

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.05.017

## 2 型糖尿病肿瘤患者 IGF-1 变化的临床意义\*

陈瑜<sup>1</sup>, 南映瑜<sup>1△</sup>, 叶果<sup>2</sup>

(重庆市肿瘤医院:1. 普内科;2. 头颈外科 400030)

**摘要:**目的 检测 2 型糖尿病肿瘤患者血浆中胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,并与糖尿病患者、健康人作对比,探讨 2 型糖尿病患者血浆 IGF-1 检测筛查早期恶性肿瘤的意义。方法 分别测定 2 型糖尿病肿瘤组、2 型糖尿病组及健康对照组的血浆 IGF-1 水平。结果 2 型糖尿病组、2 型糖尿病肿瘤组的血浆 IGF-1 水平明显低于健康对照组( $P<0.05$ ),而 2 型糖尿病肿瘤组的血浆 IGF-1 水平明显高于 2 型糖尿病组( $P<0.05$ )。血浆 IGF-1、空腹静脉血糖(FBG)、HbA1c 及负荷后 2 h 静脉血糖(2hBG)水平是肿瘤的危险因素,基础胰岛素(FIns)水平是肿瘤发生的保护因素。结论 2 型糖尿病与恶性肿瘤密切相关,血浆 IGF-1 水平是肿瘤的危险因素。

**关键词:**糖尿病,2 型;胰岛素样生长因子 I;恶性肿瘤

中图分类号:R58

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)05-0628-03

### Clinical significance of increased plasma IGF-1 in type 2 diabetic patients with malignant tumor\*

Chen Yu<sup>1</sup>, Nan Yingyu<sup>1△</sup>, Ye Guo<sup>2</sup>

(1. Department of Internal Medicine; 2. Department of Head and Neck Surgery, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

**Abstract: Objective** To test plasma insulin-like growth factor 1(IGF-1) level in type 2 diabetic patients with malignant tumor, and make comparison with diabetic patients and normal patients. To discuss the significance of detection of plasma IGF-1 level in type 2 diabetes in screening early malignant tumor. **Methods** Plasma IGF-1 level were determined in type 2 diabetes among malignant tumor group, type 2 diabetes, and normal control group, and statistical comparison was made between the three groups. **Results** the plasma levels of IGF-1 of type 2 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus with malignant tumor were significantly lower than normal group( $P<0.05$ ). And the plasma level of IGF-1 in type 2 diabetes mellitus with malignant tumor group was obviously higher than that of type 2 diabetic group( $P<0.05$ ). Plasma IGF-1, FBG, HbA1c and 2 h BG level are risk factors for tumor. The level of FIns is a protective factor for tumor. **Conclusion** Type 2 diabetes is closely related to the malignant tumor, and the plasma levels of IGF-1 is a risk factor for tumor.

