopin MC. *Lactococcus lactis* phage operon coding for an endonuclease homologous to RuvC[J]. Mol Microbiol, 1998, 28(4): 823-834.
- [25] Durmaz E, Klaenhammer TR. Abortive phage resistance mechanism AbiZ speeds the lysis clock to cause premature lysis of phage-infected *Lactococcus lactis*[J]. J Bacteriol, 2007, 189(4): 1417-1425.
- [26] Paterson S, Vowill T, Buck A, et al. Antagonistic coevolution accelerates molecular evolution[J]. Nature, 2010, 464(7286): 275-278.

(收稿日期: 2012-10-08 修回日期: 2012-11-07)

· 综 述 ·

糖尿病与肿瘤关系研究进展

杨 梅[#]综述, 邓华聪[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016)

关键词: 糖尿病; 肝肿瘤; 胰腺肿瘤; 子宫内膜肿瘤; 乳腺肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.06.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)06-0700-03

2010 年全球范围内有 2.85 亿糖尿病患者, 这个数字在未来的 20 年内预期将达到 4.39 亿^[1]。与此同时, 近年癌症的发病率和病死率呈现逐步上升的趋势^[2]。近年来, 多项研究表明在糖尿病患者群中直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、子宫内膜癌更为常见, 而男性糖尿病患者的前列腺癌的发病率有降低趋势^[3]。目前, 糖尿病导致恶性肿瘤发病率增加的确切机制仍不清楚。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的异常激活、高血糖、高胰岛素血症、肥胖、氧化应激等因素可能在糖尿病并发恶性肿瘤中起着重要作用。

1 糖尿病与肿瘤发生风险的关系

流行病学研究发现糖尿病和各种类型的癌症在统计学上呈正相关。近年来相关分析结果表明, 糖尿病对肝脏、胰腺、子

宫内膜癌的发生率影响最大, 而对结直肠癌、乳腺癌、膀胱癌的影响相对较小。

1.1 糖尿病与肝癌 近些年, 越来越多的证据表明糖尿病和肝癌之间有着密切的联系。其中, Wang 等^[4]分析表明, 与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者患肝癌的风险增加 2.01 倍(95% CI: 1.61~2.51), 且这种关联独立于饮酒、肝硬化及乙型肝炎病毒感染史。此外, 糖尿病与肝癌的死亡率也呈正相关(OR: 1.56, 95% CI: 1.30~1.87)。研究中纳入的研究文献无明显异质性。

1.2 糖尿病与胰腺癌 近年来临床研究发现, 糖尿病是胰腺癌发生的独立危险因素。然而, 关于糖尿病是胰腺癌的临床表现还是其危险因素仍存在争议。Ben 等^[5]研究证实, 糖尿病是胰

腺癌的独立危险因素($OR: 1.94; 95\%CI: 1.66 \sim 2.27$)。同时发现,糖尿病病程 1~4 年的患者($OR: 1.95; 95\%CI: 1.65 \sim 2.31$)比糖尿病病程超过 4 年的患者($OR: 1.49; 95\%CI: 1.05 \sim 2.12$)发生胰腺癌的风险更高,但明显低于糖尿病病程少于 1 年的患者($RR 5.38; 95\%CI: 3.49 \sim 8.30$)。

1.3 糖尿病与子宫内膜癌 子宫内膜癌是常见的妇科三大肿瘤之一,近年来在全世界范围内其发病率呈现逐渐上升的趋势。Friberg 等^[6]研究显示,糖尿病妇女发生子宫内膜癌的风险显著增加($RR: 2.10; 95\%CI: 1.75 \sim 2.53$),并且这种关系在病例对照研究中($RR: 2.22; 95\%CI: 1.80 \sim 2.74$)强于其在队列研究中($RR: 1.62; 95\%CI: 1.21 \sim 2.16$)。然而,该研究没有发现糖尿病妇女子宫内膜癌的死亡风险增加。国内宋力^[7]通过分析亦得出糖尿病增加子宫内膜癌的危险性,其危险度为 1.72($95\%CI: 1.19 \sim 2.48$)。

