

2 型糖尿病与结直肠癌相关性的分子机制研究进展

滕家安(综述), 杨瑞平(审校)

基金项目: 国家自然科学基金地区基金资助项目(编号:81160107)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院内分泌代谢科干部病区

作者简介: 滕家安(1975-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病并发症和合并症的诊治。E-mail: tengja@139.com

[摘要] 2 型糖尿病与结直肠癌关系密切, 2 型糖尿病患者罹患结直肠癌的发病风险显著增高, 然而目前其机制不是很明确。该文就近年来 2 型糖尿病患者易患结直肠癌的分子机制的研究进展作一综述。

[关键词] 2 型糖尿病; 结直肠癌; 分子机制

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)10-1015-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.10.33

Progress about molecular mechanism of correlation between type 2 diabetes and colorectal cancer TENG Jia-

an, YANG Rui-ping. Department of Cadre Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Type 2 diabetes has been linked with colorectal cancer closely. There is high colorectal tumor risk in type 2 diabetic patients. However, the possible molecular mechanisms of relationship between the two diseases are not clear yet. The progress of molecular mechanisms was reviewed in this paper.

[Key words] Type 2 diabetes(T2DM); Colorectal cancer; Molecular mechanism

流行病学证据显示 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)与结直肠癌关系密切, T2DM 患者罹患结直肠癌等恶性肿瘤的风险是正常人群的 1.5 倍以上^[1]。2010 年, 美国糖尿病学会(ADA)和美国癌症学会(ACS)联合发表的《糖尿病与癌症共识报告》认为糖尿病与癌症之间的确有关联, 二者存在某些共同危险因素^[2]。癌症与糖尿病在传统的研究领域并没有交集, 而二者关联机制的研究已成为这个新领域最为重要的内容。目前认为 T2DM 可以通过多条途径参与结直肠癌等多种恶性肿瘤的发生。笔者复习了近年来的相关文献, 对 T2DM 与结直肠癌相关性分子机制的研究进展作如下综述。

1 胰岛素-胰岛素样生长因子(IGF)轴

T2DM 的主要特征是胰岛素抵抗、高胰岛素血症和高血糖。目前普遍认为胰岛素抵抗在 T2DM 发病中起主要作用, 在 T2DM 发生前 10~20 年就已经存在胰岛素抵抗了, 而且它的存在贯穿于整个糖尿病过程。长期存在的胰岛素抵抗直接或间接导致高胰岛素血症, 到了晚期则出现高血糖症状, T2DM 最

终出现。研究表明无论是最初的胰岛素抵抗还是后来出现的高胰岛素血症及高血糖均与结直肠癌等恶性肿瘤的发生有密切关系。

1.1 胰岛素及其受体的作用 胰岛素是人和动物体内一种主要的合成代谢激素, 参与调节细胞的代谢、生长、增殖、分化, 并调节碳水化合物、氨基酸和脂肪代谢。它刺激葡萄糖和其他营养物质的吸收, 抑制糖异生和脂肪分解, 参与氨基酸转运, 调节细胞基因表达和蛋白合成。T2DM 患者体内长期存在着高胰岛素血症, 研究表明高胰岛素血症本身就是结直肠癌发病的独立危险因素。Ma 等^[3]对总数达 14 916 人的人群进行了前瞻性研究, 检测受试者的血清 C 肽水平, 并进行追踪随访, 结果发现, 血清 C 肽水平最高的五分之一人群比最低的五分之一人群的结直肠癌发生的风险增高, 在纠正了年龄、吸烟、空腹状态、体质指数(BMI)、饮酒、体育运动和阿司匹林使用等因素的影响后, 其相对风险(RR)是 2.7(95% CI=1.2~6.2)。纠正了胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth factor-I, IGF-I)和胰岛素样生长

因子结合蛋白-3 (IGF binding protein-3, IGFBP-3) 的影响后,结果也没有改变。血清 C 肽和胰岛素是从胰岛素原分裂而成的等分子肽类,不被肝脏酶灭活,不受外来胰岛素影响,故通过检测其血中浓度可更好地反映体内胰岛素水平。胰岛素抵抗造成的高胰岛素血症,直接刺激肿瘤细胞的生长和繁殖。有研究观察到胰岛素与胰岛素受体结合后,通过 Wnt 和 mTOR 信号传导通路参与了肠癌细胞的细胞存活和有丝分裂^[4,5],并且这种作用不是通过增强肿瘤细胞对葡萄糖的摄取^[6],从而导致细胞恶变、癌细胞的增殖、侵袭和转移。另一方面,T2DM 体内过高的胰岛素水平直接或通过某些激肽激活磷脂酶 A 释放,促进花生四烯酸进入花生四烯酸级联代谢途径,产生甘油类物质如前列腺素 E2 (PGE2) 和环氧化酶 2 (COX2),促进肿瘤生长^[7]。高胰岛素血症还可以刺激 IGF- I 的增高,通过 IGF- I 途径导致肿瘤发生。