**Key words:** diabetes mellitus, type 2; insulin-like growth factor I; malignant tumor

随着糖尿病发病率的逐渐升高,糖尿病已成为全球性的健康威胁。人们对糖尿病及其大血管、微血管、神经病变等常见并发症的危害越来越重视,然而其危害不仅仅如此,大量的流行病学研究提示糖尿病与恶性肿瘤的发生、发展密切相关<sup>[1]</sup>。本文检测 2 型糖尿病肿瘤患者血浆中胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,并与糖尿病患者、健康人作对比,探讨 2 型糖尿病患者血浆 IGF-1 检测筛查早期恶性肿瘤的意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2 型糖尿病组(A 组):2010~2013 年在本院住院并按 WHO 咨询委员会临时性报告(1998 年)标准确诊的 2 型糖尿病患者 86 例,均除外合并可能影响 IGF-1 水平的因素(肿瘤、结核、肝损害、糖尿病足、内分泌代谢疾病、手术、外伤或其他应激情况等)。2 型糖尿病肿瘤组(B 组):2010~2013 年在本院住院并按 WHO 咨询委员会临时性报告(1998 年)标准确诊的 2 型糖尿病患者 41 例,并在确诊糖尿病后患恶性肿瘤,恶性肿瘤均符合病理诊断标准。健康对照组:45 例,年龄、性别与糖尿病组配对,口服葡萄糖耐量试验正常,并排除肾脏病变、冠心病、心肌梗死及脑梗死等疾病。不同组别间性别、年龄差异无统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**1.2 方法** 上述对象经一夜禁食后,次日在接受口服糖耐量试验时同步抽取静脉血,检测血浆基础胰岛素(FIns)、空腹静脉血糖(FBG)、负荷后 2 h 静脉血糖(2 h BG)、IGF-1 及 HbA1c 的浓度。BG 检测方法:己糖激酶法;FIns 检测方法:化学发光免疫分析法;HbA1c 检测方法:高效液相层析法;CEA 检测方法:化学发光微粒子酶免疫检测法。IGF-1 检测方法:固相、酶标记化学发光免疫法,仪器:IMMULITE/IMMULITE 1000。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件包进行统计分析,excel 2010 进行数据整理,计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用单因素方差分析,组内两两比较采用 Tukey 法进行比较, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 各组 FBG、2 h BG、FIns、HbA1c、IGF-1 检测结果** A 组和 B 组 FBG、HbA1c 及 2 h BG 水平显著高于健康对照组( $P<0.05$ );A 组和 B 组 IGF-1、FIns 水平显著低于健康对照组( $P<0.05$ )。A 组和 B 组 FBG 及 FIns 水平差异有统计学意义( $P<0.05$ ),A 组 IGF-1 显著低于 B 组( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.2 危险因素分析** 将健康对照组作为对照,A 组和 B 组作为病例组,以是否发病作为应变量,以 IGF-1、FBG、FIns、HbA1c

\* 基金项目:重庆市自然科学基金项目(2010JJ1561);重庆市卫生局课题项目(2011-2-363)。作者简介:陈瑜(1981-),主治医师,硕士,主要从事内分泌与代谢病研究。△ 通讯作者,E-mail:Nanxi221@sina.com。

表 1 不同组别各变量差异性分析

项目	健康对照组 (n=45)	A 组 (n=86)	B 组 (n=41)	F/ $\chi^2$	P
性别[n(%)]				4.170	0.124
女	30(66.7)	46(53.5)	18(45.0)		
男	15(33.3)	40(46.5)	22(55.0)		
年龄(岁)	61.8±13.0	66.5±12.9	63.8±10.8	2.203	0.114
IGF-1(ng/mL)	101.3±47.9	81.3±45.6	91.2±31.8	13.101	0.001
FBG(mmol/L)	5.3±0.5	7.9±3.4	9.8±3.4	25.129	0.000
FIns(mU/L)	12.2±2.7	5.9±4.5	4.4±3.0	56.096	0.000
HbA1c(%)	5.5±0.5	7.2±2.3	7.9±2.5	17.044	0.000
2 h BG(mmol/L)	6.2±0.7	17.8±6.3	17.2±4.3	89.726	0.000

表 2 多因素 Logistic 回归分析

变量	参数	标准误	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
IGF-1	0.009	0.004	4.732	0.030	1.008	1.001	1.016
FBG	0.674	0.145	21.490	0.000	1.962	1.476	2.609
FIns	-0.384	0.061	40.304	0.000	0.681	0.605	0.767
HbA1c	0.831	0.183	20.619	0.000	2.297	1.604	3.288
2 h BG	3.510	1.375	6.515	0.011	33.462	2.259	495.668

及 2 h BG 作为自变量进行危险因素分析,IGF-1、FBG、HbA1c 及 2 h BG 水平是肿瘤的危险因素,FIns 水平是肿瘤发生的保护因素。见表 2。

### 3 讨 论

众所周知,恶性肿瘤治疗是目前医学界的一大难题,尤其是晚期恶性肿瘤,但早期恶性肿瘤若能进行规范治疗,其生存率、临床缓解率远高于晚期恶性肿瘤,因此恶性肿瘤的早发现显得尤为重要。一些研究表明,糖尿病患者中肿瘤的发病率较普通人群高,并且 IGF-1 与肿瘤的发生有一定的关系,为此作者提出假设:比较恶性肿瘤糖尿病患者与糖尿病人群中 IGF-1 水平,探讨 IGF-1 是否能成为 2 型糖尿病患者早期恶性肿瘤的一个筛查指标。

