

糖尿病与结直肠癌患者预后相关研究进展

张西园

(天津黄河医院肿瘤内科,天津 300110)

摘要:目前国内外大量研究证实糖尿病是诱发结直肠癌的独立危险因素,其机制与高血糖、高胰岛素血症、胰岛素样生长因子、胰岛素抵抗等密切相关。为延长合并糖尿病的结直肠癌患者的生存期,改善患者的生存质量,关于糖尿病与结直肠癌预后的研究越来越多。本文就糖尿病与结直肠癌预后相关性的研究进展做一综述。

关键词:糖尿病;结直肠癌;预后

中图分类号:R587.1;R735.37

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.01.020

文章编号:1006-1959(2018)01-0055-03

Research Progress in the Relationship between Diabetes and the Prognosis of Colorectal Cancer

ZHANG Xi-yuan

(Department of Oncology, the Yellow River Hospital of Tianjin, Tianjin 300110, China)

Abstract: At present, a large number of domestic and foreign studies have confirmed that diabetes was an independent risk factor for inducing colorectal cancer, and the mechanism is closely related to hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin-like growth factor, insulin resistance. To prolong colorectal cancer patients' survival and improve the patient's quality of life, more and more research focus on diabetes and the prognosis of rectal cancer. This article makes a summary on the research progress of diabetes and colorectal cancer prognosis.

Key words: Diabetes; Colorectal cancer; Prognosis

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由胰岛素分泌缺陷/胰岛素功能受损导致的代谢性疾病,以血糖异常升高为主要表现,目前已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题之一。据国际糖尿病联盟统计数据,2015年全球约有4.15亿糖尿病患者,预计2040年可达6.42亿。结直肠癌是结肠癌与直肠癌的统称,是消化系统常见恶性肿瘤之一,以往在欧美、大洋洲国家居多,亚非少见,其原因与饮食、活动、遗传等因素密切相关。近年来我国结直肠癌的发病率呈逐年增加趋势,其原因也与近年来我国人民的生活、饮食及作息习惯的改变有关^[1]。由于糖尿病与结直肠癌具有相似的发生背景,即高热量、高脂肪饮食、超重、久坐不动等,因此临床常见糖尿病与结直肠癌合并存在,这两种疾病之间可相互影响、相互促进,导致病情进展^[2]。目前已知结直肠癌患者的预后可受到多种因素的影响,其中糖尿病是否与结直肠癌患者的预后有关目前尚不清楚,临床研究也存在差异性。本文即就糖尿病和结直肠癌预后的相关性研究进展做一综述。

1 糖尿病对结直肠癌预后的影响

1.1 糖尿病对结直肠癌患者死亡率的影响 大量研究表明,合并糖尿病的结直肠癌患者与未合并糖尿

病的患者相比,全因死亡率显著升高。Stein等^[3]对纳入Embase系统与Medline系统的关于糖尿病与结直肠癌的相关文章做荟萃分析后显示,合并糖尿病可使结直肠癌患者的病死率明显增加。Dehal等^[4]的研究显示,结直肠癌患者合并糖尿病后具有较高风险的病死率(RR=1.53)。Ramjeesingh等^[5]通过对1304例结直肠癌资料进行分析结果得出,糖尿病病史与结直肠癌患者的死亡率显著相关($P=0.025$)。Mik等^[6]对1744例结直肠癌手术患者进行分析得出,合并糖尿病的结直肠癌患者术后1y病死率相对于未合并糖尿病的结直肠癌患者显著升高。上述研究表明,合并糖尿病可使结直肠癌患者的全因死亡率显著提高,即合并糖尿病不利于结直肠癌患者的预后。但也存在部分研究表明,合并糖尿病与否并不会引起结直肠癌患者死亡率的显著变化。如Hong等^[7]的研究显示,结直肠癌患者的血糖水平与患者的短期死亡率无显著相关性($P=0.643$)。

1.2 糖尿病对结直肠癌患者生存期的影响 研究表明,与未合并糖尿病的结直肠癌相比,合并糖尿病的结直肠癌患者总生存期显著缩短。李子英等^[8]研究显示,合并糖尿病的结直肠癌患者的5年生存率显著低于未合并糖尿病的患者。田述梅^[9]通过回顾性分析54例合并2型糖尿病的晚期结直肠癌患者以及按照1:2比例选取的未合并2型糖尿病的108例