1.2 IGF- I 及其受体的作用 IGFs 家族由两种多肽 (IGF- I 和 IGF- II)、三种受体 (IGF- I R、IGF- II R 和胰岛素受体 IR) 及多种胰岛素结合蛋白 (IGFBPs) 所构成。目前认为在 IGFs 家族中,IGF- I 在肿瘤的生物行为中是发挥重要影响的信号分子,其生理作用包括:(1) 促有丝分裂作用和诱导细胞分化。通过自分泌、旁分泌或内分泌方式,由 IGF- I 受体或胰岛素受体介导,调节细胞生长、分化、凋亡和转化作用。若 IGF- I 水平增高,将导致细胞过度分裂增殖,进而大大增加肿瘤发生的几率,并减少肿瘤细胞的凋亡。(2) 胰岛素样作用。IGF- I 也具有降血糖作用,在人类降血糖作用仅为胰岛素的十分之一。循环中的 IGF- I 的运载和储存方式主要通过 IGFBP 结合。目前已发现来源于不同组织的 6 种 IGFBP,其中 IGFBP-3 结合 90% 的 IGF- I。IGFBP 与 IGF- I 结合后,通过阻断 IGF- I 与其受体结合而抑制 IGF- I 的促有丝分裂作用,对某些生理机能起调控作用^[8]。已有实验发现大部分 T2DM 人群的 IGF- I 水平较正常人高,而 IGFBP 较正常人低。也有研究发现,即便血清 IGF- I 正常,如果 IGFBP-3 水平下降,造成游离 IGF- I 增加,也会促进肿瘤细胞的生长和繁殖^[9]。过高的血清 IGF- I 水平与其受体结合后,引起受体的 α -亚基和 β -亚基的别构作用,激活受体的酪氨酸激酶活性,引起胞内区多个酪氨酸的自我磷酸化。第 150 位的 p-Tyr 与胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 结合,导致 IRS-1 磷酸化。IRS-1 被认为是 IR 和 IGF-IR

胞内信号转导的停泊蛋白,含有 src 同源结构域 2 (src homology 2, SH2) 区蛋白的识别位点,可以结合多个带有 SH2 的蛋白。IRS-1 的多个磷酸化位点磷酸化后,至少能结合两类含 SH2 的蛋白:磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 的调节亚单位 P85 和生长因子结合蛋白 2 (Grb2),并由此启动两条信号传递途径即 PI3K 信号传导通路和 Ras-Raf-MAPK 信号传导通路,后者也称作细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路。这两条通路启动后继而引发细胞内信号级联反应^[10],对生物体内的细胞代谢、细胞周期调控、细胞生长凋亡等多种生物学过程产生影响。如果上述各种调控过程失衡,将促使细胞增殖失控和抑制凋亡。

1.3 高血糖症 长期的胰岛素抵抗,体内胰岛 β 细胞高负荷分泌胰岛素,导致胰岛 β 细胞凋亡,到后期不能分泌足够的胰岛素,体内出现高血糖状态。血糖作为一个重要介质介导了糖尿病与癌症相互作用的复杂过程。对于高血糖在恶性肿瘤发病中的作用,目前意见不一致。Jee 等^[11]对韩国人群进行的前瞻性研究表明,空腹血糖升高或者糖尿病状态是胰腺癌、肝癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤发病和死亡的危险因素。He 等^[12]的研究也表明糖尿病高血糖是非洲裔、拉丁裔、日本裔和欧洲裔美国人等多种族裔人群结直肠癌的危险因素,而且使用降糖药物进行治疗后,恶性肿瘤风险明显减少^[13]。对于高血糖与肿瘤的发病机制目前认为癌症依赖糖酵解获得能量,需要机体提供大量葡萄糖,称之为“嗜血糖”现象。这个也即是“Warburg 假说”和癌症能量学说。这就是 18F-脱氧葡萄糖 PET 检测组织葡萄糖摄取率增高显影的基础。但也有人认为“Warburg 假说”提出了质疑,一项在瑞典全国范围内的人群前瞻性研究表明,升高的糖化血红蛋白 (HbA1c) 与恶性肿瘤风险增高没有关系^[14]。另外研究发现在 1 型糖尿病中肿瘤的生长是减缓的^[15],据此提出高血糖并不会促进肿瘤的生长,至少在胰岛素缺乏的状态下。因此高血糖促进肿瘤增殖的说法值得进一步考量。但是癌症存在异质性,我们不能排除肿瘤细胞在高血糖环境中更有利于生长的可能性,但胰岛素受体的激活在决定肿瘤的生长方面可能是一个重要的变量。