本研究表明 2 型糖尿病组、2 型糖尿病肿瘤组的血浆 IGF-1 水平明显低于健康对照组,而 2 型糖尿病肿瘤组的血浆 IGF-1 水平明显高于 2 型糖尿病组。血浆 IGF-1、FBG、HbA1c 及 2 h BG 水平是肿瘤的危险因素,FIns 水平是肿瘤发生的保护因素。

大量的流行病学研究提示糖尿病与恶性肿瘤的发生、发展密切相关,Rousseau 等<sup>[2]</sup>研究发现糖尿病患者发生肝癌的发病风险增加了 2~3 倍,糖尿病人群中结直肠癌的患病率和病死率与健康人群相比明显增加<sup>[3-5]</sup>,糖尿病与胰腺癌、食管癌、胃癌、肺癌、白血病、恶性淋巴瘤、乳腺癌、子宫内膜癌、恶性黑色素瘤、泌尿系统恶性肿瘤等也有不同程度的联系<sup>[6-10]</sup>。然而目前糖尿病诱发肿瘤的确切原因还未明确,其可能机制涉及以下几方面。(1)高胰岛素血症及胰岛素抵抗<sup>[11-12]</sup>:胰岛素可以上调血管内皮生长因子的表达,促进肿瘤的生长,胰岛素还可以通过激活 IGF-1 途径来促进有丝分裂和肿瘤的发生。(2)高血糖<sup>[13]</sup>:2 型糖尿病与恶性肿瘤在发病机制方面有着一些共同之处,二者有着相似的生活方式和环境危险因素(高体质量指

数、中心性肥胖、体力活动少、摄食高热量、高脂肪等)。长期高血糖可作为营养促进肿瘤细胞的生长。(3)免疫系统紊乱:糖尿病患者存在免疫功能紊乱,免疫监视作用减弱,使得突变细胞能逃逸宿主的免疫监视而继续存活、增生并诱发恶性肿瘤。

IGF-1 是一种受生长激素调节的单链多肽,由 70 个氨基酸组成,相对分子质量为  $7\ 649 \times 10^3$ 。IGF-1 可在全身各处表达,主要由肝脏合成和分泌,因其对组织细胞有胰岛素样作用而得名<sup>[14]</sup>。IGF-1 同其受体结合后作用于靶细胞而发挥胰岛素样作用,它还能促进有丝分裂,诱导细胞分化,通过加快细胞增殖率而加速分子水平突变的累积,增加细胞恶变的可能。最近的研究发现 IGF-1 还可以抑制肿瘤细胞的凋亡。大量临床研究发现,糖尿病合并恶性肿瘤患者的血浆 IGF-1 水平较健康人高,而 IGFBP-3 水平较健康人低<sup>[15]</sup>。在最近的流行病学研究中,IGF-1 与结直肠癌的发生密切相关<sup>[16]</sup>,IGF-1 可能是结肠癌细胞生长的启动因子。血浆 IGF-1 在患前列腺癌的男性和患乳腺癌的绝经前妇女中是升高的,IGF-1 是决定乳腺癌细胞迁移的关键分子<sup>[17-18]</sup>。故检测血浆 IGF-1 水平对预测糖尿病患者恶性肿瘤的发生有重要意义。

总之,本研究证实 2 型糖尿病与恶性肿瘤密切相关,血浆 IGF-1 水平是肿瘤的危险因素,为研究 2 型糖尿病患者血浆 IGF-1 检测筛查早期恶性肿瘤的意义提供了一定的理论基础。

### 参考文献:

[1] Trajkovic-Arsic M, Evdokia K, Jens TS. The role of insulin and IGF system in pancreatic cancer[J]. J Mol Endocrinol, 2013, 50(1): R67-74.

[2] Rousseau MC, Parent ME, Pollak MN, et al. Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study a-

