

## 糖尿病与胰腺癌病例对照研究的 Meta 分析

邓倩曦, 姜 政<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400012)

**摘要:**目的 探讨糖尿病与胰腺癌的相关性,为胰腺癌的早期诊断及预防提供依据。方法 通过制订检索策略,计算机检索 PubMed、EMbase、Ovid、EBSCO、CNKI、中国生物医学文献、维普中文科技期刊、万方数据知识服务平台等数据库,检索时间均为建库至 2013 年 7 月,同时检索相关文献的参考文献,纳入所有研究糖尿病与胰腺癌相关性的病例对照研究,并对文献进行评价,应用 Review Manager 5.0 软件对资料进行 Meta 分析。结果 共纳入 21 个病例对照研究,最终 18 篇文献纳入 Meta 分析,包括胰腺癌组 6 184 例患者,对照组 10 296 例患者。胰腺癌组人群与对照组人群进行 Meta 分析显示:各研究数据异质性检验结果  $I^2 = 74\%$ ,  $\chi^2 = 65.38$ ,  $P < 0.01$ , 选用随机效应模式,合并效应量  $OR = 3.60$ ,  $95\%CI$  为  $3.28 \sim 3.94$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示胰腺癌患者患糖尿病风险是健康人群的 3.6 倍。结论 糖尿病与胰腺癌有相关性,糖尿病可能是胰腺癌的早期临床表现。

**关键词:**糖尿病;胰腺癌;病例对照研究;Meta 分析

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)36-4895-05

## Meta analysis of case-control studies of diabetes and pancreatic cancer

Deng Qianxi, Jiang Zheng<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400012, China)

**Abstract:** Objective To investigate the association between diabetes and pancreatic cancer to provide the basis for the early diagnosis and prevention of pancreatic cancer. Methods By formulating the retrieval strategy, the databases of PubMed, EMbase, Ovid, EBSCO, CNKI and CBMdisc, VIP, Wanfang/database etc. were retrieve by computer from their establishment to July of 2013. At the same time, the relevant literature references were also retrieved. All case-control studies (CCS) on the association between diabetes and pancreatic cancer were included and their quality was assessed. The meta analysis was conducted by using Review Manager 5.0 software. Results A total of 21 CSC were included, finally 18 case-control studies met the inclusion criteria for conducting meta analysis, including 6 184 cases in the pancreatic cancer group and 10 296 cases in the control group. The meta analysis on the pancreatic cancer group and the control group showed that the result of heterogeneity test from all research data was  $I^2 = 74\%$ ,  $\chi^2 = 65.38$ ,  $P < 0.01$ , the random effects model was adopted, the pooled odds ratio (OR) was 3.60 and 95% confidence interval (95% CI) was  $3.28 \sim 3.94$ , the difference showed the statistic significance ( $P < 0.05$ ), which indicating that the risk suffering diabetes in the patients with pancreatic cancer was 3.6 times of the normal population. Conclusion Diabetes is associated with pancreatic cancer and diabetes may be an early clinical manifestation of pancreatic cancer.

**Key words:** diabetes mellitus; pancreatic cancer; case-control study; meta-analysis

胰腺癌主要指胰外分泌腺癌,是目前公认恶性程度高、发展快、预后极差的恶性肿瘤之一。随着人们生活水平提高、人口老龄化、生活方式改变等情况,胰腺癌发病率明显升高,美国 2013 年新发胰腺癌 4.3 万例,占全身各种恶性肿瘤的  $1\% \sim 4\%$ , 占消化系统恶性肿瘤的  $8\% \sim 10\%$ 。其发病率与病死率接近,5 年生存率小于  $1\%$ , 主要原因为胰腺癌早期诊断率极低<sup>[1]</sup>。近年来,糖尿病与胰腺癌的关系成为关注热点,但二者因果关系始终无法确定。且纵观国内外文献,对糖尿病及胰腺癌因果关系研究结果进行统计分析的报道甚少,故本文对相关糖尿病与胰腺癌的病例对照研究进行 Meta 分析,探讨糖尿病与胰腺癌的相关性,为胰腺癌的早期诊断提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献来源** 由 2 位研究者分别独立以“糖尿病、糖代谢异常、高血糖、胰腺癌、胰腺肿瘤、胰外分泌腺癌、病例对照研究”为关键词从 CNKI、中国生物医学文献、维普中文科技期刊、万方数据知识服务平台等数据库检索相关文献,以“diabetes, diabetes mellitus, abnormal glucose metabolism, hyperglycemia,

