

· 综述 ·

糖尿病对肿瘤发生的影响及机制

罗凯明 蒋晓红 华飞

苏州大学附属第三医院(常州市第一人民医院)内分泌科 213000

通信作者:华飞, Email: huafei1970@suda.edu.cn

【摘要】 糖尿病与恶性肿瘤均为常见病,发病率与死亡率逐年增加。研究显示,糖尿病与肿瘤两者之间存在独立相关性。近年来研究发现,糖尿病可显著升高胰腺癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌和前列腺癌的患病风险。机制研究显示,葡萄糖通过c-Jun氨基末端激酶、表皮生长因子/表皮生长因子受体、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等信号通路,调节肿瘤细胞周期,促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力,进而促进肿瘤的发生和发展。

【关键词】 糖尿病;肿瘤;发病机制

基金项目:常州市卫健委重大科技项目(ZD201512, ZD201903);江苏省妇幼健康科研项目(F201803)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190725-07069

Effects and mechanisms of diabetes on tumorigenesis Luo Kaiming, Jiang Xiaohong, Hua Fei. Department of Endocrinology, The Third Affiliated Hospital of Suchow University, Changzhou 213000, China
Corresponding author: Hua Fei, Email: huafei1970@suda.edu.cn

【Abstract】 Diabetes and malignant tumors are common diseases, the morbidity and mortality increase year by year. Studies of diabetes and cancer have shown an independent correlation between them. In recent years, studies have shown that diabetes significantly increased the risk of pancreatic, liver, colon, breast and prostate cancers. Studies on molecular mechanisms have shown that glucose regulates tumor cell cycle and promotes tumor cell proliferation, migration and invasion through c-Jun N-terminal kinase, epidermal growth factor receptor/epidermal growth factor receptor, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin and other signaling pathways, then promotes the development and progression of tumor.

【Key words】 Diabetes Mellitus; Neoplasms; Pathogenesis

Fund program: Major Science and Technology Projects of Changzhou Health Commission (ZD201512, ZD201903); Maternal and Child Health Research Project of Jiangsu Province (F201803)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190725-07069

糖尿病与肿瘤均为常见疾病,大量流行病学研究表明,多种类型恶性肿瘤在糖尿病患者中的患病风险呈现升高趋势^[1-2]。因此,某些患病风险升高的恶性肿瘤,可被视为糖尿病或其代谢紊乱的一个二级并发症。本文对亚洲人群中糖尿病和肿瘤的关系及其机制研究进行总结。

1 糖尿病对肿瘤发病风险的影响及作用机制

针对亚洲人进行的流行病学研究显示,糖尿病显著升高肝癌、胰腺癌和子宫内膜癌、结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌的患病风险。糖尿病影响肿瘤风险的机制目前尚不明确。其可能的作用机制如表1、

图1所示^[1-20]。

2 糖尿病对不同肿瘤的影响

2.1 糖尿病与胰腺癌 胰腺癌是死亡率最高的恶性肿瘤之一,侵袭性强且预后极差,5年生存率小于5%。糖尿病可能是胰腺癌的诱因和并发症。国内一项多中心回顾性研究显示,糖尿病是胰腺癌的重要危险因素,糖尿病患者患胰腺癌风险提高2倍以上($OR=2.69, 95\% CI: 1.51 \sim 4.77$),校正年龄、性别、居住区域后,糖尿病与胰腺癌患病风险仍显著相关^[3]。针对上海地区的回顾性研究发现,糖尿病使胰腺癌患病风险增加5倍以上(男性 $OR=5.46, 95\% CI:$