2 胰高血糖素样多肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)

GLP-1 是由小肠内 L 细胞分泌的肠道促胰岛素素,GLP-1 与其特异性受体 GLP-1 受体 (GLP-1R) 结

合后可激活腺苷酸环化酶,生成环磷酸腺苷(cAMP),并激活蛋白激酶 A 及鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF) 信号途径。另外 GLP-1 还可通过不同的方式激活钙调蛋白通路及丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇 3 激酶通路,产生多种生理效应。研究还表明 GLP-1 参与 Wnt 信号传导通道,调节癌基因 c-Myc 的表达和细胞周期蛋白 D1 的合成。目前已证实,肠促胰岛素以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,并减少胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素(glucagon),从而降低血糖。T2DM 患者的“肠促胰岛素效应”受损,主要表现为进餐后 GLP-1 浓度升高幅度较正常人有所减小,但其促进胰岛素分泌以及降血糖的作用并无明显受损。GLP-1 分泌减少后引起 Wnt 通道代偿性激活,导致 c-Myc 等原癌基因的表达增加,促进肠上皮细胞分化增殖,凋亡减少,致使结直肠癌发生^[16]。体外研究发现,使用 GLP-1 受体激动剂培养大鼠 CT26 结肠癌细胞,结果发现肿瘤细胞受到抑制,细胞凋亡增加。据此认为 GLP-1 缺乏可能是 T2DM 发生结直肠癌的原因之一,而临床中使用的 GLP-1 受体激动剂药物的使用可能使 T2DM 患者从恶性肿瘤的减少中获益^[17]。

3 炎症因子

研究表明炎症反应与恶性肿瘤发生关系密切,在肿瘤发展的不同阶段包括肿瘤发生、发展、肿瘤转换、侵袭和转移中,炎症反应起着重要作用^[18]。一些环境因素如大气污染、吸烟或者感染因素如病毒感染的致癌作用均是通过激活了人体内的慢性炎症过程来实现^[19]。近年来有学者^[20]提出了 T2DM 发病的全新观念即糖尿病炎症学说,该学说认为糖尿病是一种自然免疫和低度炎症性疾病,炎症在 T2DM 的发病机制中起媒介作用。体内长期存在的慢性炎症过程导致胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗是 T2DM 发生的关键因素。胰岛素抵抗主要在肝脏、骨骼肌和脂肪组织发生,其中脂肪组织在胰岛素抵抗的形成过程中起重要作用。脂肪组织是一个有活性的内分泌器官,可以产生游离脂肪酸(FFA)、白介素 6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白(MCP)、纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)、脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等。另外,糖尿病患者高血糖状态下,也会激活体内释放众多的炎症因子如 TNF- α 、PAI-1、FFA、C 反应蛋白等。这些炎症因子无论何种来源,在调节细胞恶性转化和(或)癌症进展中都起重要作用^[21],例如 FFA 通过 PAI-1 和 SMAD4 增强结直肠癌和乳腺癌细胞的迁移能力,使肿瘤细胞更加

有侵袭性^[22]。IL-6 和 TNF- α 等炎症因子则对肿瘤细胞的生长和繁殖产生直接的影响。流行病学研究发现使用一些非甾体类药物例如 COX2 抑制剂进行治疗可以减少结肠癌等肿瘤的发生,并可以降低这些肿瘤的致死率^[23,24]。反证了慢性炎症反应在结直肠癌等恶性肿瘤中的作用。

4 免疫系统的作用

正常宿主抗肿瘤免疫包括细胞免疫、体液免疫和细胞因子三大类。在细胞介导的抗肿瘤免疫中,T 淋巴细胞作用极为重要。在正常情况下,T 细胞可以促进或者抑制肿瘤生长两种作用,这个取决于它们的效应功能^[25]。研究证明,T2DM 患者存在细胞免疫调节功能紊乱,T 淋巴细胞亚群比例失调,免疫监视作用减弱,即使转化细胞的免疫源性非常高也仍能逃逸宿主的免疫监视而继续存活、增生而诱发恶性肿瘤。