pancreatic cancer, pancreatic tumor, pancreatic adenocarcinoma, case-control study”为关键词检索 PubMed、EMbase、Ovid、EBSCO 等数据库,检索时间均从建库至 2013 年 7 月,同时检索相关文献的参考文献,共检索到文献 625 篇。

**1.2 文献纳入标准** (1)截止 2013 年 7 月国内外已发表的关于糖尿病与胰腺癌相关性的病例对照研究。(2)研究目的和研究设计方案相同或相似,分组为胰腺癌组和对照组的平行对照研究。(3)胰腺癌、糖尿病诊断明确。胰腺癌诊断标准:①典型的临床表现及体征(上腹不适、黄疸、消瘦等);②腹部影像学检查(包括超声、CT 或磁共振成像、内镜下逆行胆胰管造影、内镜下超声检查术等)提示胰腺占位病变,胰周或胰外腹膜后淋巴结转移;③肿瘤标记物糖类蛋白 19-9(CA19-9)等明显增高;④排除胆总管癌、壶腹周围癌及十二指肠癌等;⑤部分病例经外科手术及病理学检查证实。糖尿病诊断标准:糖尿病症状(典型症状包括多饮、多尿和不明原因的体质量下降)加随机血糖(指不考虑上次用餐时间,一天中任意时间的血糖)大于或等于  $11.1 \text{ mmol/L}$  或空腹血糖(空腹状态指至少 8 h 没有热量摄

入)大于或等于 7.0 mmol/L 或葡萄糖负荷后 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L,无糖尿病症状者需另日重复检查明确诊断。(4)胰腺癌组糖尿病诊断均为客观检查明确,且确诊糖尿病均在明确诊断胰腺癌之前。(5)提供胰腺癌组和对照组病例总数及患糖尿病人数,能够计算出 OR 值及 95%CI。

**1.3 文献排除标准** (1)属于横断面研究的文献、综述、信件等其他非一次文献资料;(2)样本量过小、提供信息不完整的文献;(3)动物实验。

**1.4 数据采集** 根据文献的纳入与剔除标准,对符合要求的文献,详细记录第一作者姓名、发表时间、国家、研究时间、研究对象来源、病例数、对照数及分析方法。必要时根据入选文献的研究人群来源、研究设计、地域差别分别进行亚组分析。

**1.5 统计学处理** 所有文献数据由 2 位研究者独立提取,遇到分歧讨论决定。采用 Review Manager 5.0 软件对符合条件的数据进行 Meta 分析。Meta 分析方法可选用固定效应模型及随机效应模型,根据异质性大小决定模型的使用,一般选择指标为  $I^2$ ,使用  $\chi^2$  检验进行异质性分析,若各研究间异质性较

小( $I^2 < 50\%$ ),采用固定效应模型进行分析,若各研究间异质性较大( $I^2 > 50\%$ ),则选用随机效应模型,确定合并效应量 OR 和 95%CI。用敏感性分析和绘制倒置漏斗图估计偏倚的情况,采用剔除样本量小的研究进行敏感性分析,重新估计合并效应量,并与排除前的合并效应量进行比较。以 OR 值为横坐标,以  $\log(OR)$  的标准误[SElog(OR)]为纵坐标绘制倒置漏斗图,再使用 STATA 12.0 软件对倒置漏斗图进行线性回归模型分析,检验其对称性,从而识别文献是否存在发表偏倚。

