

· 综 述 ·

2型糖尿病与肺癌的相关性

刘海婷, 吴利平, 王晓明, 张 华*

(第四军医大学第一附属医院老年病科, 西安 710032)

【摘 要】研究表明2型糖尿病可能增加肺癌发生的风险, 但其尚缺乏有力的相关机制研究。本文从2型糖尿病和肺癌间的流行病学特点、2型糖尿病患者的肺癌发病率升高、高血糖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子、炎症细胞因子、激素调节功能紊乱、免疫系统功能降低、微量元素及降糖药物等方面综述二者可能的相关性, 但2型糖尿病加重肺癌的机制仍需要大量研究证明。

【关键词】糖尿病, 2型; 肺肿瘤; 相关性

【中图分类号】 R587.1; R734

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.145

Correlation of type 2 diabetes mellitus with lung cancer

LIU Hai-Ting, WU Li-Ping, WANG Xiao-Ming, ZHANG Hua*

(Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Some researches have shown that type 2 diabetes mellitus may increase the risk of lung cancer. However, it is still lack of effective evidence on the underlying mechanism. This article reviewed that their epidemiological characteristics, hyperglycemia, insulin resistance and hyperinsulinemia, insulin and insulin-like growth factor, vascular endothelial growth factor, inflammatory cytokines, disorder of hormones regulating function, reduced immune system function, disorder of trace elements and the glucose-lowering therapies in diabetes patients may be associated with an increased incidence of lung cancer. However, more studies are needed to further investigate the mechanism underlying type 2 diabetes mellitus promoting the incidence of lung cancer.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; lung neoplasms; correlation

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81370928).

Corresponding author: ZHANG Hua, E-mail: zhanghua77@fmmu.edu.cn

肺癌不仅为常见的恶性肿瘤, 也是全世界癌症相关死亡的主要原因, 在美国大约占30%的癌症死亡率, 5年的生存率只有15%, 是严重危害人类健康和生命的恶性肿瘤^[1]。与此同时, 糖尿病的发病率逐年上升, 尤其是2型糖尿病, 仅次于恶性肿瘤与心脑血管疾病。2010年, 全球糖尿病的发病率占全球总人口的6.2%, 预计到2030年将达到7.5%^[2,3]。而2010年我国成年人2型糖尿病患病率达11.6%。近年来, 越来越多的研究发现2型糖尿病患者有多发恶性肿瘤的风险^[4,5]。

1 流行病学特点

在我国, 肺癌是癌症发生和死亡的首要原因^[6]。

众所周知, 吸烟是肺癌的危险因素, 全世界85%~90%肺癌是由于吸烟所引起。另外, 肺癌的发生发展不仅与肺结核、慢性阻塞性肺疾病、致癌物质的暴露、家族遗传史等有关^[1], 在Lee等^[7]通过34个观察性研究的荟萃分析中也发现, 在调整吸烟等变量后, 糖尿病也有可能是肺癌发生的独立危险因素, 其相对危险度 (relative risk, RR) 为1.11, 95%可信区间 (confidence interval, CI) 为1.02~1.20。

Hsieh等^[8]采用2000~2008年台湾卫生研究院数据库, 按是否患2型糖尿病对随机受试者进行病例对照分析, 发现其中2型糖尿病患者发生肺癌风险增加, 其优势比 (odds ratio, OR) 为1.296, 95%CI为1.214~1.384。Luo等^[9]对绝经后女性进行长达

11年关于2型糖尿病与肺癌的研究,发现使用胰岛素治疗糖尿病的绝经后女性肺癌风险明显增加,其RR为1.71, 95%CI为1.15~2.53。同时,2型糖尿病还与肺癌的死亡风险相关,Tseng^[10]对244 920名糖尿病患者进行了12年随访的前瞻性研究,发现2型糖尿病患者的肺癌死亡率明显增高,且年龄越小,合并2型糖尿病的肺癌患者死亡率越高。

2 2型糖尿病危险因素促进肺癌发生风险

2.1 年龄

Giovannucci等^[4]认为癌症和2型糖尿病的发生都随年龄的增长而增多。年龄越大,2型糖尿病发生肺癌的风险越大。

2.2 性别

Lee等在研究中发现与男性糖尿病患者相比,女性糖尿病患者患肺癌风险增加(RR, 1.14; 95%CI, 1.09~1.20)。

2.3 吸烟

众所周知,吸烟是肺癌的一个高危因素,二者密切相关^[1],2型糖尿病中的胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)水平升高, Kim等^[11]在小鼠研究中发现IGF的过度表达能促进烟草致癌物诱导肺癌发生。