表 1 糖尿病对恶性肿瘤风险的影响及作用机制

肿瘤类型	作用机制	参考文献
胰腺癌	风险升高;JNK 通路介导高糖促肿瘤细胞增殖,EGF/EGFR-HIF-1 α 通路介导高糖促迁移、侵袭,Akt/mTOR 通路介导高胰岛素促增殖	[1-8]
肝癌	风险升高;PI3K/Akt/mTOR 通路介导高糖、高胰岛素促肝细胞增殖	[1-2,9-12]
结直肠癌	风险升高;HMG A2、Ki-67 介导高糖促结直肠细胞发生 EMT,SCD1 介导高糖促迁移、侵袭	[1-2,13-15]
乳腺癌	风险升高;uPA/uPAR 介导高糖、高胰岛素促细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT 发生,ZIP6 介导高糖促增殖	[1-2,16-18]
前列腺癌	尚未明确;MRE11 介导高糖促细胞增殖,miRNA-301a 介导高糖促增殖	[1-2,19-20]

注:JNK:c-Jun 氨基末端激酶;EGF:表皮生长因子;EGFR:表皮生长因子受体;HIF-1 α :低氧诱导因子-1 α ;Akt:蛋白激酶 B;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;PI3K:磷脂酰肌醇 3 激酶;HMG A2:高迁移率族蛋白 A2;Ki-67:增殖细胞核抗原;EMT:上皮-间充质转化;SCD1:硬脂酰辅酶 A 脱氢酶 1;uPA:尿激酶型纤溶酶原激活物;uPAR:尿激酶型纤溶酶原激活物受体;ZIP6:锌转运蛋白 6;MRE11:减数分裂重组蛋白 11

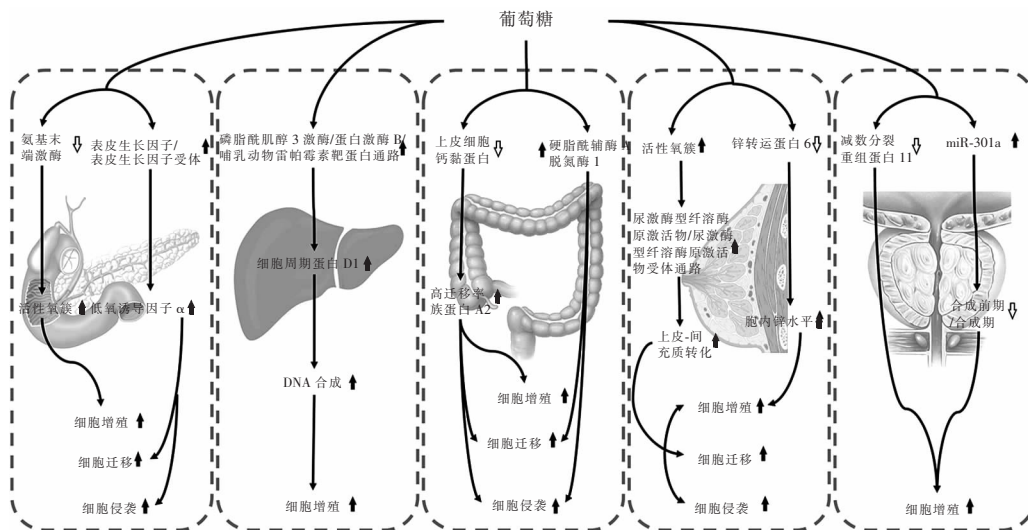


图 1 糖尿病影响恶性肿瘤风险的作用机制

2.69 ~ 8.22; 女性 $OR = 9.00$, 95% CI : 4.59 ~ 13.41^[1]。另有研究显示,糖尿病人群男性胰腺癌风险升高 1.6 倍 ($OR = 1.62$, 95% CI : 1.53 ~ 1.72)^[2]。

糖尿病可能通过多种途径诱发胰腺癌。糖尿病患者血糖浓度偏高,使正常胰腺细胞代谢紊乱,诱发细胞癌变,促进胰腺癌的发生。Luo 等^[4]研究发现,高血糖通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 活性,诱导活性氧簇水平升高,进而促进胰腺癌细胞的增殖。Li 等^[5-6]通过免疫荧光分析发现,糖尿病合并胰腺癌患者组织中低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 表达水平明显升高,高 HIF-1 α 与胰腺癌胆管侵袭和肿瘤体积呈正相关;其进一步通过链脲佐菌素诱导的糖尿病裸鼠模型研究显示,葡萄糖通过激活表皮生长因子 (EGF) 及其受体 (EGFR) 信号通路,在胰腺形成低氧微环境,上调 HIF-1 α ,促进胰腺癌细胞的迁移和侵袭。