## 2 结 果

**2.1 纳入文献的基本情况** 共检索到 625 篇相关中文及英文文献,其中中文文献 567 篇,英文文献 58 篇,通过阅读摘要及依据文献纳入、排除标准,最终纳入系统评价的文献有 21 篇。病例组均为符合诊断标准的胰腺癌患者,对照组均为来自社区或医院的非胰腺癌患者,21 篇病例对照研究均显示糖尿病与胰腺癌有相关性,其中 3 篇经分析后发现数据有误,最后有 18 篇病例对照研究纳入 Meta 分析。各项研究基本信息见表 1。

表 1 糖尿病和胰腺癌的病例对照研究

研究	时间	国家	病例来源	对照来源	病例数量	对照数量	分析方法
鲍颖等 2006 <sup>[2]</sup>	1995~2006	中国	襄樊市第一人民医院诊治的住院胰腺癌患者	随机抽取性别、年龄匹配的同期住院患者	43	45	$\chi^2$ 检验、 $t$ 检验
周智勇等 2011 <sup>[3]</sup>	2000~2011	中国	解放军 306 医院收治的胰腺癌患者	与病例组匹配的该院骨科住院患者	77	83	双方无序 $\chi^2$ 检验
王岩等 2011 <sup>[4]</sup>	2005~2010	中国	武警医学院附属医院肿瘤科收治的胰腺癌患者	同期随机抽查的非肿瘤患者	116	96	$\chi^2$ 检验、 $t$ 检验
李艳等 2011 <sup>[5]</sup>	2004~2009	中国	中国医科大学附属第一医院住院的初次就诊胰腺癌患者	同期住院的胃癌患者	153	115	$t$ 检验、 $\chi^2$ 检验
金建等 2010 <sup>[6]</sup>	1990~2010	中国	温州医学院附属第二医院收治的胰腺癌患者	同期住院治疗的非胰腺癌恶性肿瘤患者	106	100	$\chi^2$ 检验、 $t$ 检验、RR
徐周敏等 2012 <sup>[7]</sup>	2005~2010	中国	武警上海总队医院肿瘤科收治的胰腺癌患者	同期住院的非胰腺癌恶性肿瘤患者	239	507	$\chi^2$ 检验、 $t$ 检验或 Fisher 精确检验、秩和检验、Logrank 时序检验
英明等 2012 <sup>[8]</sup>	2001~2011	中国	佳木斯大学附属医院收治的胰腺癌患者	同期性别、年龄相匹配的非肿瘤、非消化系统及非激素代谢异常类患者	201	200	$\chi^2$ 检验、OR
金爱花等 2008 <sup>[9]</sup>	2004~2008	中国	延边大学附属医院收治的胰腺癌患者	随机选择同期性别、年龄匹配的消化道疾病患者	92	92	$\chi^2$ 检验、 $t$ 检验
田力等 2012 <sup>[10]</sup>	2008~2010	中国	吉林大学中日联谊医院住院符合胰腺癌诊断标准患者	同期性别、年龄相匹配的非内分泌系统、非消化系统及非肿瘤患者	151	195	$\chi^2$ 检验、 $t$ 检验、OR、95%CI
龙辉等 2012 <sup>[11]</sup>	2001~2011	中国	武汉科技大学附属天佑医院住院初诊胰腺癌患者	同期体检者	190	200	$\chi^2$ 检验、 $t$ 检验
匡天涛等 2007 <sup>[12]</sup>	1991~2004	中国	复旦大学附属中山医院收治的胰腺癌患者	同期性别、年龄相匹配的非内分泌系统、非消化系统及非肿瘤患者	508	770	$\chi^2$ 检验、RR
石玲燕等 2008 <sup>[13]</sup>	1997~2007	中国	温州医学院附属第一医院住院的胰腺癌患者	同期性别、年龄相匹配的非内分泌系统、非消化系统及非肿瘤患者	220	300	OR、95%CI
季尚玮等 2007 <sup>[14]</sup>	2000~2004	中国	吉林大学中日联谊医院住院的胰腺癌患者	同期呼吸内科、心内科、风湿科、眼科、泌尿外科住院的非肿瘤患者	147	294	$\chi^2$ 检验、 $t$ 检验、OR、95%CI