作者简介:张西园(1971.12-),女,天津人,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤内科

结直肠癌患者的资料得出,前者的中位无进展生存期为 4.8 y,后者为 5.1 y,二者间无统计学差异,但合并糖尿病的结直肠癌患者的中位总生存时间为 9.8 y,相对于未合并糖尿病的结直肠癌患者(12.6 y)显著缩短。此外,有研究显示,糖尿病是影响结直肠癌患者肿瘤特异性生存期的高危因素,但糖尿病对不同部位肿瘤患者的肿瘤特异性生存期的影响存在差异^[10]。但也有研究认为,在探讨糖尿病对结直肠癌患者预后的影响时,临床往往忽视了其他可引起死亡风险的因素,如心血管疾病^[11]。

1.3 糖尿病对结直肠癌患者其他不良预后的影响
糖尿病对结直肠癌患者预后的影响还表现在肿瘤分期、转移等方面。吴苏冬等^[12]通过分析 286 例结直肠癌患者的临床资料得出,合并有 2 型糖尿病的患者占 8.04%,合并糖尿病后淋巴结及组织器官转移率达 69.6%,相比未合并糖尿病组患者(42.2%)显著升高。刘蕊等^[13]回顾性分析经病理确诊的 3202 例结直肠癌患者的资料,其中合并糖尿病的结直肠癌患者有 376 例,未合并糖尿病的结直肠癌患者 2826 例,通过对比两组患者的临床病理特征得出,合并糖尿病的患者同时性多原发结直肠癌占比为 3.5%,与未合并糖尿病组(1.6%)相比显著增加,糖尿病患者的 Dukes 分期 C 期和 D 期占比显著高于非糖尿病患者(52.6% vs 45.6%),且糖尿病合并结直肠癌患者淋巴结与远处器官转移率显著高于未合并糖尿病的结直肠癌患者。但也有研究表明,合并糖尿病与否与结直肠癌患者的预后无明显相关性,糖尿病对结直肠癌进展及转归的影响尚有待进一步研究^[14]。

2 糖尿病影响结直肠癌预后的机制

糖尿病对结直肠癌患者预后的影响机制目前尚未明确,考虑到可能与以下因素有关。

2.1 糖尿病患者高血糖状态利于肿瘤生长 肿瘤细胞的糖代谢主要是有氧糖酵解,能量来源是葡萄糖。由于肿瘤细胞对于葡萄糖的亲合力高,因此合并糖尿病的结直肠癌患者体内的高血糖状态可为癌细胞的增殖提供营养来源,并促进患者病情的进展。有研究显示,高血糖是导致肿瘤恶化的重要危险因素,高血糖状态下可使合并糖尿病的结直肠癌患者的疾病进展风险显著增加,并能增加病死率^[15]。此外,2 型糖尿病的主要病理生理改变是胰岛素抵抗、高胰岛素血症,高胰岛素血症可直接刺激癌细胞的增殖,使肿瘤细胞迁移能力增强,导致病情迅速进展。

2.2 糖尿病可使其他疾病的发生风险显著增加 糖

尿病患者与非糖尿病人群相比,具有更高的罹患心脑血管疾病的风险。有研究显示,合并糖尿病的结直肠癌患者死于心脑血管疾病的占比达 18%,而无糖尿病病史的患者则为 12%。

2.3 糖尿病患者本身存在免疫系统异常及微血管病变 正常宿主抗肿瘤免疫主要包括细胞免疫、体液免疫与细胞因子免疫,其中 T 淋巴细胞在由细胞介导的抗肿瘤免疫中起到了重要作用。根据免疫监视学说,体细胞多会发生自发性突变,某些突变发生后易引起恶变,但同时也伴随细胞异常表面抗原的生成,故对于宿主而言,大多数的恶化细胞是具有充足免疫源性的。大量研究证实^[16],糖尿病患者存在明显的细胞免疫功能紊乱,T 淋巴细胞亚群比例失调。免疫功能下降后可致肿瘤细胞逃脱免疫监视而存活下来,诱导恶性肿瘤的产生及病情进展。