糖尿病患者高水平的胰岛素促进胰岛细胞增殖与代谢,进而诱发肿瘤。Ito 等^[7]用不同浓度胰岛素刺激胰导管上皮细胞 HPDE-6,结果显示,与对照组

(0 nmol/L) 相比,胰岛素 (0.1 nmol/L 和 1 nmol/L) 处理组细胞增殖和活性氧簇水平显著上升。FoxO1 是一种抑制细胞生长的转录因子^[21]。Yang 等^[8]研究显示,100 nmol/L 胰岛素可激活胰腺星状细胞蛋白激酶 B (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)/p70S6K 通路,并抑制 FoxO1 活性,进而促进细胞增殖。

2.2 糖尿病与肝癌 糖尿病是肝细胞癌的一个重要危险因素。Gu 等^[1]研究显示,糖尿病可使肝癌患病风险增加 3 倍以上 (男性 $OR = 3.86$, 95% CI : 2.43 ~ 5.29; 女性 $OR = 3.56$, 95% CI : 1.15 ~ 5.97)。回顾性研究发现,男性糖尿病人群患肝癌风险升高 1.6 倍 ($OR = 1.61$, 95% CI : 1.57 ~ 1.64),仅次于胰腺癌,女性糖尿病人群患肝癌风险升高 1.5 倍 ($OR = 1.55$, 95% CI : 1.51 ~ 1.60)^[2]。日本一项关于 19 个回顾性研究的荟萃分析显示,糖尿病人群患肝癌风险升高 2 倍以上 ($OR = 2.18$, 95% CI : 1.78 ~ 2.69)^[9]。有研究也证明,糖尿病与肝癌风险呈正相关^[10]。

糖尿病可通过多种途径诱导肝癌的发生。Wei 等^[11]研究发现,35 mmol/L 葡萄糖显著上调肝细胞

中与增殖相关的因子水平,并激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/Akt/mTOR通路,通过升高细胞 DNA 合成速率以及细胞周期蛋白 D1 的表达水平,促进肝细胞增殖。Han等^[12]对胰岛素处理鹅原代肝细胞进行研究,结果显示,在胰岛素处理的肝细胞中 DNA 合成、增殖相关的mRNA和蛋白水平显著增加,胰岛素通过激活PI3K/Akt/mTOR通路,促进肝细胞增殖。

2.3 糖尿病与结直肠癌 多项研究发现,糖尿病增加结直肠癌风险。一项回顾性研究显示,糖尿病人群患结直肠癌风险升高 2 倍以上(男性 $OR=3.93$, 95% $CI: 2.61 \sim 5.24$;女性 $OR=2.56$, 95% $CI: 1.30 \sim 3.81$)^[1]。另有研究发现,糖尿病患者患结直肠癌风险显著升高(男性 $OR=1.19$, 95% $CI: 1.15 \sim 1.22$;女性 $OR=1.16$, 95% $CI: 1.13 \sim 1.20$)^[2]。针对韩国人群的研究显示,糖尿病可显著增加结直肠癌风险(男性 $OR=1.47$, 95% $CI: 1.13 \sim 1.90$;女性 $OR=1.92$, 95% $CI: 1.24 \sim 2.98$),校正年龄、体重指数、饮酒和体力活动水平后依然显著相关;其进一步对亚位点分析显示,糖尿病增加患末端结肠癌的风险(男性 $OR=2.04$, 95% $CI: 1.39 \sim 3.00$;女性 $OR=1.99$, 95% $CI: 1.05 \sim 3.79$),并使女性直肠癌风险上升($OR=2.05$, 95% $CI: 1.10 \sim 3.82$),但不增加近端结肠癌风险^[13]。