续表 1 糖尿病和胰腺癌的病例对照研究

研究	时间	国家	病例来源	对照来源	病例数量	对照数量	分析方法
邱东鹰等 2004 <sup>[15]</sup>	1995~2004	中国	复旦大学附属中山医院住院的老年胰腺癌患者	随机抽查同期性别、年龄相匹配的老年住院患者	167	167	$\chi^2$ 检验、OR、95%CI
张伟等 2008 <sup>[16]</sup>	2003~2006	中国	华东医院确诊胰腺癌住院患者	随机抽查同期性别、年龄相匹配的胃癌住院患者	79	80	$\chi^2$ 检验、t 检验
Wang 等 2006 <sup>[17]</sup>	1995~1999	美国	旧金山海湾地区在加州癌症中心确诊为胰腺癌的患者	随机从医疗保健财务管理列表中抽取的性别、年龄相匹配的患者	532	1 701	非条件 Logistic 回归分析;OR、95%CI
Gullo 等 1994 <sup>[18]</sup>	1987~1992	意大利	在博洛尼亚 13 个研究中心和第十四中心确诊的胰腺癌患者	同期随机抽查的非肿瘤患者	720	720	条件 Logistic 回归分析; $\chi^2$ 检验
Kuang 等 2009 <sup>[19]</sup>	1991~2007	中国	复旦大学附属中山医院收治的胰腺癌患者	同期性别、年龄相匹配的非内分泌系统、非消化系统及非肿瘤患者	488	770	$\chi^2$ 检验
Henry 等 2013 <sup>[20]</sup>	1994~1998	美国	双子城所有医院和梅约医学中心确诊的胰腺癌患者	同期住院非胰腺癌恶性肿瘤患者	200	673	$\chi^2$ 检验、t 检验、OR、95%CI
Lipworth 等 2011 <sup>[21]</sup>	1983~1992 1991~2008	意大利	大米兰地区和意大利东北部的 Pordenone 省	同期住院非胰腺癌恶性肿瘤患者	688	2 204	多因素 Logistic 回归分析;OR、95%CI
Ben 等 2011 <sup>[22]</sup>	2000~2009	中国	上海瑞金医院和长航医院确诊胰腺导管腺癌	同期住院的非胰腺癌恶性肿瘤患者	1 458	1 528	$\chi^2$ 检验、t 检验、OR、95%CI