微血管病变属于糖尿病特异性病变,常见的糖尿病微血管并发症有视网膜病变、肾脏病变、心肌病变、神经病变。微血管病变可能涉及到细胞信号转导通路异常,导致细胞因子与生长因子的过度生成。血管内皮生长因子(VEGF)是作用于血管内皮细胞的一类生长因子,在肿瘤的生长与转移过程中,VEGF 水平可出现异常升高。研究表明^[17],糖尿病患者体内的高胰岛素血症状态与 IGF-1 水平升高可使 VEGF 的分泌显著增加,进而刺激肿瘤细胞血管大量生成,导致肿瘤的发生或加快肿瘤病情进展。

3 糖尿病合并结直肠癌的治疗对于改善预后的影响

由于合并糖尿病可使结直肠癌患者的不良预后风险显著增加,因此临床在积极治疗结直肠癌的同时,需加强对糖尿病的治疗,以期改善患者预后。

3.1 西医疗法 西医对于糖尿病合并结直肠癌的治疗主要采取口服降糖药物或注射胰岛素同时联合结直肠癌放疗或手术治疗。研究表明^[18],长期使用外源性胰岛素控制血糖的 2 型糖尿病患者的血液中胰岛素水平可显著升高。高胰岛素血症会促进 IGF-1 水平进一步升高,而 IGF-1 又可诱导 VEGF 表达,进而刺激肿瘤细胞血管生成,促进肿瘤细胞增殖。部分研究发现,使用胰岛素控制血糖的结直肠癌患者的淋巴结转移率、术后病理分期中 III+IV 期的比例以及 Ki-67 阳性率均明显高于非胰岛素组。由此可见,使用外源性胰岛素治疗 2 型糖尿病对结直肠癌患者的预后可能产生负面影响。二甲双胍属于双胍类口服降糖药,是目前用于治疗 2 型糖尿病的一线用药。杨文等^[19]通过回顾性分析 140 例糖尿病合并

结直肠癌患者的临床资料得出,采取二甲双胍治疗的Ⅱ期结直肠癌患者的 10 年生存率显著高于未采取二甲双胍治疗的患者,经多因素 Logistic 回归分析结果显示,使用二甲双胍是影响合并糖尿病的结直肠癌患者生存时间的影响因素(OR=3.297)。孟令华等^[20]对收治的 2 型糖尿病合并结直肠癌患者采取二甲双胍联合替吉奥+奥沙利铂(SOX)治疗后,与普通降糖药联合 SOX 治疗相比,临床总有效率显著提高,淋巴结转移、远处转移发生率以及不良反应发生率显著降低,3 年生存率显著提高。

3.2 中西医结合疗法 在糖尿病与恶性肿瘤的治疗中,近年来中医药发挥了重要作用。曾海等^[21]对收治的 2 型糖尿病合并结直肠癌患者采取胰岛素泵联合中药汤剂治疗后,与单用胰岛素泵治疗相比,总有效率显著提高,并发症发生率显著降低。姜梅^[22]对收治的 2 型糖尿病合并结肠癌患者在胰岛素治疗基础上联合具有健脾活血、清热解毒、益气养阴的中药汤剂治疗后,卡氏评分显著增加,临床总有效率显著提高,与单用胰岛素治疗相比疗效更显著,且并发症发生率有显著降低。可见,在胰岛素治疗基础上联合中药汤剂治疗能有效提高临床治疗效果,改善患者的生活质量,同时提高西药治疗的安全性。

对于结直肠癌患者而言,合并糖尿病与否对患者预后的影响尚未明确,但大量研究表明,合并糖尿病的结直肠癌患者的预后较非糖尿病患者更差,其原因与高血糖状态可促使肿瘤细胞增殖、高胰岛素血症可刺激癌细胞增殖等密切相关。且目前有大量研究证实,二甲双胍在合并糖尿病的结直肠癌患者的治疗中可有效改善患者预后,这也从另一方面证实了糖尿病可能会对结直肠癌患者的预后产生影响,通过加强血糖控制有助于改善合并糖尿病的结直肠癌患者的预后。

