

研究[J]. 中国现代医生, 2016, 54(3): 70-72.

- [18] 谢小红, 顾锡冬, 赵虹. 康莱特对局部晚期乳腺癌新辅助化疗耐受性的影响[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(4): 349-351.
- [19] 傅柏涵, 李秋华, 韩涛, 等. 康莱特注射液联合 CAF 方案治疗乳腺癌的临床研究[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(12): 57-60.
- [20] 胡静, 马力天, 闫平, 等. 康莱特联合顺铂对宫颈癌 SiHa 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(10): 1865-1870.
- [21] 张丽. 康莱特注射液对宫颈癌疗效的临床病理研究[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 12(17): 146.
- [22] 李丹, 温玉芳, 刘怡安. 康莱特注射液联合化疗治疗中晚期宫颈癌 50 例[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31

(1): 151-153.

- [23] 庄新英. 薏苡仁油联合 PT 化疗方案治疗卵巢癌的临床观察及实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.
- [24] Jing LI, Liu X. Clinical Study on KangLaiTe Soft Capsule and Chemotherapy in Treating Ovarian Cancer at Advanced Stage[J]. West J Trad Chin Med, 2013, 26(1): 1-3.
- [25] Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. Cell, 2015, 161(2): 205-214.

(收稿日期: 2017-03-22 修回日期: 2017-06-16)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.30.042

## 糖尿病与胃癌发生的关系\*

王峰<sup>1,2</sup>, 陈斌<sup>2</sup>综述, 王昆华<sup>2,3,4</sup>, 罗华友<sup>2,3,4</sup>△ 审校

(1. 昆明医科大学第一临床学院, 昆明 650500; 2. 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科, 昆明 650032; 3. 云南省消化病研究所, 昆明 650032; 4. 昆明市消化病诊治工程技术中心 650032)

[关键词] 胃肿瘤; 糖尿病; 高血糖; 幽门螺杆菌感染

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)30-4295-03

胃癌(gastric cancer, GC)是目前最常见和致命的恶性肿瘤之一, 目前仍是第四位常见的癌症, 在癌症相关死亡原因中占第二位<sup>[1]</sup>。大部分胃癌患者一经诊断, 就已发展为进展期胃癌, 中期生存率不足 1 年<sup>[2]</sup>。而早期胃癌的预后却明显增加, 其 5 年生存率超过了 90%<sup>[3]</sup>。因此, 对高危人群早期进行检测并行相应干预, 对于胃癌的诊断及治疗来说是至关重要的。

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是世界上第五位的死亡原因<sup>[4]</sup>, 其发病率越来越高, 在亚洲国家尤为明显<sup>[5]</sup>。近年来有研究表明糖尿病能明显增加胃癌发病风险<sup>[6-8]</sup>。以往研究认为多种因素与胃癌形成有关, 包括幽门螺杆菌感染、长期持续的胃溃疡、慢性萎缩性胃炎、增生性息肉、吸烟等, 在所有的危险因素中, 幽门螺杆菌感染是已知的最明确的胃癌危险因素<sup>[9]</sup>。但最新研究发现, 仅有部分幽门螺杆菌感染患者最后发展成胃癌<sup>[10]</sup>; 肯定有其他重要的共同危险因素能增加幽门螺杆菌感染致胃癌的风险。同时有研究发现糖尿病患者幽门螺杆菌感染率较高<sup>[11]</sup>, 而后者与胃癌病因密切相关。综上所述, 糖尿病在胃癌的发生、发展进程中起着重要的作用, 阐明糖尿病和胃癌之间的关系及糖尿病在胃癌发生中的潜在机制显得尤为重要。

### 1 糖尿病和胃癌之间联系的流行病学证据

2013 年 Yoon 等<sup>[12]</sup>的 Meta 分析中, 纳入了 17 个(6 个病例对照研究和 11 个队列研究)研究, 该 Meta 分析比较了糖尿病患者和对照组胃癌发病率。结果表明糖尿病患者胃癌发病率明显增加( $RR=1.19$ ;  $95\%CI: 1.08\sim 1.31$ ), 并且与利用队

列研究为依据进行了亚组分析高质量的结论一致<sup>[12]</sup>。即使对已知的危险因素如幽门螺杆菌感染和吸烟等调整后, 胃癌发病率仍明显增高。

2013 年日本一项 Meta 分析<sup>[13]</sup>纳入了 13 项研究, 结果表明糖尿病与胃癌明显相关( $RR=1.41$ ;  $95\%CI: 1.10\sim 1.81$ )。亚组分析显示在男性和女性糖尿病患者中胃癌发病率均明显增高, 但女性患者( $RR=1.90$ ;  $95\%CI: 1.27\sim 2.85$ ;  $P=0.002$ )要高于男性患者( $RR=1.24$ ;  $95\%CI: 1.08\sim 1.43$ ;  $P=0.002$ )。不过该 Meta 分析的焦点在胃癌发病率而不是病死率上, 因为胃癌病死率很大程度上受到胃癌治疗手段例如手术和化疗药物等的影响。