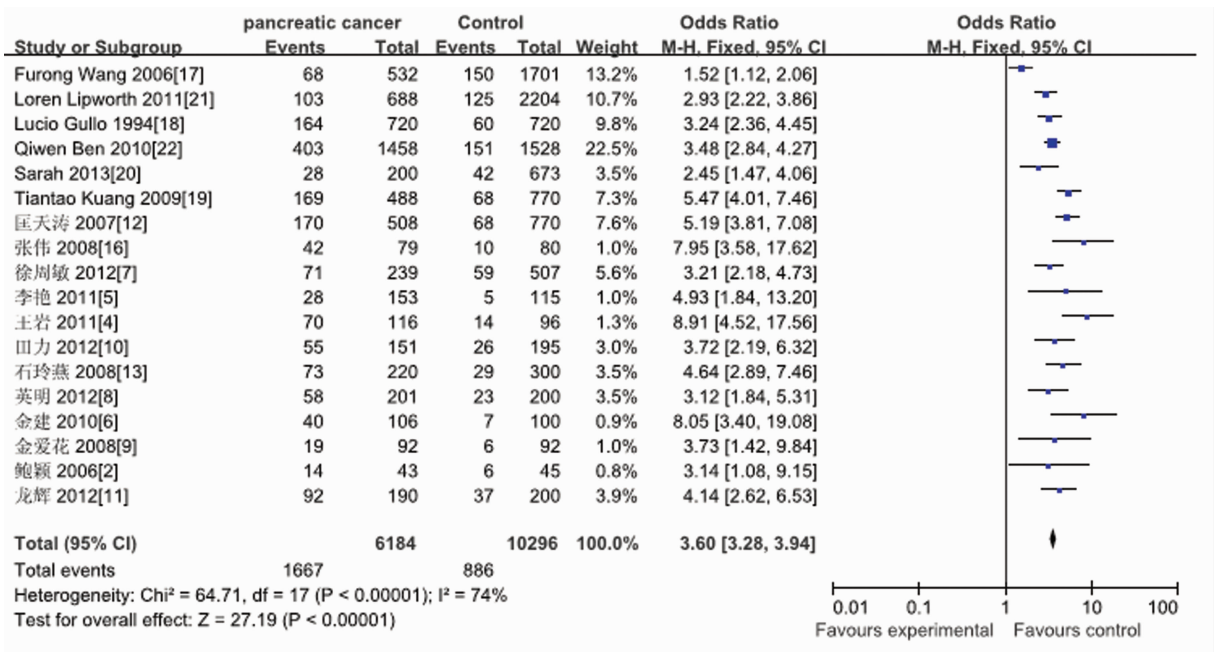


图 1 糖尿病与胰腺癌 Meta 分析结果

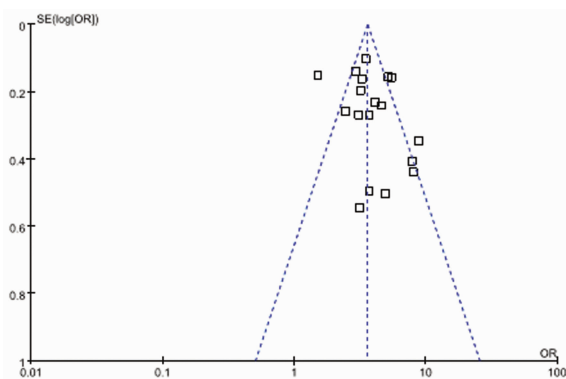


图 2 糖尿病与胰腺癌的倒置漏斗图

**2.2 Meta 分析结果** 纳入的 18 篇病例对照研究中,胰腺癌组共 6 184 例,合并糖尿病 1 667 例,患病率为 26.96%,对照组共 10 296 例,其中合并糖尿病 886 例,患病率为 8.61%。经  $\chi^2$  检验进行异质性分析 ( $I^2 = 74\%$ ,  $P < 0.01$ ),各研究间存在异质性,选择随机效应模型进行 Meta 分析。胰腺癌组与对照组比较,合并效应量  $OR = 3.60$ ,95%CI 为 3.28~3.94,假设检验  $P < 0.01$ ,Meta 分析结果有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 1。

**2.3 敏感性分析** 在纳入的 18 篇文献中剔除 3 个样本量较少的研究,得出  $OR = 3.53$ ,95%CI 为 3.21~3.88,  $P < 0.01$ ,结果与剔除前结果基本一致。

**2.4 发表偏倚分析** 绘制倒置漏斗图发现,纳入的 18 篇文献完整地出现在图上(图 2),并且以合并效应量 OR 值为中心散

开分布,基本对称,小样本的效应点基本分布在底部,大样本逐渐趋于在上部一个较窄的范围内,呈倒置漏斗形。同时线性回归模型分析结果,截距  $a$  的 95%CI 为  $-5.07 \sim 6.67$ ,包括 0;  $t = -0.42, P > 0.1$ ,说明倒置漏斗图是对称的,可能无明显发表偏倚存在。