1.4 糖尿病与乳腺癌 目前,流行病学研究发现,糖尿病与乳腺癌有一定的相关性。Larsson 等^[8]研究发现,糖尿病可使乳腺癌的发病风险提高 1.20 倍($95\%CI: 1.12 \sim 1.28$)。糖尿病和乳腺癌死亡风险的相对危险度为 1.24($95\%CI: 0.95 \sim 1.62$)。亚组分析中发现,相对于处于绝经期前的妇女,绝经后妇女发生乳腺癌的风险增加,然而这种差异无统计学意义。Peairs 等^[9]研究也显示,与非糖尿病患者比较,糖尿病并发乳腺癌的死亡风险明显增高($OR: 1.49; 95\%CI: 1.35 \sim 1.65$)。

1.5 糖尿病与非霍奇金淋巴瘤 免疫缺陷是糖尿病和非霍奇金淋巴瘤共同的发病机制。糖尿病可以降低免疫功能,削弱免疫监视,容易诱发恶性淋巴瘤,是淋巴瘤的危险因素之一。2 项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^[10-11]。Chao 等^[10]研究得出,糖尿病可使非霍奇金淋巴瘤的发病风险提高 1.28 倍($95\%CI: 1.07 \sim 1.53$)。亚组分析中,女性糖尿病患者发生非霍奇金淋巴瘤风险($RR: 1.60; 95\%CI: 1.15 \sim 2.22$)明显高于男性($RR: 1.15; 95\%CI: 0.84 \sim 1.59$)。相关性的研究结果有显著的地区差异性,在欧洲($RR: 1.23; 95\%CI: 0.99 \sim 1.52$)和亚洲($RR 1.74; 95\%CI: 1.31 \sim 2.33$)糖尿病和非霍奇金淋巴瘤有显著相关性,而在北美地区这种关联较弱($RR: 1.11; 95\%CI: 0.82 \sim 1.50$)。Mitri 等^[11]研究发现,糖尿病患者发生非霍奇金淋巴瘤的总体风险为 1.19($95\%CI: 1.04 \sim 1.35$)。而就糖尿病类型而言,1 型糖尿病患者(年龄小于 30 岁)发生非霍奇金淋巴瘤的风险为非糖尿病患者的 1.27 倍($95\%CI: 0.82 \sim 1.99$),各研究之间没有异质性($P > 0.10$);而 2 型糖尿病患者(年龄大于 30 岁)的发生非霍奇金淋巴瘤的风险为 1.32 倍($95\%CI: 0.93 \sim 1.86$),但各研究之间存在异质性($P = 0.04$)。就性别而言,女性糖尿病患者发生非霍奇金淋巴瘤的风险($RR: 1.38; 95\%CI: 1.06 \sim 1.80$)高于男性($RR: 0.98; 95\%CI: 0.79 \sim 1.22$)。总之,多项研究分析均显示,糖尿病在一定程度上使非霍奇金淋巴瘤的发病风险增加。

1.6 糖尿病与前列腺癌 目前,流行病学研究关于糖尿病与前列腺癌的关系尚存在争议。迄今为止,2 篇荟萃分析均提示糖尿病与前列腺癌之间存在相反关系。Bonovas 等^[12]分析发现,糖尿病患者患前列腺癌风险比非糖尿病患者降低 9%($RR: 0.91; 95\%CI: 0.86 \sim 0.96$)。Kasper 等^[13]在 2006 年通过搜索 Embase 和 Medline(从 1971 年至 2005 年)纳入 19 篇文章进行荟萃分析发现糖尿病与前列腺癌存在负相关($RR: 0.84; 95\%CI: 0.76 \sim 0.93$)。