上皮-间充质转化是癌细胞由上皮样向细长间充质样转化的一个过程,与结直肠癌的侵袭和转移密切相关^[22]。Wu等^[14]研究发现,在糖尿病合并结直肠癌患者的肿瘤组织中,上皮-钙黏素表达量显著降低,而波形蛋白水平显著升高;其进一步对高糖(30 mmol/L)刺激下的结直肠癌细胞(HCT-116和HT-29)进行研究,也显示出相同趋势变化,提示高糖可诱导结直肠癌细胞发生上皮-间充质转化;此外,高糖可促进HCT-116和HT-29细胞的增殖、迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡,这些过程由HMGA2和Ki-67介导。

硬脂酰辅酶 A 脱氢酶 1(SCD1)是从饱和脂肪酸中产生单不饱和脂肪酸的主要酶,在结直肠癌中显著上调,其表达量与结直肠癌预后呈负相关^[23]。Ran等^[15]通过研究结直肠癌组织和细胞实验发现,过表达SCD1促进HCT-116细胞迁移和侵袭能力,而敲低SCD1抑制HCT-116细胞的迁移和侵袭能力;高糖培养HCT-116细胞中SCD1的表达量显著上升,迁移和侵袭能力增强。这些结果提示,高糖通过上调结直肠癌细胞 SCD1,促进细胞迁移和侵袭能力。

2.4 糖尿病与乳腺癌 上海人群回顾研究显示,糖尿病可使女性患乳腺癌风险增加 4 倍以上($OR=4.60$, 95% $CI: 2.90 \sim 6.31$)^[1]。Lin等^[2]研究显示,糖尿病患者患乳腺癌风险显著升高($OR=1.14$, 95% $CI: 1.09 \sim 1.18$)。Tabassum等^[16]研究发现,糖尿病使女性患乳腺癌风险增加近 3 倍($OR=2.96$, 95% $CI: 1.3 \sim 6.3$),绝经后女性的患病风险更高($OR=4.928$, 95% $CI: 2.1 \sim 11.3$)。

高血糖、高胰岛素对乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭均有促进作用。尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)与其受体uPAR形成的复合物可催化纤溶酶原转化为纤溶酶,促进胞外基质的降解,在肿瘤细胞的迁移和侵袭过程当中扮演重要角色^[24]。Flores-López等^[17]对高糖乳腺癌细胞MDA-MB-231模型研究发现,高糖通过活性氧簇介导的方式,上调乳腺癌细胞中 uPA、uPAR、波形蛋白和纤黏连蛋白的表达水平,诱导细胞发生上皮-间充质转化,增加细胞增殖能力(1.9 倍)、迁移能力(1.3 倍)和侵袭能力(36.83 倍);进一步研究显示,在葡萄糖和胰岛素协同刺激下,MDA-MB-231细胞内 uPA 等蛋白表达水平、细胞增殖、迁移和侵袭能力得到进一步提升。

锌(Zn)是细胞代谢必需的物质,作为细胞内信号转导的第二信使,受锌转运蛋白 6 特异性调控,对众多生理过程和疾病结局至关重要^[25]。Matsui等^[18]研究证实,乳腺癌患者肿瘤组织和血清 Zn 水平显著升高;进一步研究发现,高糖通过抑制乳腺癌细胞MCF-7内锌转运蛋白 6 蛋白和mRNA水平,促进 Zn 在胞内累积,显著提高MCF-7生存能力。

2.5 糖尿病与前列腺癌 欧美国家多数研究发现,糖尿病显著降低前列腺癌的患病风险,然而亚洲的研究却没有得出一致的结论。Gu等^[1]针对上海人群的回顾性研究显示,糖尿病使前列腺癌患病风险升高 5 倍以上($OR=5.38$, 95% $CI: 3.01 \sim 7.05$)。Lin等^[2]研究发现,中国台湾糖尿病患者前列腺癌患病风险显著降低($OR=0.96$, 95% $CI: 0.93 \sim 0.99$)。

