

临床研究

• 综述 •

2 型糖尿病与胰腺癌关系的研究进展

段晓晔^{1,2} 郭立新^{1,2}¹北京医院内分泌科 国家老年医学中心 100010; ²北京协和医学院研究生院 100005

通信作者:郭立新, Email: glx1218@163.com

【摘要】 2 型糖尿病与胰腺癌的发生、发展关系密切而复杂。联合危险因素和生物标志物在新发糖尿病患者中进行筛选,有望成为早期检测胰腺癌并改善其预后的线索。常用降糖药二甲双胍对降低胰腺癌的风险明确有益,新型降糖药与胰腺癌的发病风险也逐渐被关注,两者的相关性还需要更多样本量大、随访周期长的随机对照研究证实。本综述讨论了糖尿病与胰腺癌发生的相关机制,总结糖尿病人群发生胰腺癌的危险因素和早期生物标志物,并对其防治策略进行探索。

【关键词】 2 型糖尿病;胰腺癌;早期诊断;降糖治疗

基金项目:国家自然科学基金面上项目(8217033642)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210609-06014

Research progress of the relationship between type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer Duan

Xiaoye^{1,2}, Guo Lixin^{1,2}. ¹Department of Endocrinology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100010, China; ²Graduate School of Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

Corresponding author: Guo Lixin, Email: glx1218@163.com

【Abstract】 The relationship between type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer is very close, but the complex mechanism remains unclear. Screening combined risk factors and early biomarkers in patients with new-onset diabetes is expected to be a very important clue for early detection of pancreatic cancer and significant improvement in prognosis of pancreatic cancer. Metformin, as a common hypoglycemic drug, is clearly beneficial in reducing the risk of pancreatic cancer. In recent years, the association between the novel oral hypoglycemic drugs and risk of pancreatic cancer has been increasingly concerned. More high-quality and quantity randomized controlled trials with a large sample size and long duration time are very necessary in the future. In this review, we discuss the mechanism of type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer, summarize the risk factors and early biomarkers of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus, and explore prevention and treatment strategies.

【Keywords】 Type 2 diabetes mellitus; Pancreatic cancer; Early diagnosis; Antidiabetic drug

Fund program: National Natural Science Foundation of China(8217033642)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210609-06014

2 型糖尿病(T2DM)在人群中的发病率逐年攀升。T2DM 是多种恶性肿瘤的危险因素,其中与胰腺癌的关系最为密切,68%胰腺癌患者存在糖耐量受损或糖尿病^[1]。糖尿病及降糖治疗可通过多种机制影响胰腺癌的发生发展、治疗效果、生存结局。同时,胰腺癌细胞以旁分泌或外泌体的方式诱导 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗,导致新发糖尿病,是胰腺癌早期临床表现之一。

胰腺癌的 5 年生存率不足 10%^[2],因缺乏特异

性临床表现,目前尚无有效的早期筛查手段,大多数胰腺癌患者首诊时已失去了手术机会,如何能够早期诊断胰腺癌成为该领域的研究热点之一。

T2DM 是胰腺癌的危险因素,特别是新发糖尿病,有望成为早期检测胰腺癌并改善这种顽固性恶性肿瘤预后的线索^[3]。然而,T2DM 在人群中的发病率远高于胰腺癌,对所有糖尿病患者进行胰腺癌筛查是对医疗资源的巨大浪费。T2DM 患者需要进一步的风险分层,筛选与胰腺癌相关的患者。本综

述讨论了 T2DM 与胰腺癌的互相促进机制,总结了 T2DM 人群发生胰腺癌的危险因素和生物标志物,并对其防治策略进行探索。

1 糖尿病与胰腺癌相互作用的潜在机制

糖尿病既是胰腺癌的危险因素,也是其引起的继发性疾病之一,两者之间关联机制是复杂的,包括高血糖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、慢性炎症等。