1.7 糖尿病与结直肠癌 糖尿病与结直肠癌关系密切,存在共同危险因素,如肥胖、高热量饮食、缺乏运动等。Larsson

等^[14]研究发现,2 型糖尿病和结直肠癌存在一定的相关性($RR: 1.30; 95\%CI: 1.20 \sim 1.4$),同时在男性和女性之间无明显差异(女性 $RR: 1.33; 95\%CI: 1.23 \sim 1.44$; 男性 $RR: 1.29; 95\%CI: 1.15 \sim 1.44$)。邵琦等^[15]研究了 90 869 例患者后分析发现,糖尿病患者结直肠癌发生率较对照组高,且差异有统计学意义($OR: 1.43; 95\%CI: 1.29 \sim 1.60$)。同样,对于男性和女性糖尿病患者,其结直肠癌危险性均较对照组高。

1.8 糖尿病与膀胱癌 Larsson 等^[16]研究显示,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的膀胱癌风险显著增加($RR: 1.24; 95\%CI: 1.08 \sim 1.42$)。这些研究之间存在显著的异质性($P < 0.000 1$)。MacKenzie 等^[17]研究发现,糖尿病患者膀胱癌发病风险比值比 OR 为 2.2($95\%CI: 1.3 \sim 3.8$),同时在糖尿病病史较长(病史大于 16 年, $OR: 3.6; 95\%CI: 1.1 \sim 11.2$)和口服降糖药($OR: 3.3; 95\%CI: 1.5 \sim 7.1$)的患者中这种风险更强。研究结果均表明,糖尿病患者膀胱癌风险增加。

1.9 糖尿病与肾癌 在近几年内肾癌发生率不断增加,已知肥胖、吸烟、高血压与其关系密切。有研究对糖尿病与肾癌发生关系进行了评估。结果显示糖尿病患者肾癌发生风险增加 1.42 倍($95\%CI: 1.06 \sim 1.91$),各研究之间存在一定异质性($P < 0.01$)。就性别而言,相对于男性($RR: 1.26; 95\%CI: 1.06 \sim 1.49$),女性患者发生肾癌风险更高($RR: 1.70; 95\%CI: 1.47 \sim 1.97$)^[18]。

2 糖尿病增加肿瘤发生风险的可能机制

2.1 高血糖 葡萄糖是肿瘤细胞的惟一能量来源,可为肿瘤细胞的生长提供能量,因此,高血糖状态可作为营养基而促进肿瘤细胞的生长^[19]。先有糖尿病,后发现恶性肿瘤,可能与长期高血糖对正常器官的慢性刺激有关。此外,长期的血糖增高可以导致细胞有氧代谢障碍,无氧酵解增加,通过糖酵解的增强,正常细胞可通过适应这种高血糖状态而发生恶性转化变为肿瘤细胞^[20]。

2.2 高胰岛素血症 胰岛素抵抗与高胰岛素血症是 2 型糖尿病患者的主要病理生理改变。胰岛素抵抗是指胰岛素在促进葡萄糖摄取和利用方面的效能下降,导致代偿性高胰岛素血症。胰岛素是人和动物体内一种主要的合成代谢激素,与恶性肿瘤关系极为密切。胰岛素影响细胞代谢和生长,并调节糖类、氨基酸和脂肪的代谢。高水平胰岛素使胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)信号转导系统过度激活,抑制胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)的合成,使得 IGFBP 减少,从而提高 IGF 的生物活性。IGF-1 受体和胰岛素受体约有 80% 的同源性,而前者是恶性肿瘤的重要促发因子^[21]。同时,胰岛素的促有丝分裂作用在肿瘤细胞中会增强,在促进肿瘤发生和发展中起重要作用^[22]。胰岛素作为 IGF 的刺激物,影响 mTOR 信号通路的激活,而 mTOR 将能量、营养代谢和细胞生长、分裂联系在一起,因而在糖尿病和癌症的发生、发展起着纽带作用^[23]。