Ge 等<sup>[14]</sup>一项 Meta 分析纳入了 21 个研究(17 个队列研究和 4 个病例对照研究), 评估了糖尿病患者胃癌发病率及病死率。最终结果显示, 当未把性别分开分析时, 胃癌发病率并未明显增高。但是当把男性和女性糖尿病患者单独分析时, 在女性糖尿病患者中胃癌发病率明显增高( $RR=1.04$ ;  $95\%CI: 1.01\sim 1.39$ )。进行亚组分析后发现, 在随访时间小于 10 年组中二者无明显关系; 而在随访时间大于 10 年组中糖尿病却能明显增高胃癌患病率( $RR=1.14$ ,  $95\%CI: 1.01\sim 1.29$ )。

### 2 糖尿病和胃癌之间的关系的潜在机制

糖尿病和胃癌之间联系的机制目前尚不完全清楚, 但潜在的机制可能包括: (1) 高血糖、胰岛素抵抗及高胰岛素血症; (2) 幽门螺杆菌感染; (3) 胃癌和糖尿病共同的危险因素; (4) 药物

\* 基金项目: 云南省卫生厅内设机构基金资助项目(2014NS122); 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2015N54); 云南省卫生厅内设机构基金资助项目(2014NS124)。 作者简介: 王峰(1992-), 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: km-lhy@qq.com。

使用及相关合并症。其中高血糖、胰岛素抵抗及高胰岛素血症在糖尿病致胃癌机制中最为主要,幽门螺杆菌感染与高血糖等在某种程度上互为因果。其他危险因素在糖尿病致胃癌的机制中也很重要。

**2.1 高血糖、胰岛素抵抗及高胰岛素血症** 糖尿病患者常伴随有代谢和免疫紊乱例如持续高血糖血症、高胰岛素血症、胰岛素样生长因子增高和慢性炎症等<sup>[15]</sup>。上述系统性表现能刺激癌细胞有丝分裂、增殖、侵袭和转移,继而增强胃癌细胞生长<sup>[16]</sup>。高血糖血症也能造成能量平衡紊乱、削弱抗坏血酸对细胞代谢影响以及减弱免疫系统的作用,这样更易使糖尿病患者发生胃癌<sup>[17]</sup>。癌细胞不能完全利用葡萄糖进行能量供应,因而它们较正常的细胞消耗更多的葡萄糖,所以高血糖血症为胃癌细胞生长提供了更合适的环境。

高血糖相关的 DNA 损伤是糖尿病致胃癌的一个潜在机制。高血糖血症可能通过增加氧化应激作用导致 DNA 损伤或通过增加与肿瘤血管形成和肿瘤转移有关的血管内皮生长因子表达进而促进胃肿瘤的形成<sup>[8]</sup>。高血糖本身也能诱导 DNA 损伤,DNA 损伤可能引起癌基因和抑癌基因突变,最后导致胃癌的形成。氧化应激依赖的 DNA 损伤也能增强幽门螺杆菌对胃上皮细胞增殖的影响<sup>[8]</sup>。在糖尿病患者血液中增高的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),是另外一个糖尿病致癌特性相关的细胞因子<sup>[12]</sup>。VEGF 与肿瘤血管形成和肝转移相关,且它能诱导增殖和促使淋巴结转移扩张到淋巴管末端。此外,高血糖血症造成的氧化应激能促进进展期血糖产物(advanced glycation end products, AGEs)及其受体(RAGE)表达,AGE/RAGE 相互作用后又能刺激氧化应激。AGE/RAGE 系统和氧化应激之间相互作用能激活多条与细胞生长和凋亡有关的信号通路,继而在胃癌形成过程中起着重要作用。体外实验已表明,AGE/RAGE 相互作用,与胃癌、胰腺癌和胆管癌侵袭和转移呈正相关<sup>[13]</sup>。