高血糖是直接刺激胰腺癌发生的因素之一。高血糖异常活化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,还可能通过激活 O-GlcN 酰化和核苷酸缺失增加基因组的不稳定性,导致鼠类肉瘤病毒癌基因突变^[4]。有趣的是,在依赖鼠类肉瘤病毒癌基因的胰腺癌小鼠模型中抑制 mTOR 可以减少肿瘤的发生。高血糖与自由基的形成增加有关,并可能导致晚期糖基化终末产物形成,刺激胰腺癌易感模型小鼠向侵袭性胰腺癌发展^[5]。此外,高血糖不仅降低抗氧化酶的活性,还会产生大量的活性氧(ROS),促进有丝分裂,刺激胰腺癌细胞的增殖,增加肿瘤干细胞特性^[6]。

高胰岛素血症、胰岛素抵抗与胰腺癌发生互为因果。Toledo 等^[7]研究表明,胰岛素抵抗的存在独立地提高了胰腺癌死亡率,即使在没有糖尿病和高血糖的人中。胰岛素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)与酪氨酸激酶类癌基因高度同源,在大多数癌细胞中高表达^[8]。胰岛素、IGF-1 与受体结合后,激活包括癌基因/蛋白激酶/单磷酸腺苷蛋白活化激酶(AMPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B/mTOR 在内的重要细胞信号通路^[9]。IGF-1 信号通路活化导致胰腺癌细胞增殖、侵袭和血管生成介质的表达增加,抑制凋亡,从而诱发胰腺恶性肿瘤^[8]。胰腺癌患者中 mTOR 复合物 1(mTORC1)过度激活,进一步介导异常脂肪生成,增加胰岛素抵抗。同时触发 S6K 依赖的负反馈回路,活化的 S6K 抑制胰岛素受体激酶底物 1,下调胰岛素受体下游转导信号、干扰 PI3K/蛋白激酶 B 通路,葡萄糖转运子和糖原合成酶的活性被扰乱,胰岛素敏感性下降^[9]。不少胰腺癌细胞增殖极快,早期即出现浸润转移,破坏胰岛 β 细胞,使胰岛素分泌减少并产生胰岛素抵抗,从而诱发高血糖。

炎症反应是 T2DM 与胰腺癌之间的一座桥梁。炎症细胞因子、ROS 和炎症通路介质,如环氧合酶-2 和核因子- κ B(NF- κ B)、信号转导和转录激活因子 3

通路的信号转导密切相关。而转录激活因子 3 和 NF- κ B 信号通路已被证实能抑制细胞凋亡,促进细胞周期发展^[10]。炎症反应时,免疫细胞在微环境中释放大细胞因子和生长因子,促进 ROS 累积,导致 DNA 损伤、突变,促进胰腺癌的发生和进展^[11]。T2DM 患者的胰腺组织周围大量脂肪细胞和炎症细胞浸润,葡萄糖和脂肪摄入可能通过增加氧化应激和激活 NF- κ B 等转录因子加速炎症反应,导致基因突变及致癌作用的发生。同时,癌症释放的介质干扰胰岛素的分泌或胰岛素的作用,是一种副肿瘤效应^[12]。

2 糖尿病相关性胰腺癌的早期诊断

新发糖尿病可能是胰腺癌的早期征象,既往控制良好的 T2DM 患者血糖突然升高也可能是胰腺癌的征兆。新发糖尿病患者 3 年内被诊断为胰腺癌的概率比一般人高 6~8 倍,研究表明,50 岁以上新发糖尿病人群患胰腺癌的风险为 0.8%~1.0%^[3]。