### 3 讨 论

目前,糖尿病与胰腺癌的因果关系仍不明确,有学者认为糖尿病是胰腺癌的危险因素, Ben 等<sup>[23]</sup>、Zhan 等<sup>[24]</sup>、卢瑜等<sup>[25]</sup>的研究均支持此观点,其致病机制主要有以下几个方面,(1)高血糖作用:长期高血糖状态对胰腺是慢性刺激,可导致正常细胞变为肿瘤细胞并最终导致胰腺细胞癌变<sup>[26]</sup>。(2)胰岛素作用:有研究表明,肿瘤细胞膜上的胰岛素受体表达增高,胰岛素信号通路的某些基因过表达或突变都可能使细胞凋亡减少而促进细胞增殖<sup>[27]</sup>。(3)高胰岛素血症和胰岛素抵抗的作用:糖尿病患者多数为胰岛素抵抗引起,可导致代偿性的高胰岛素血症,使血中游离的类胰岛素生长因子浓度升高,可能诱发胰腺癌<sup>[28]</sup>。(4)胰岛素样生长因子-1(IGF-1)作用:大量研究表明,在糖尿病人群中的恶性肿瘤患者血浆中 IGF-1 浓度较健康人高,经活化后可改变细胞周期进程,产生与胰岛素相似的作用<sup>[29]</sup>。但也有学者认为糖尿病是胰腺癌的早期临床表现, Huxley 等<sup>[30]</sup>、Chari 等<sup>[31]</sup>研究发现病例中多为在确诊胰腺癌前 1~2 年新发的糖尿病患者;在实施了胰腺癌手术切除中,糖尿病患者术后胰岛素水平及血糖情况有持续改善,提示糖尿病可能是胰腺癌的临床表现。其机制主要有以下几个方面,(1)细胞因子:胰腺肿瘤组织释放一系列因子(白细胞介素-1、胰岛素样生长因子、蛋白肽、胰岛素多肽等)均可导致胰腺癌相关糖尿病的发生<sup>[32]</sup>。(2)胰岛素抵抗: Zoncu 等<sup>[33]</sup>研究提示胰腺癌患者中胰岛素在骨骼肌及肝脏中的信号通路可能受到一定程度破坏,导致胰岛素抵抗,进而出现糖尿病。(3) Kruppel 样因子 11 基因:该基因表达的蛋白产物可使细胞周期停滞于 S 期,一旦其突变可能会导致胰腺癌的发生,同时增加糖尿病发生的概率,进而引起胰腺癌相关糖尿病的发生<sup>[34]</sup>。(4)肿瘤细胞及其衍生影响:胰岛细胞一旦恶变,恶性肿瘤的衍生将影响葡萄糖代谢、胰岛素分泌,导致胰腺癌早期阶段糖尿病的发生<sup>[35]</sup>。

本文纳入的 21 篇病例对照研究主要通过检索各数据库核心期刊已发表的文献获得,所纳入的文献资料较可信、代表性较好,其设计方案基本一致,结果均提示糖尿病与胰腺癌有相关性,但因果关系不确定。其中结论为糖尿病是胰腺癌危险因素的文献有 8 篇,结论为糖尿病是胰腺癌早期临床表现的文献有 10 篇,结论为糖尿病既可能是胰腺癌危险因素,又可能是其早期表现的文献有 3 篇,最终经评价后有 18 篇病例对照研究纳入 Meta 分析。Meta 分析结果显示在病例对照研究中,胰腺癌组糖尿病患病率明显高于对照组,差异有统计学意义,提示胰腺癌可能导致糖尿病,且录入文献中 15 篇对糖尿病病程进行了统计(见表 2),绝大多数数据显示糖尿病病程小于 2 年,进一步提示糖尿病可能是胰腺癌的继发结果,是胰腺癌的临床表现之一。偏倚因素的存在可能影响 Meta 分析的结果,需要对纳入分析的文献进行偏倚分析,本文采用敏感性分析和绘制漏斗图分析发表偏倚。在剔除样本量较小的研究后进行敏感