减数分裂重组蛋白 11(MRE11)是一种抗氧化酶,可诱导 DNA 损伤修复^[26]。Ye等^[19]通过链脲佐菌素诱导建立大鼠糖尿病模型,证实糖尿病大鼠前列腺组织MRE11水平显著下降,体外实验显示高糖抑制前列腺上皮细胞RWPE-1和HPr-1中MRE11水平;进一步研究发现,高糖和MRE11缺失均促进RWPE-1和HPr-1细胞增殖,这些结果提示高糖通过MRE11调节前列腺上皮细胞增殖能力。

微小 RNA (miRNA) 通过剪切靶基因 mRNA 或翻译抑制的方式调控靶基因的表达。Li 等^[20]通过对前列腺癌组织、糖尿病大鼠前列腺组织以及高糖 (25 mmol/L) 处理前列腺癌细胞 (PC3、DU145 和 C4-2) 研究发现, miRNA-301a 水平显著上升; 进一步研究显示, 与对照组相比, 高糖和过表达 miRNA-301a 促进 PC3 和 DU145 细胞增殖和集落形成, 减少分裂前期细胞, 并提高分裂期细胞比例; 在链脲佐菌素诱导的糖尿病裸鼠模型中, 前列腺移植瘤生长速度显著高于非糖尿病组; 裸鼠中过表达 miRNA-301a 促进前列腺肿瘤组织生长, 提示高糖通过上调 miRNA-301a, 促进前列腺癌细胞增殖和实体瘤生长。

3 小结

糖尿病与恶性肿瘤均为常见病, 发病率与死亡率逐年增加。随着深入研究糖尿病与恶性肿瘤患病风险的相关性, 发现糖尿病显著增加亚洲人群患胰腺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌的风险。糖尿病患者体内高血糖和高胰岛素水平对恶性肿瘤均具有促进作用。通过高糖肿瘤细胞模型和链脲佐菌素诱导的糖尿病动物模型研究显示, 葡萄糖通过 JNK、EGF/EGFR、PI3K/Akt/mTOR 等信号通路, 调节肿瘤细胞周期, 促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭能力。其参与调控的激酶、因子和 miRNA 等, 是潜在的治疗靶点。对糖尿病与恶性肿瘤发病风险及机制的深入研究, 可明确两者关系, 为糖尿病相关恶性肿瘤的治疗提供新策略。