糖尿病和胃癌之间的联系也可能是通过胰岛素抵抗及继发的高胰岛素血症造成的。胰岛素有促新陈代谢、有丝分裂效应,能促进细胞生长和增殖<sup>[18]</sup>。糖尿病患者更易表现为胰岛素抵抗和继发高胰岛素血症<sup>[19]</sup>。高血糖血症诱发胰岛素大量分泌,特别是存在胰岛素抵抗的情况下,胰岛素抵抗能通过胰岛素通路增加患癌的风险。高胰岛素血症也能引起促生长因子(IGF)连接蛋白浓度降低,继而导致具有生物利用度的 IGF-1 浓度增高。增高的胰岛素和 IGF-1 能通过胰岛素 IGF-1 受体经过多重细胞信号层级促进细胞增殖和生长,促进胃癌的形成;并且 IGF-1 受体已被证实能在胃癌细胞株中能促进胃癌细胞有丝分裂<sup>[13]</sup>。而且 IGF-1 受体过表达与癌症进展或低预后有关,表明在胃癌中存在功能性胰岛素-IGF 轴。以上结论均表明,胰岛素和 IGF-1 轴在胃癌成癌机制中起着重要作用<sup>[20]</sup>。此外,高胰岛素血症也能激活胰岛素样生长因子受体(insulin like growth factor receptors, IGF-Rs)信号通路,而后者在胃癌发展过程中起着十分重要的作用<sup>[7]</sup>。胰岛素也能通过胰岛素受体激活有丝分裂激活蛋白(mitogen-activated protein, MAP)和磷酸肌醇 3(phosphoinositol 3, PI3)激酶通路。这样,高胰岛素血症能通过胰岛素受体或者 IGF-Rs 激活 MAP 或 PI3 激酶参与胃癌发展进程中<sup>[7]</sup>。

**2.2 幽门螺杆菌感染** 幽门螺杆菌感染是公认的胃溃疡和胃癌的最重要的危险因素之一<sup>[21]</sup>。尽管幽门螺杆菌感染可增加

胃癌患病风险,但大部分幽门螺杆菌感染患者却并未发展成胃癌。这就说明幽门螺杆菌感染并不是完全的致癌因素,肯定有其他重要的共同危险因素能增加幽门螺杆菌感染致胃癌的风险。幽门螺杆菌感染和糖尿病之间互为因果,当糖尿病和幽门螺杆菌感染同时存在时,胃癌患病风险明显增高<sup>[10]</sup>。同时幽门螺杆菌血清学研究也发现,幽门螺杆菌感染与糖尿病风险增高有关<sup>[22]</sup>。也有研究表明高血糖血症是一个由幽门螺杆菌感染引起的胃癌患病风险增高的重要共同危险因素<sup>[10]</sup>。高血糖血症会损伤免疫功能,促使机体更易感染幽门螺杆菌并延迟幽门螺杆菌感染后的胃溃疡愈合<sup>[11]</sup>。高血糖血症或相关高胰岛素血症引起的活性氧相关的 DNA 损伤或表观遗传学改变,能增加幽门螺杆菌对胃上皮细胞增殖的修饰效应。

幽门螺杆菌感染能增加糖尿病患病风险,因为慢性活动性炎症可能影响胰岛素正常的分泌和功能,继而使血糖调节紊乱<sup>[23]</sup>。高血糖血症可能继发于幽门螺杆菌感染后,幽门螺杆菌相关胃炎能通过增加胃泌素分泌而增加葡萄糖及蛋白质刺激的胰岛素分泌。幽门螺杆菌感染也能通过减少血清生长激素抑制素水平,增加胰腺的胰岛素分泌<sup>[10]</sup>。一项临床研究证实,幽门螺杆菌感染能增加胰岛素抵抗,继而加快胰腺  $\beta$  细胞损耗,最终导致糖尿病<sup>[24]</sup>。

**2.3 共同的危险因素** 糖尿病和胃癌有相同的危险因素,比如体质量超标、吸烟等,这些因素均有可能增高糖尿病患者患胃癌的风险。吸烟这一因素可能会混淆糖尿病和胃癌之间的联系。然而,排除包括吸烟等多种危险因素后,糖尿病患者仍有很高的胃癌高发率<sup>[12]</sup>。肥胖和久坐的生活习惯也是糖尿病和癌症的共同危险因素,肥胖能调控与胃癌发生相关的多条信号通路和炎症进程等<sup>[17]</sup>。体质量超标、吸烟、高血糖血症和氧化应激增加可能共同作用增加糖尿病患者胃癌患病风险。

**2.4 药物使用及相关合并症** 糖尿病患者在治疗过程中会使用许多药物治疗,外用胰岛素被报道能增加一些癌症的患病风险<sup>[12]</sup>。体质量超标、高血压和血脂控制异常是糖尿病患者中很常见的合并症<sup>[25]</sup>。而以上这些可能都与胰岛素抵抗有关。所以糖尿病患者某些药物的使用及相关合并症均有可能增加患者胃癌患病风险。

### 3 结 语

总之,糖尿病和胃癌之间的联系应该引起更多的重视,糖尿病早期预防和管理不应仅限于预防心血管并发症,还应该预防胃癌相关并发症。针对糖尿病患者特异性,不仅要对糖尿病进行针对性治疗,还应根据每个患者危险因素进行胃癌的特异性筛查,这对于胃癌预防及早期诊断极其重要。

### 参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Schinzari G, Cassano A, Orlandi A, et al. Targeted therapy in advanced gastric carcinoma: the future is beginning [J]. Curr Med Chem, 2014, 21(8): 1026-1038.
- [3] Kim SG. Treatment Strategy after Incomplete Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer [J]. Clin Endosc, 2016, 49(4): 332-335.
- [4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers [J].