性分析,发现其结果变化很小,结果较稳定。通过倒置漏斗图分析可知,纳入的研究分布基本对称并且完整,各研究点围绕合并效应量分布,呈倒置漏斗形,并且线性回归模型分析表明倒置漏斗图是对称的,说明纳入的文献发表偏倚较小,Meta 分析结果可靠。

表 2 胰腺癌组患者糖尿病病程

研究	胰腺癌组合并 糖尿病总例数	病程	
		<2 年	>2 年
王岩等 2011 <sup>[4]</sup>	70	44	22
金建等 2010 <sup>[6]</sup>	40	31	9
徐周敏等 2012 <sup>[7]</sup>	71	59	12
金爱花等 2008 <sup>[9]</sup>	19	11	8
田力等 2012 <sup>[10]</sup>	55	42	13
龙辉等 2012 <sup>[11]</sup>	92	90	2
匡天涛等 2007 <sup>[12]</sup>	170	140	30
石玲燕等 2008 <sup>[13]</sup>	73	57	16
张伟等 2008 <sup>[16]</sup>	42	31	11
Wang 等 2006 <sup>[17]</sup>	68	25	43
Gullo 等 1994 <sup>[18]</sup>	164	92	72
Kuang 等 2009 <sup>[19]</sup>	169	126	43
Henry 等 2013 <sup>[20]</sup>	28	9	19
Lipworth 等 2011 <sup>[21]</sup>	403	307	96
总计	1 567	1 094	473

综上所述,本研究 Meta 分析结果提示了糖尿病与胰腺癌有相关性,糖尿病可能是胰腺癌的早期临床表现。若出现恶性疾病不典型临床症状且伴有血糖升高者,应警惕胰腺癌的可能,尽早进行胰腺癌的筛查。但本次分析未对纳入文献中例如吸烟、饮酒、种族、地区、胰腺癌病变部位等混杂因素深入分析,在一定程度上可能对本研究结论产生影响,故因重点控制混杂因素后更科学、全面地评价糖尿病与胰腺癌的关系,为胰腺癌的早期诊断及预防提供更有力的依据。

### 参考文献:

- [1] 吕文超,崔云甫. 胰腺癌流行病学和病因学研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(27):2805-2809.
- [2] 鲍颖,文欣轩,王静. 糖尿病与胰腺癌关系初探[J]. 中国现代医学杂志,2006,16(24):3781-3782.
- [3] 周智勇,屈昌民,梁淑文. 非新发 II 型糖尿病(病程 > 2 年)与胰腺癌的关系探讨[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(11):1021-1022.
- [4] 王岩,穆海玉,梁克明. 胰腺癌合并糖代谢异常的临床分析[J]. 中国老年保健医学,2011,9(6):13-14.
- [5] 李艳,赵磊,迟晶. 胰腺癌和糖尿病相关性分析[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(21):5096.
- [6] 金建,叶荫洋. 胰腺癌与糖尿病的相关性分析[J]. 中国基层医学,2010,17(21):3005-3006.
- [7] 徐周敏,秦士新,陈坚,等. 胰腺癌与糖尿病关联的临床分