但在所有新发糖尿病患者中进行胰腺癌普筛不仅投入费用和产出效益的比值低且难以实现。近年来,很多学者提出了不同策略以对 T2DM 患者群体进行分层,为进一步筛查提供参考。一项前瞻性队列研究采用胰腺癌新发糖尿病评分将年龄>50 岁的受试者区分成高、中、低风险组,该评分模型有助于临床早期筛查胰腺癌^[13]。同时,体重减轻和血糖水平在短期内迅速升高的老年患者是胰腺癌早期筛查的目标人群^[12-13]。其他在 T2DM 中筛选胰腺癌的指标包括:体重指数、发病年龄、乙型肝炎病毒、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶、肌酐、载脂蛋白 A1 和白细胞^[14]。研究者也试图寻找胰腺癌相关 T2DM 的早期生物标志物。新诊糖尿病患者联合检测癌细胞分泌的糖类抗原 CA19-9 可作为一种经济有效的方法,尤其是血胆红素水平升高的患者,可用于筛查影像学上无法发现的微小胰腺癌病灶^[15]。目前仍缺少大样本前瞻性研究探索 T2DM 人群中胰腺癌的早期筛查生物标志物。

3 降糖治疗对胰腺癌的影响

许多降糖药物可直接作用于 T2DM 和胰腺癌发生的关键环节,对胰腺癌的进展和结局产生影响。研究已经证实了降糖药,如二甲双胍、胰岛素及其类似物与胰腺癌的发生发展紧密联系,对心、肾等脏器有益的肠促胰岛素类药物和钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂,近几年也被越来越多的人关注。

一些研究探讨了胰岛素治疗与胰腺癌发生风险的相关性^[16-19]。Bosetti 等^[16]分析了 15 项病例对照研究,包括 8 305 例胰岛素暴露病例和 13 987 例对照,短期内使用胰岛素与较高的胰腺癌风险独立相关($OR=5.6$, 95% CI : 3.75~8.35, <5 年),而长期使用胰岛素与胰腺癌风险无关($OR=0.95$, 95% CI : 0.53~1.70, ≥ 15 年)。由于横向研究,并不明确其因果关系;短期使用胰岛素患者的胰腺癌发生率增加可能提示反向因果关系,即胰腺癌患者短期使用胰岛素可能性增加。另一项回顾性分析纳入 2009—2012 年新诊断的糖尿病患者 1 005 409 例和年龄、性别匹配的 4 021 636 例对照人群,数据显示胰岛素暴露与非暴露的人群相比,胰腺癌的风险显著增加($HR=2.86$, 95% CI : 1.43~5.74),然而该研究中所有新诊断的糖尿病组中只有 1% 的受试者暴露于胰岛素,也仅有 8 例患者出现胰腺癌^[17]。皮下注射胰岛素可能诱导全身胰岛素水平高于内源性胰岛素分泌水平,胰岛素治疗可能通过胰岛素与 IGF-1 受体的过度结合来放大高胰岛素血症与恶性肿瘤风险之间的可能关系^[18]。Wang 等^[19]发现胰岛素通过激活细胞外调节蛋白激酶、PI3K 和提高基质金属蛋白酶 2 表达来促进胰腺癌细胞增殖、侵袭和转移能力。临床上胰岛素治疗对于胰岛素分泌绝对不足的患者是不可或缺的。作为临床医生,应该意识到胰腺癌发生风险,在胰岛 β 细胞功能障碍且长期胰岛素治疗的患者中注意进行胰腺癌早期筛查。目前仍缺乏更多大样本量的随机对照研究及更长随访周期的临床试验明确胰岛素是否增加胰腺癌风险。在进一步研究中,需要更多的证据来证明使用胰岛素治疗患者的胰腺癌风险。

二甲双胍是治疗 T2DM 的一线用药,可降低 T2DM 患者罹患胰腺癌的风险。Bosetti 等^[16]研究表明,长期口服二甲双胍的 T2DM 患者的胰腺癌风险更低($OR=0.31$, 95% CI : 0.14~0.69, ≥ 15 年)。2018 年基于韩国全国人口的研究发现,二甲双胍是降低胰腺癌发生率的独立因素($HR=0.86$, 95% CI : 0.77~0.96)^[17]。二甲双胍降低胰腺癌风险的机制可能是通过激活肝激酶 B1/AMPK 通路,促进细胞能量生成、抑制肝糖原异生,抑制肿瘤细胞增殖^[4]。肝激酶 B1 作为一种抑癌基因,可激活 AMPK (mTORC1 抑制剂),干扰胰岛素/IGF-1 受体和 G 蛋白耦联受体之间的相互作用,从而调节蛋白合成与