参考文献:

- [1]石松荔,曹雅静,吕淑华.青年结直肠癌的临床病理特征和预后影响因素分析[J].医学信息,2015,28(47):111-112.
- [2]王孝彬,孙凯华,李生栋,等.糖尿病合并结直肠癌流行病学及危险因素研究现状[J].医学信息,2015,28(9):354-355.
- [3]Stein KB,Snyder CF,Barone BB,et al.Colorectal cancer outcomes,recurrence,and complications in persons with and without diabetes mellitus:a systematic review and meta-analysis [J].Dig Dis Sci,2010,55(7):1839-1851.
- [4]Dehal AN,Newton CC,Jacobs EJ,et al.Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis:the Cancer Prevention Study - II Nutrition Cohort [J].

Clin Oncol,2012,30(1):53-59.

- [5]Ramjeesingh R,Orr C,Bricks CS,et al.A retrospective study on the role of diabetes and metformin in colorectal cancer disease survival[J].Curr Oncol,2016,23(2):e116-e122.
- [6]Mik M,Dziki L,Trzciński R,et al.Risk factors of 30-day mortality following surgery for colorectal cancer [J].Pol Przegl Chir, 2016,88(1):26-31.
- [7]Hong YJ,Han HS,Jeong Y,et al.Impact of hyperglycemia on survival and infection-related adverse events in patients with metastatic colorectal cancer who were receiving palliative chemotherapy[J].Cancer Res Treat,2014,46(3):288-296.
- [8]李子英,夏忠胜,巫翟,等.合并 2 型糖尿病的结直肠癌患者的临床特点及其意义[J].新医学,2015,46(8):550-554.
- [9]田述梅.2 型糖尿病对晚期结直肠癌患者预后影响的研究[J].成都医学院学报,2014,9(3):346-349.
- [10]Bella F,Minicozzi P,Giacomin A,et al.Impact of diabetes on overall and cancer-specific mortality in colorectal cancer patients [J].J Cancer Res Clin Oncol,2013,139(8):1303-1310.
- [11]Tan C,Mori M,Adachi Y,et al.Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer mortality in Japan:the Japan collaborative cohort study[J].Asian Pac J Cancer Prev,2016,17(10):4681-4688.
- [12]吴苏冬,聂青,杨平,等.2 型糖尿病与结直肠癌关系的回顾性分析[J].中国肿瘤临床与康复,2009,16(2):108-110.
- [13]刘蕊,胡丽玲,李刚,等.2 型糖尿病合并结直肠癌患者的临床病理特征分析[J].中华肿瘤杂志,2014,36(1):74-77.
- [14]高瑞忠,顾晋,杜长征,等.糖尿病与结直肠癌临床病理因素及预后的相关性研究[J].中华外科杂志,2010,48(2):88-92.
- [15]高晓云,马天乐,江石湖.代谢综合征组分与结直肠癌发病关系法的研究进展[J].国际消化病杂志,2015,4(2):92-95.
- [16]朱蕴庆,胡蕴,毛晓明.2 型糖尿病中免疫异常的研究进展 [J].中国糖尿病杂志,2015,23(9):859-861.
- [17]陈月红,杜亮,张春林,等.2 型糖尿病对肿瘤发生风险的研究新进展[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(6):544-547.
- [18]张云峰,郭先科.胰岛素泵及其正确使用[J].临床军医杂志, 2005,33(5):638-639.
- [19]杨文,于晓红,杨志健,等.二甲双胍对糖尿病合并结直肠癌术后患者生存期的影响[J].中华保健医学杂志,2015,17(5):375-377.
- [20]孟令华,常湛,王丽慧,等.二甲双胍对 2 型糖尿病合并结直肠癌患者预后的影响 [J].现代中西医结合杂志,2016,21(33):3706-3708.
- [21]曾海,鲁丹,高鸾,等.中西医结合治疗结肠癌合并 2 型糖尿病临床观察[J].新中医,2013,45(7):125-126.
- [22]姜梅.结肠癌合并 2 型糖尿病中西医结合治疗观察[J].糖尿病新世界,2016,19(14):80-81.

收稿日期:2017-7-17;修回日期:2017-7-20

编辑/王海静