- mong men from Montreal, Canada[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(30):2105-2109.
- [3] Tiwana J, Ortman S, Davies T, et al. Long-standing diabetes and its effects on outcomes in colon cancer[J]. *ASCO Meet Abstr*, 2011, 29:e14019.
- [4] Zhang R, Xu GL, Li Y, et al. The role of insulin-like growth factor 1 and its receptor in the formation and development of colorectal carcinoma[J]. *J Intl Med Res*, 2013, 41(13):1228-1235.
- [5] Vinikoor LC, Long MD, Keku TO, et al. The association between diabetes, insulin use, and colorectal cancer among Whites and African Americans[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(4):1239-1242.
- [6] Jamal MM, Yoon EJ, Vega KJ. Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancer among American veterans. Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancer among American veterans[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(42):5274-5278.
- [7] Kuriki K, Himse K, Tajima K. Diabetes and cancer risk for all and specific sites among Japanese men and women[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2007, 16(1):83-89.
- [8] Nowara E, Huszno J, Katarzyna DR, et al. The prospective estimation of blood serum free IGF-1, insulin concentration, and body mass index as a prognostic factor for breast cancer patients[J]. *ASCO Meet Abstr*, 2013, 31:e13201.
- [9] Autier P, Koechlin A, Robertson C, et al. Breast cancer and diabetes[J]. *ASCO Meet Abstr*, 2013, 31:e12507.
- [10] Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(2):276-280.
- [11] Henning H, Johannes JF, Rikke K, et al. In situ phosphorylation of akt and ERK1/2 in rat mammary gland, colon, and liver following treatment with human insulin and IGF-1[J]. *Toxicol Pathol*, 2011, 39(7):623-640.
- [12] Djiogue S, Kamdje A, Vecchio L, et al. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(1):R1-17.
- [13] Xie L, Wang WQ. Weight control and cancer preventive mechanisms: role of insulin growth factor-1-mediated signaling pathways[J]. *Exp Biol Med*, 2013, 238(2):127-132.
- [14] Higash Y, Sukhanov S, Anwar A, et al. Aging, Atherosclerosis, and IGF-1[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(7):626-639.
- [15] Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor(IGF)-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta regression analysis[J]. *Lancet*, 2004, 363(9418):1346-1353.
- [16] Wei EK, Jing M, Michael N, et al. A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(4):850-855.
- [17] Nardon E, Buda I, Stanta G, et al. Insulin-like growth factor system gene expression in women with type 2 diabetes and breast cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2003, 56(6):599-604.
- [18] Gail E, Felicity EB, Bruce RW. Increased expression of both insulin receptor substrates 1 and 2 confers increased sensitivity to IGF-1 stimulated cell migration[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(7):635-647.

(收稿日期:2014-09-23 修回日期:2014-11-01)

(上接第 627 页)

- 基因与转化生长因子  $\beta 1$  对肺癌相关生物材料表皮葡萄球菌生物膜形成的影响[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 14(4):308-314.
- [3] Pozzi C, Waters EM, Rudkin JK, et al. Methicillin resistance alters the biofilm phenotype and attenuates virulence in *Staphylococcus aureus* device-associated infections[J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(4):e10026.
- [4] Hu J, Xu T, Zhu T, et al. Monoclonal antibodies against accumulation-associated protein affect EPS biosynthesis and enhance bacterial accumulation of *Staphylococcus epidermidis*[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6):e20918.
- [5] 姜越, 张德纯. 表皮葡萄球菌生物膜形成机制及调控[J]. *中国微生物学杂志*, 2011, 23(11):1056-1057.
- [6] Vadyvaloo V, Otto M. Molecular genetics of *Staphylococcus epidermidis* biofilms on indwelling medical devices[J]. *Int J Artif Organs*, 2005, 28(11):1069-1078.
- [7] 刘瑾, 罗少锋. 血培养中表皮葡萄球菌与 *ica*, *mecA* 基因研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(3):524-525.
- [8] 汤琦, 袁兵, 黄云超, 等. 乳腺外科表皮葡萄球菌 *icaA*, *icaD* 及聚集相关蛋白基因对细菌生物膜形成的影响[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2014, 28(2):244-249.
- [9] 龚凤云, 刘丽娜, 邢铭友, 等. 表皮葡萄球菌的耐药与生物膜的相关研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(1):20-23.
- [10] Mack D, Davies AP, Harris LG, et al. Microbial interactions in *Staphylococcus epidermidis* biofilms[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2007, 387(2):399-408.
- [11] Wang C, Li M, Dong D, et al. Role of *clpP* in biofilm formation and virulence of *staphylococcus epidermidis*[J]. *Microbes Infect*, 2007, 9(11):1376-1383.
- [12] Wang C, Fan J, Niu C, et al. Role of *spx* in biofilm formation of *staphylococcus epidermidis*[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2010, 59(2):152-160.

(收稿日期:2014-09-20 修回日期:2014-11-10)