参 考 文 献

- [1] Gu Y, Hou X, Zheng Y, et al. Incidence and mortality risks of cancer in patients with type 2 diabetes: a retrospective study in Shanghai, China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13 (6): pii: E559. DOI: 10.3390/ijerph13060559.
- [2] Lin CC, Chiang JH, Li CI, et al. Cancer risks among patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study of a nationwide population-based cohort in Taiwan [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 381. DOI: 10.1186/1471-2407-14-381.
- [3] Zheng Z, Zheng R, He Y, et al. Risk factors for pancreatic cancer in China: a multicenter case-control study [J]. *J Epidemiol*, 2016, 26 (2): 64-70. DOI: 10.2188/jea. JE20140148.
- [4] Luo J, Xiang Y, Xu X, et al. High glucose-induced ROS production stimulates proliferation of pancreatic cancer via inactivating the JNK pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6917206. DOI: 10.1155/2018/6917206.
- [5] Li W, Liu H, Qian W, et al. Hyperglycemia aggravates microenvironment hypoxia and promotes the metastatic ability of pancreatic cancer [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2018, 16: 479-487. DOI: 10.1016/j.csbj. 2018. 10. 006.
- [6] Li W, Wang Z, Xiao X, et al. Curcumin attenuates hyperglycemia-driven EGF-induced invasive and migratory abilities of pancreatic cancer via suppression of the ERK and AKT pathways [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41 (1): 650-658. DOI: 10.3892/or. 2018. 6833.
- [7] Ito M, Makino N, Matsuda A, et al. High glucose accelerates cell proliferation and increases the secretion and mRNA expression of osteopontin in human pancreatic duct Epithelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (4): pii: E807. DOI: 10.3390/ijms18040807.
- [8] Yang J, Waldron RT, Su HY, et al. Insulin promotes proliferation and fibrosing responses in activated pancreatic stellate cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311 (4): G675-G687. DOI: 10.1152/ajpgi. 00251. 2016.
- [9] Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, et al. Diabetes mellitus and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44 (10): 986-999. DOI: 10.1093/jjco/hyu108.
- [10] Shen C, Schooling CM, Chan WM, et al. Self-reported diabetes and mortality in a prospective Chinese elderly cohort study in Hong Kong [J]. *Prev Med*, 2014, 64: 20-26. DOI: 10.1016/j.ypmed. 2014. 03. 021.
- [11] Wei S, Han C, He F, et al. Inhibition of PI3K-Akt-mTOR signal pathway dismissed the stimulation of glucose on goose liver cell growth [J]. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2017, 101 (5): e133-e143. DOI: 10.1111/jpn. 12574.
- [12] Han C, Wei S, Song Q, et al. Insulin stimulates goose liver cell growth by activating PI3K-AKT-mTOR signal pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38 (2): 558-570. DOI: 10.1159/000438650.
- [13] Woo H, Lee J, Lee J, et al. Diabetes mellitus and site-specific colorectal cancer risk in Korea: a case-control study [J]. *J Prev Med Public Health*, 2016, 49 (1): 45-52. DOI: 10.3961/jpmph. 15. 029.
- [14] Wu J, Chen J, Xi Y, et al. High glucose induces epithelial-mesenchymal transition and results in the migration and invasion of colorectal cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16 (1): 222-230. DOI: 10.3892/etm. 2018. 6189.
- [15] Ran H, Zhu Y, Deng R, et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 promotes colorectal cancer metastasis in response to glucose by suppressing PTEN [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37 (1): 54. DOI: 10.1186/s13046-018-0711-9.
- [16] Tabassum I, Mahmood H, Faheem M. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for female breast cancer in the population of northern Pakistan [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17 (7): 3255-3258.
- [17] Flores-López LA, Martínez-Hernández MG, Viedma-Rodríguez R, et al. High glucose and insulin enhance uPA expression, ROS formation and invasiveness in breast cancer-derived cells [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2016, 39 (4): 365-378. DOI: 10.1007/s13402-016-0282-8.

(下转第 133 页)

- childhood obesity and its relation with metabolic parameters[J]. J Endocrinol Invest, 2014, 37 (9) : 799-804. DOI: 10. 1007/s40618-014-0100-y.
- [23] Bryzgalova G, Effendic S, Khan A, et al. Anti-obesity, anti-diabetic, and lipid lowering effects of the thyroid receptor beta sub-type selective agonist KB-141 [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2008, 111 (3-5) : 262-267. DOI: 10. 1016/j. jsbmb. 2008. 06. 010.
- [24] Villicev CM, Freitas FR, Aoki MS, et al. Thyroid hormone receptor beta-specific agonist GC-1 increases energy expenditure and prevents fat-mass accumulation in rats [J]. J Endocrinol, 2007, 193 (1) : 21-29. DOI: 10. 1677/joe. 1. 07066.
- [25] Senese R, Cioffi F, Petito G, et al. Thyroid hormone metabolites and analogues [J]. Endocrine, 2019, 66 (1) : 105-114. DOI: 10. 1007/s12020-019-02025-5.
- [26] Fontenelle LC, Feitosa MM, Severo JS, et al. Thyroid function in human obesity: underlying mechanisms [J]. Horm Metab Res, 2016, 48 (12) : 787-794. DOI: 10. 1044/s-0042-121421.
- [27] Carneiro IP, Elliott SA, Siervo M, et al. Is obesity associated with altered energy expenditure? [J]. Adv Nutr, 2016, 7 (3) : 476-487. DOI: 10. 3945/an. 115. 008755.
- [28] Ghamari-Langroudi M, Vella KR, Srisai D, et al. Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular-nucleus of the hypothalamus by signals of adiposity [J]. Mol Endocrinol, 2010, 24 (12) : 2366-2381. DOI: 10. 1210/me. 2010-0203.
- [29] Cabanelas A, Lisboa PC, Moura EG, et al. Acute effects of leptin on 5'-deiodinases are modulated by thyroid state of fed rats [J]. Horm Metab Res, 2007, 39 (11) : 818-822. DOI: 10. 1055/s-2007-991169.
- [30] Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, et al. Increased TSH in obesity: evidence for a BMI-independent association with leptin [J]. Diabetes Metab, 2015, 41 (3) : 248-251. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2014. 11. 009.
- [31] Chen H, Zhang H, Tang W, et al. Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2013, 26 (5-6) : 489-496. DOI: 10. 1515/jpem-2012-0299.
- [32] Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, et al. Thyroid dysfunction in obese and overweight children [J]. Endokrynol Pol, 2017, 68 (1) : 54-60. DOI: 10. 5603/EP. 2017. 0007.
- [33] Răcăuțianu N, Leach N, Bondor CI, et al. Thyroid disorders in obese patients. Does insulin resistance make a difference? [J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61 (6) : 575-583. DOI: 10. 1590/2359-3997000000306.
- [34] Răcăuțianu N, Leach NV, Bolboacă SD, et al. Vitamin D deficiency, insulin resistance and thyroid dysfunction in obese patients: is inflammation the common link? [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2018, 78 (7-8) : 560-565. DOI: 10. 1080/00365513. 2018. 1517420.