5 结语

T2DM 与结直肠癌之间存在相关性已被越来越多的学者所接受,但对于其分子机制却仍存有诸多争议。目前认为在上述几个机制中,胰岛素-IGF 轴被认为发挥着非常重要的作用。但是其分子机制尚未明确,仍待进一步研究加以证实。

参考文献

- 1 Ogunleye AA, Ogston SA, Morris AD, et al. A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes[J]. Br J Cancer, 2009, 101(7): 1199 - 1201.
- 2 Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(4): 207 - 221.
- 3 Ma J, Giovannucci E, Pollak M, et al. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(7): 546 - 553.
- 4 Sun J, Jin T. Both Wnt and mTOR signaling pathways are involved in insulin-stimulated proto-oncogene expression in intestinal cells[J]. Cell Signal, 2008, 20(1): 219 - 229.
- 5 Yi F, Sun J, Lim GE, et al. Cross talk between the insulin and Wnt signaling pathways: evidence from intestinal endocrine L cells[J]. Endocrinology, 2008, 149(5): 2341 - 2351.
- 6 Pechlivanis S, Pardini B, Bermejo JL, et al. Insulin pathway related genes and risk of colorectal cancer: INSR promoter polymorphism shows a protective effect[J]. Endocr Relat Cancer, 2007, 14(3): 733 - 740.
- 7 Djioguo S, Nwabo Kamdje AH, Vecchio L, et al. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs[J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20(1): R1 - R17.
- 8 Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2009, 16(4): 1103 - 1123.
- 9 Clemmons DR. Modifying IGF1 activity: an approach to treat endo-

- crine disorders, atherosclerosis and cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(10):821-833.
- 10 Goetsch L, Gonzalez A, Leger O, et al. A recombinant humanized anti-insulin-like growth factor receptor type I antibody (h7C10) enhances the antitumor activity of vinorelbine and anti-epidermal growth factor receptor therapy against human cancer xenografts[J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(2):316-328.
- 11 Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women[J]. *JAMA*, 2005, 293(2):194-202.
- 12 He J, Stram DO, Kolonel LN, et al. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(1):120-126.
- 13 Andersson C, Vaag A, Selmer C, et al. Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(3):e000433.
- 14 Miao Jonasson J, Cederholm J, Eliasson B, et al. HbA1C and cancer risk in patients with type 2 diabetes—a nationwide population-based prospective cohort study in Sweden[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e38784.
- 15 Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells[J]. *Science*, 2009, 325(5947):1555-1559.
- 16 Jin T. Why diabetes patients are more prone to the development of colon cancer? [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 71(2):241-244.
- 17 Koehler JA, Kain T, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor activation inhibits growth and augments apoptosis in murine C126 colon cancer cells[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(9):3362-3372.
- 18 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140(6):883-899.
- 19 Takahashi H, Ogata H, Nishigaki R, et al. Obacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKKbeta- and JNK1-dependent inflammation[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(1):89-97.
- 20 Garcia C, Fève B, Ferré P, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications[J]. *Diabetes Metab*, 2010, 36(5):327-338.
- 21 Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5):1175-1183.
- 22 Byon CH, Hardy RW, Ren C, et al. Free fatty acids enhance breast cancer cell migration through plasminogen activator inhibitor-1 and SMAD4[J]. *Lab Invest*, 2009, 89(11):1221-1228.
- 23 Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies[J]. *Lancet*, 2007, 369(9573):1603-1613.
- 24 Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(21):2131-2142.
- 25 DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, et al. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing pro-tumor properties of macrophages[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(2):91-102.
- [收稿日期 2013-04-07][本文编辑 谭毅 潘洪平]

新进展综述

围手术期中低体温对凝血功能影响的研究进展

黄宇(综述), 尹东(审校)

基金项目: 广西卫生厅科研课题(编号: Z2013363)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学(黄宇); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院骨科(尹东)

作者简介: 黄宇(1980-), 男, 在读研究生, 研究方向: 骨科疾病诊治。E-mail: blackmanky@163.com

通讯作者: 尹东(1966-), 男, 医学博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 关节、创伤研究。E-mail: tangin2002@163.com

【摘要】 围手术期中低体温对凝血功能的影响导致术中、术后的失血量增多, 围手术期出现低体温的影响因素主要包括手术室室温、麻醉等因素。该文就围手术期发生低体温的原因、机制及其对凝血功能的影响及预防作一综述。

【关键词】 低体温; 围手术期; 出血; 凝血功能

【中图分类号】 R 68 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2013)10-1018-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.10.34

Research progress on effect of perioperative hypothermia on coagulation function HUANG Yu, YIN Dong.
Guangxi Medical University, Nanning 530021, China