- 析[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(7): 587-589.
- [8] 英明, 金政锡, 谭景波, 等. 胰腺癌与糖尿病及肥胖相关性的回顾性分析[J]. 黑龙江医药学, 2012, 35(3): 75.
- [9] 金爱花, 朴熙绪. 胰腺癌与糖尿病相关性调查[J]. 延边大学医学报, 2008, 31(4): 284-285.
- [10] 田力, 曾繁利, 季德刚, 等. 胰腺癌与糖尿病相关性分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(7): 508-511.
- [11] 龙辉, 刘群. 胰腺癌与糖尿病相关性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(7): 712-714.
- [12] 匡天涛, 靳大勇, 楼文辉, 等. 胰腺癌与糖尿病关系的临床流行病学研究[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(1): 12-14.
- [13] 石玲燕, 张培趁, 金嵘, 等. 胰腺癌与糖尿病的流行病学研究[J]. 中华胰腺病杂志, 2008, 8(5): 318-320.
- [14] 季尚玮, 刘克辉, 王江滨. 糖尿病与胰腺癌的关系探讨[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(21): 1686-1688.
- [15] 邱东鹰, 杨蕊敏, 张健. 167 例老年胰腺癌特点及与糖尿病、慢性胰腺炎的关系分析[J]. 中国临床医学, 2004, 11(5): 753-755.
- [16] 张伟, 于晓峰, 孙皎, 等. 老年胰腺癌与糖尿病关系分析[J]. 老年医学与保健, 2008, 14(1): 42-45.
- [17] Wang F, Gupta S, Holly EA. Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(8): 1458-1463.
- [18] Gullo L, Pezzilli R, Morseui-Labate AM, et al. Diabetes and the risk of pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 1994, 331(2): 81-84.
- [19] Kuang TT, Jin DY, Wang DS, et al. Clinical epidemiological analysis of the relationship between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Data from a single institution in China[J]. J Dig Dis, 2009, 10(1): 26-29.
- [20] Henry SA, Prizment AE, Anderson KE. Duration of diabetes and pancreatic cancer in a case-control study in the midwest and the iowa women's Health Study(IWHS) cohort[J]. JOP, 2013, 14(3): 243-249.
- [21] Lipworth L, Zucchetto A, Bosetti C, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and pancreatic cancer: a case-control study[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(3): 255-261.
- [22] Ben Q, Cai Q, Li Z, et al. The relationship between new-onset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: a case-control study[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(2): 248-254.
- [23] 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.
- [24] Zhan YS, Feng L, Tang SH, et al. Glucose metabolism disorders in cancer patients in a Chinese population[J]. Med Oncol, 2010, 27(2): 177-184.
- [25] 卢瑜, 方勇, 王青青, 等. 糖尿病与恶性肿瘤关系的回顾性临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(3): 183-187.
- [26] 李晓岚, 陈卫昌. 糖尿病与胰腺癌发生发展的关系[J]. 医学综述, 2011, 17(11): 1652-1654.
- [27] 巫协宁. 糖尿病与胰腺癌、肝癌和结肠癌的关系及内在联系[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(1): 54-55.
- [28] 杨梅, 邓华聪. 糖尿病与肿瘤关系研究进展[J]. 重庆医学, 2013, 42(6): 700-702.
- [29] Pannala R, Basu A, Peterson GM, et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 88-95.
- [30] Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, et al. Type- II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies[J]. Br J Cancer J Clin, 2010, 60(2): 207-221.
- [31] Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnose of cancer [J]. Gastroenterology, 2008, 134(1): 95-101.
- [32] Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, et al. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(7): 423-433.
- [33] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM, et al. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12(1): 21-35.
- [34] Basso D, Fogar P, Plebani M, et al. The S100A8/A9 complex reduces CTLA4 expression by immature myeloid cells: Implications for pancreatic cancer-driven immunosuppression[J]. Oncoimmunology, 2013, 2(6): e24441.
- [35] Bartosch-Härlid A, Andersson R. Diabetes mellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomatic disease[J]. Pancreatol, 2010, 10(4): 423-428.

(收稿日期: 2014-06-28 修回日期: 2014-09-19)

## 2014 年本刊投稿须知

尊敬的广大读者, 本刊一律接受网上投稿, 不再接受纸质和电子邮箱投稿! 请您直接登陆网站 <http://cqyx.journalserv.com/> 进行注册投稿以及稿件查询。咨询电话: 023-63604477。

来稿须将审稿费 50 元通过邮局或支付宝汇至本刊编辑部, 编辑部若未收到审稿费, 稿件将不予处理。

感谢您对本刊工作的支持!