(收稿日期:2019-10-18)

(本文编辑:饶颖)

(上接第 128 页)

- [18] Matsui C, Takatani-Nakase T, Hatano Y, et al. Zinc and its transporter ZIP6 are key mediators of breast cancer cell survival under high glucose conditions [J]. FEBS Lett, 2017, 591 (20) : 3348-3359. DOI: 10. 1002/1873-3468. 12797.
- [19] Ye C, Cai Y, Cai Q, et al. High glucose induces the proliferation of prostatic cells via downregulating MRE11 [J]. Int J Mol Med, 2018, 41 (6) : 3105-3114. DOI: 10. 3892/ijmm. 2018. 3549.
- [20] Li X, Li J, Cai Y, et al. Hyperglycaemia-induced miR-301a promotes cell proliferation by repressing p21 and Smad4 in prostate cancer [J]. Cancer Lett, 2018, 418 : 211-220. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2018. 01. 031.
- [21] Cosimo E, Tarafdar A, Moles MW, et al. AKT/mTORC2 inhibition activates FOXO1 function in CLL cells reducing B-cell receptor-mediated survival [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25 (5) : 1574-1587. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-18-2036.
- [22] Chow HY, Dong B, Valencia CA, et al. Group I Paks are essential for epithelial-mesenchymal transition in an Apc-driven model of colorectal cancer [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1) : 3473. DOI: 10. 1038/s41467-018-05935-6.
- [23] Ducheix S, Peres C, Härdfeldt J, et al. Deletion of stearoyl-CoA desaturase-1 from the intestinal epithelium promotes inflammation and tumorigenesis, reversed by dietary oleate [J]. Gastroenterology, 2018, 155 (5) : 1524-1538. e9. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2018. 07. 032.
- [24] Miller-Kleinhenz J, Guo X, Qian W, et al. Dual-targeting Wnt and uPA receptors using peptide conjugated ultra-small nanoparticle drug carriers inhibited cancer stem-cell phenotype in chemo-resistant breast cancer [J]. Biomaterials, 2018, 152 : 47-62. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2017. 10. 035.
- [25] Colomar-Carando N, Meseguer A, Company-Garrido I, et al. Zip6 transporter is an essential component of the lymphocyte activation machinery [J]. J Immunol, 2019, 202 (2) : 441-450. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1800689.
- [26] Wang Z, Gong Y, Peng B, et al. MRE11 UFMylation promotes ATM activation [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47 (8) : 4124-4135. DOI: 10. 1093/nar/gkz110.

(收稿日期:2019-07-25)

(本文编辑:饶颖)