复制。二甲双胍可能通过抑制 mTOR 途径减少肿瘤干细胞标志物 CD44、CD133、乙醛脱氢酶 1 型、上皮黏附分子等^[4]。以上大样本量的队列研究及动物模型实验证实二甲双胍可以降低发生胰腺癌的风险,二甲双胍有望成为胰腺癌治疗的一部分。

肠促胰岛素药物包括胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 (GLP1RA) 和二肽基肽酶-4 抑制剂的应用日益广泛。Monami 等^[20]分析 113 项临床试验,其中 15 项研究报告了胰腺癌事件,GLP1RA 与胰腺癌未见相关性($OR=0.94$, 95% CI : 0.52~1.70, $P=0.84$)。在二肽基肽酶-4 抑制剂治疗组患者中也得到了类似的结果($OR=0.93$, 95% CI : 0.51~1.69, $P=0.80$)^[18]。一项入选 12 项临床试验的系统评价纳入 71 942 例 T2DM 患者,其中 118 例患者报告胰腺癌事件,结果证实肠促胰岛素药物治疗组不增加胰腺癌风险;有趣的是,在治疗和随访 ≥ 104 周的患者中,肠促胰岛素药物治疗组的胰腺癌风险似乎更低^[21]。目前没有观察到肠促胰岛素药物增加胰腺癌风险的明确证据,至于 GLP1RA 对胰腺癌是否受益,还需更多研究证实。

SGLT2 抑制剂作为新型口服降糖药物,通过减少葡萄糖的重吸收和增加尿糖的排泄来帮助维持血糖水平。除了显著的心血管益处外,其他非心血管益处和 SGLT2 抑制剂的安全性也被越来越多的人关注。Tang 等^[22]开展的系统评价,共纳入 44 912 例 T2DM 患者的 35 个试验,中位随访期为 52 周,其中 18 个临床试验报告了胰腺癌病例,共 40 例;SGLT2 抑制剂与胰腺癌发生未见显著相关性($OR=1.34$, 95% CI : 0.71~2.54)。

尽管很多研究已经关注到 GLP1RAs 和 SGLT2 抑制剂对胰腺肿瘤的影响,但因胰腺癌发病率低,且糖尿病及降糖治疗对器官组织的影响日积月累,需要更多大样本量的人群研究及更长随访周期的临床试验进一步明确。

糖尿病既是胰腺癌的危险因素,也可能是副肿瘤综合征表现之一。在新发糖尿病患者中联合危险因素和生物标志物进行筛选,可能是现阶段提高胰腺癌早期诊断率的重要方式。胰腺癌与糖尿病的互促机制复杂,降糖药物也可能在其中起作用。二甲双胍抗肿瘤作用被认可,而胰岛素治疗与糖尿病患者胰腺癌的风险进一步增加相关;近几年 GLP1RAs、SGLT2 抑制剂应用越来越广泛,与胰腺癌