2.4 肥胖

2型糖尿病患者大都肥胖^[3],而在Gupta等^[12]的研究中发现超重/肥胖和体质量增加是肺癌风险增加的一个潜在因素,因此肥胖性2型糖尿病易诱发肺癌。

2.5 体力活动

长期久坐不运动、不适当的生活方式、缺乏体力活动会增加2型糖尿病患肺癌风险^[4]。

2.6 抑郁

2型糖尿病患者由于心理作用的抵触,或者长期慢性疾病的影响,易产生抑郁情绪,进而加重肺癌发生的可能。

2.7 遗传因素

韩立媛等^[13]表明遗传与致癌因素间有某些共同基因的缺失或突变基础,可能使糖尿病患者发生肺癌。

3 2型糖尿病增加肺癌风险的可能机制

3.1 高血糖

首先,不仅正常细胞所需能量主要由葡萄糖氧

化分解提供,肿瘤细胞的主要能量来源也是葡萄糖。糖尿病患者长期处于高血糖状态,为促进肿瘤细胞的生长提供了有利的营养环境,并对机体正常器官造成慢性刺激,导致机体免疫力降低。其次,高血糖状态会引起毛细血管的基底膜增厚、肺泡表面物质合成及分泌障碍,导致毛细血管通透性改变,进而引起微循环障碍,不仅对肺弥散功能造成影响,且使参与细胞有氧代谢的酶系统受损,有氧代谢过程发生障碍,使细胞呼吸发生功能障碍,无氧酵解增强。根据Warburg假说,很多癌症能量主要依赖于糖酵解。长期高血糖状态易使正常组织发生癌变^[14]。再者,高血糖能产生大量自由基,对DNA造成氧化损伤,当机体无法修复时,加速基因突变,致使细胞无限增殖,从而诱发癌变。空腹血糖升高也诱发恶性肿瘤。

3.2 胰岛素抵抗和高胰岛素血症

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和高胰岛素血症是2型糖尿病的主要特征性改变。而Petridou等^[15]在研究肺癌的病例对照研究中通过计算稳态模型IR评价指数,发现在校正各种变量后,IR可明显加重肺癌发生风险(OR = 2.36, 95%CI: 1.00~5.55)。2型糖尿病患者长期存在IR,使胰岛素分泌受损,产生高胰岛素血症,与胰岛素受体结合增强,活化其内在的受体蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK),磷酸化胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)蛋白,并激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3 kinases, PI3Ks)和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的PI3K/Akt通路,使血糖升高。同时Akt还有抗凋亡和促增殖作用。当IRS活化蛋白质与生长因子受体结合蛋白-2结合后还可促进Ras上的GDP转化为GTP,激活Ras,进而促使酪氨酸和苏氨酸磷酸化调控细胞外信号调节激酶,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的激活能导致MAPK的聚集。大量分子靶向转录因子如Elk-1、CAMP反应元件结合蛋白(CAMP response element binding protein, CREB)、FOS和Gata-1在MAPKs下游,可能结合启动区域基因编码生长因子和细胞因子,能调节胰岛素敏感性、细胞增殖和生存^[16]。

3.3 胰岛素和胰岛素样生长因子

高浓度IGF结合蛋白的生成,使游离的IGF-1活性增多。胰岛素和IGF-1是强有力的哺乳动物西罗莫司(雷帕霉素)靶点[mammalian target of sirolimus

(Rapamycin), mTOR]刺激物,主要通过PI3K-Akt通路作用促进细胞增殖,对肿瘤发展起作用^[16]。

Kim等在小鼠研究中发现,IGF水平增高,能诱导肺部肿瘤的自发形成,且IGF的过渡表达能够使4-甲基亚硝胺-1-(3-吡啶基)-1-丁酮和苯并芘的烟草致癌物诱导肺癌的发生增强。再者IGF-1本身可增加细胞周期蛋白D₁和细胞周期素依赖性蛋白激酶4的基因表达,下调转录抑制因子表达,促进细胞增殖和抑制细胞凋亡的作用。

3.4 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)

2型糖尿病中的高血糖能够刺激VEGF表达的上调。Moreira等^[17]认为VEGF与血管内皮细胞上的相应受体结合,促进内皮细胞有丝分裂,从而促进肿瘤血管生成。高水平的胰岛素及IGF均可增加VEGF的分泌,进而诱导肿瘤生长。

3.5 炎症细胞因子

2型糖尿病可能刺激某些细胞通路刺激炎症因子,导致致癌作用。脂肪组织是一个活跃的内分泌器官,其可产生游离脂肪酸、单核细胞化学引诱物蛋白、纤溶酶原激活物抑制物1、脂联素、瘦素、C-反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 等。炎症因子可通过影响胰岛素受体酪氨酸磷酸化、抑制胰岛素受体信号转导、降低葡萄糖转运体-4 mRNA的表达水平,干扰脂联素分泌等途径影响胰岛素作用,进而促进肺癌发生。这些因子在致癌过程中发挥着重要作用^[4]。