- Clin Diabetes, 2015, 33(2):97-111.
- [5] Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology [J]. JAMA, 2009, 301(20):2129-2140.
- [6] Xu CX, Zhu HH, Zhu YM. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice [J]. World J Diabetes, 2014, 5(3):372-380.
- [7] Sekikawa A, Fukui H, Maruo T, et al. Diabetes mellitus increases the risk of early gastric cancer development [J]. Eur J Cancer, 2014, 50(12):2065-2071.
- [8] Tseng CH, Tseng FH. Diabetes and gastric cancer; the potential links [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(7):1701-1711.
- [9] Valenzuela MA, Canales J, Corvalan AH, et al. Helicobacter pylori-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(45):12742-12756.
- [10] Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by Helicobacter pylori infection; a population-based cohort study [J]. Gastroenterology, 2009, 136(4):1234-1241.
- [11] Marietti M, Gasbarrini A, Saracco G, et al. Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: the 2013 state of art [J]. Panminerva Med, 2013, 55(3):277-281.
- [12] Yoon JM, Son KY, Eom CS, et al. Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer; a meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(6):936-945.
- [13] Shimoyama S. Diabetes mellitus carries a risk of gastric cancer; a meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(40):6902-6910.
- [14] Ge Z, Ben Q, Qian J, et al. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(12):1127-1135.
- [15] Nakamura K, Wada K, Tamai Y, et al. Diabetes mellitus and risk of cancer in Takayama; a population-based prospective cohort study in Japan [J]. Cancer Sci, 2013, 104(10):1362-1367.
- [16] Giovannucci E, Harlan D M, Archer M C, et al. Diabetes and cancer: a consensus report [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(4):207-221.
- [17] Xu HL, Tan YT, Epplein M, et al. Population-based cohort studies of type 2 diabetes and stomach cancer risk in Chinese men and women [J]. Cancer Sci, 2015, 106(3):294-298.
- [18] Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(3):159-169.
- [19] Shikata K, Ninomiya T, Kiyohara Y. Diabetes mellitus and cancer risk; review of the epidemiological evidence [J]. Cancer Sci, 2013, 104(1):9-14.
- [20] Adachi Y, Li R, Yamamoto H, et al. Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces the invasiveness of gastrointestinal cancers via blocking production of matrilysin [J]. Carcinogenesis, 2009, 30(8):1305-1313.
- [21] Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori [J]. Intern J Cancer, 2015, 136(2):487-490.
- [22] Jiang X, Bernstein L, Tseng CC, et al. Diabetes and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas [J]. Intern J Cancer, 2012, 131(6):1417-1422.
- [23] Gunji T, Matsushashi N, Sato H, et al. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population [J]. Helicobacter, 2009, 14(5):144-150.
- [24] Wilkin TJ. Is autoimmunity or insulin resistance the primary driver of type 1 diabetes? [J]. Curr Diab Rep, 2013, 13(5):651-656.
- [25] Tseng CH. Obesity paradox; differential effects on cancer and noncancer mortality in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Atherosclerosis, 2013, 226(1):186-192.

(收稿日期:2017-01-21 修回日期:2017-04-09)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.30.043

## 慢性骨髓炎保肢治疗新进展

周顺刚 综述, 厉 孟, 薛 云, 李闯兵, 王 飞, 高秋明 审校

(兰州军区兰州总医院骨科, 甘肃兰州 730050)

[关键词] 骨髓炎; 病灶清创; 保肢; 进展

[中图法分类号] R681.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)30-4297-04

慢性骨髓炎的发病原因大多数系开放性骨折后清创不彻底, 局部感染没有完全控制; 急性血源性骨髓炎治疗不彻底由急转为慢性炎症; 骨折手术医源性感染。随着我国工业化程度

上升及交通伤增多, 严重开放性骨折所致的慢性骨髓炎患者日渐增多。其临床症状主要表现为病程迁延, 反复出现伤口恶臭、流脓、死骨形成、骨质硬化, 多数患者就诊时已形成慢性溃