2.3 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为特异性的血管内皮细胞分裂素,作用于体内血管内皮细胞,引起内皮细胞分裂增殖,诱导血管形成,是目前已知的作用最强的促血管生成因子,与多种肿瘤的生长、转移和预后密切相关^[24]。同时 VEGF 可以增加血管的通透性,尤其是微小血管的通透性,引起血浆蛋白渗漏到细胞外基质,在细胞外基质中沉着,为成纤维细胞和血管内皮细胞的迁入提供条件基质,为肿瘤细胞的生长和新生毛细血管网的建立提供营养。在肿瘤组织内、外都可以大量分泌

VEGF, 目前研究认为 VEGF 水平的增高对于肿瘤的生长和转移起着重要作用^[24]。糖尿病患者高水平的胰岛素及 IGF 均能显著增加细胞 VEGF 的分泌, 利于肿瘤血管生成, 促进肿瘤的发生、发展。

2.4 性激素水平异常 高胰岛素血症可降低肝脏合成蛋白的能力, 血循环中的性激素结合蛋白水平下降, 从而导致机体有生物活性的雌激素水平升高, 是乳腺癌的致病因素之一^[25-26]。此外, 子宫内膜是雌激素的靶器官之一, 雌激素水平的升高可导致子宫内膜增生而发生癌变^[27]。

综上所述, 在预防恶性肿瘤方面, 对糖尿病的预防和控制可能非常重要, 减少和控制糖尿病的发生将有益于降低恶性肿瘤的发病风险。糖尿病导致肿瘤发病率增加的机制, 除了高血糖和高胰岛素血症 2 个因素之外, 恶性肿瘤与糖尿病诱发因素还有诸多相关性, 尽管其中一些机制目前尚不完全清楚。这些因素包括血管内皮生长因子升高、激素水平异常、遗传因素、免疫功能紊乱、微量元素的缺失、肥胖、自主神经病变等。

参考文献:

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pr*, 2010, 87(1): 4-14.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer[J]. *Endocr-Relat Cancer*, 2009, 16(4): 1103-1123.
- [4] 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*, 2011, 130(7): 1639-1648.
- [5] 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.
- [6] Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(7): 1365-1374.
- [7] 宋力. 糖尿病作为子宫内膜癌危险因素的 Meta 分析[J]. *内蒙古医学杂志*, 2009, 41(11): 1291-1295.
- [8] Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(4): 856-862.
- [9] 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.
- [10] Chao C, Page JH. Type 2 diabetes mellitus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 168(5): 471-480.
- [11] Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of observational studies[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(12): 2391-2397.
- [12] Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and

risk of prostate cancer: a meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(6): 1071-1078.

- [13] Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(11): 2056-2062.
- [14] Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(22): 1679-1687.
- [15] 邵琦, 任颖, 赵春春, 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.
- [16] Larsson SC, Orsini N, Brismar K, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(12): 2819-2823.
- [17] MacKenzie T, Zens MS, Ferrara A, et al. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England[J]. *Cancer*, 2011, 117(7): 1552-1556.
- [18] Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(5): 1013-1018.
- [19] Opipari A, Liu JR. Glucose deprivation activates AMPK and induces cell death through modulation of akt in ovarian cancer cells[J]. *Gynec Oncol*, 2011, 122(2): 389-395.
- [20] 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.
- [21] Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases[J]. *Arch Phys Bioch*, 2008, 114(1): 23-37.
- [22] 鄞国书, 徐冬川, 林少达. 糖尿病并发恶性肿瘤机制研究进展[J]. *药品评价*, 2011, 13(13): 14-18.
- [23] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing[J]. *Nature Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 21-35.
- [24] Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity[J]. *Nature Rev Cancer*, 2008, 8(8): 579-591.
- [25] Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1152-1163.
- [26] Sieri S, Krogh V, Bolelli G, et al. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(1): 169-176.
- [27] Olson SH, Bandera EV, Orlow I. Variants in estrogen biosynthesis genes, sex steroid hormone levels, and endometrial cancer: a HuGE review[J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(3): 235-245.