的发病风险也渐渐被关注,相关性还需更大样本量、更长随访时间的随机对照证实。目前,二甲双胍可以作为一种治疗方法来防止恶性病变的发展,并有望成为一种抗癌剂。T2DM 的相关研究有望成为降低胰腺癌发病率、死亡率,改善患者预后的重要途径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10242) : 2008-2020. DOI: 10. 1016/S0140-6736(20)30974-0.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (1) : 7-33. DOI: 10. 3322/caac. 21654.
- [3] Gallo M, Adinolfi V, Morviducci L, et al. Early prediction of pancreatic cancer from new-onset diabetes; an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper [J]. *ESMO Open*, 2021, 6 (3) : 100155. DOI: 10. 1016/j. esmoop. 2021. 100155.
- [4] Soliman GA, Shukla SK, Eteko A, et al. The synergistic effect of an ATP-competitive inhibitor of mTOR and metformin on pancreatic tumor growth [J]. *Curr Dev Nutr*, 2020, 4 (9) : nzaa131. DOI: 10. 1093/cdn/nzaa131.
- [5] Menini S, Iacobini C, de Latouliere L, et al. The advanced glycation end-product N-carboxymethyllysine promotes progression of pancreatic cancer; implications for diabetes-associated risk and its prevention [J]. *J Pathol*, 2018, 245 (2) : 197-208. DOI: 10. 1002/path. 5072.
- [6] 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 : 1-10. DOI: 10. 1155/2018/6917206.
- [7] Toledo F, Chari S, Yadav D. Understanding the contribution of insulin resistance to the risk of pancreatic cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116 (4) : 669-670. DOI: 10. 14309/ajg. 000000000001104.
- [8] Leroith D, Holly JMP, Forbes BE. Insulin-like growth factors; ligands, binding proteins, and receptors [J]. *Mol Metab*, 2021, 52 : 101245. DOI: 10. 1016/j. molmet. 2021. 101245.
- [9] Hua H, Kong Q, Zhang H, et al. Targeting mTOR for cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12 (1) : 71. DOI: 10. 1186/s13045-019- 0754-1.
- [10] Paternoster S, Falasca M. The intricate relationship between diabetes, obesity and pancreatic cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873 (1) : 188326. DOI: 10. 1016/j. bbcan. 2019. 188326.
- [11] Quoc Lam B, Shrivastava SK, Shrivastava A, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on pancreatic cancer; molecular mechanisms and clinical perspectives [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (14) : 7706-7716. DOI: 10. 1111/jcmm. 15413.
- [12] Desai V, Patel K, Sheth R, et al. Pancreatic fat infiltration is associated with a higher risk of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Visc Med*, 2020, 36 (3) : 220-226. DOI: 10. 1159/000507457.
- [13] Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (3) : 730-739. e3. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2018. 05. 023.
- [14] Dong X, Lou YB, Mu YC, et al. Predictive factors for differentiating pancreatic cancer-associated diabetes mellitus from common type 2 diabetes mellitus for the early detection of pancreatic cancer [J]. *Digestion*, 2018, 98 (4) : 209-216. DOI: 10. 1159/000489169.
- [15] Choe JW, Kim HJ, Kim JS, et al. Usefulness of CA19-9 for pancreatic cancer screening in patients with new-onset diabetes [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17 (3) : 263-268. DOI: 10. 1016/j. hbpd. 2018. 04. 001.
- [16] Bosetti C, Rosato V, Li D, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk; an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (10) : 2065-2072. DOI: 10. 1093/annonc/mdl276.
- [17] Lee DY, Yu JH, Park S, et al. The influence of diabetes and antidiabetic medications on the risk of pancreatic cancer; a nationwide population-based study in Korea [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 9719. DOI: 10. 1038/s41598-018-27965-2.
- [18] Lin CM, Huang HL, Chu FY, et al. Association between gastroenterological malignancy and diabetes mellitus and anti-diabetic therapy; a nationwide, population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (5) : e0125421. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0125421.
- [19] Wang G, Yin L, Peng Y, et al. Insulin promotes invasion and migration of KRASG12D mutant HPNE cells by upregulating MMP-2 gelatinolytic activity via ERK- and PI3K-dependent signalling [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52 (3) : e12575. DOI: 10. 1111/cpr. 12575.
- [20] Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis) : data from randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19 (9) : 1233-1241. DOI: 10. 1111/dom. 12926.
- [21] 田勃, 刘烨, 路然, 等. 2 型糖尿病患者中肠促胰素药物与胰腺癌风险: 随机对照试验的 Meta 分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9 (12) : 751-757. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2017. 12. 005.
- [22] Tang H, Yang K, Li X, et al. Pancreatic safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus; a systematic review and meta-analysis [J]. *Pharmacoevidenc Drug Saf*, 2020, 29 (2) : 161-172. DOI: 10. 1002/pds. 4943.

(收稿日期: 2021-06-09)