3.6 激素调节功能紊乱

2型糖尿病影响体内激素分泌水平,诱导肿瘤发生。比如生理剂量的雌激素可使血清IGF-1水平升高。再者,雌激素受体通过雌激素信号途径调节转录,通过生长因子受体途径和类固醇信号途径调节其在肿瘤细胞核的活性,进而影响肿瘤细胞的生长、分裂和代谢等生物学行为。这也可能是2型糖尿病增加肺癌发生的可能机制之一。

3.7 免疫系统功能降低

正常机体抗肿瘤免疫宿主包括体液免疫、细胞免疫和细胞因子。2型糖尿病患者由于长期高血糖、血清免疫球蛋白G (immunoglobulin, IgG) 糖基化等因素的影响,机体的细胞和体液免疫功能降低,T淋巴细胞亚群比例失调,循环免疫复合物及补体C3免疫球蛋白增加,而这些与肺部肿瘤的细胞、体液免疫有共同之处,因此2型糖尿病可能与肺癌发生相关。另外,有研究认为^[18]VEGF可通过抑制细胞毒T

细胞发挥特异性杀伤靶细胞的作用、抑制树突状细胞的分化成熟及抗原提呈作用和抑制肿瘤细胞凋亡,进而抑制机体的免疫功能。

3.8 微量元素

魏小飞等^[19]认为糖尿病患者由于胰岛细胞的功能障碍,自由基消除受阻,会导致胰腺内锰过氧歧酶含量明显减少,引起硒含量的减少,而Se缺乏会遏制某些酶的活性,影响电子间传递,导致癌症的发生。Serdar等^[20]研究证明,糖尿病患者的Cd (镉) 含量明显高于非糖尿病患者,过多的Cd致癌物可通过诱导DNA单链断裂、激活原癌基因等产生致癌效应。

4 降糖药物与肺癌发生风险

Zhang等^[21]和Colmers等^[22]的荟萃分析发现,使用二甲双胍和噻唑烷二酮类药物的糖尿病患者似乎能降低肺部癌症的风险 (RR = 1.23, 95%CI 1.02~1.49; RR = 0.91, 95%CI 0.84~0.98)。二甲双胍可能是通过降低胰岛素水平抑制2型糖尿病患者肿瘤进展,也有可能是通过抑制下游mTOR信号和DNA合成,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,进而抑制肿瘤进展。噻唑烷二酮类药物可促进细胞凋亡基因p53的表达,诱导细胞凋亡;还可抑制细胞由G₁期向S期转化,使细胞周期停滞。而同二甲双胍药物相比,磺酰脲类药物和胰岛素可能增加癌症发生风险^[8]。2型糖尿病降糖药物的使用间接证明了2型糖尿病与肺癌风险间的相关性。

5 小 结

2型糖尿病和肺癌都是常见的慢性疾病。有很多研究证实了2型糖尿病与肺癌发病的危险性相关,但确切机制尚无一致性结论。2型糖尿病能否增加肺癌风险仍备受争议。2型糖尿病的种族差异、持续时间、严重程度、降糖药物等对肺癌发生发展的影响仍需大量设计严谨的基础和临床研究进行探讨,从而更好地指导临床实践。

【参考文献】

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4): 212-236.
- [2] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87(1): 4-14.
- [3] Riobó Serván P. Obesity and diabetes[J]. Nutr Hosp, 2013,

- 28(Suppl 5): 138–143.
- [4] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, *et al.* Diabetes and cancer: a consensus report[J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(4): 207–221.
- [5] Chevalier S, Farsijani S. Cancer cachexia and diabetes: similarities in metabolic alterations and possible treatment[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2014, 39(6): 643–653.
- [6] Chen W, Zheng R, Zhang S, *et al.* Annual report on status of cancer in China, 2010[J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1): 48–58.
- [7] Lee JY, Jeon I, Lee JM, *et al.* Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(10): 2411–2423.
- [8] Hsieh MC, Lee TC, Cheng SM, *et al.* The influence of type 2 diabetes and glucose-lowering therapies on cancer risk in the Taiwanese[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, ID413782, doi:10.155/2012/413782.
- [9] Luo J, Chlebowski R, Wactawski-Wende J, *et al.* Diabetes and lung cancer among postmenopausal women[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(7): 1485–1491.
- [10] Tseng CH. Higher risk of mortality from lung cancer in Taiwanese people with diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 102(3): 193–201.
- [11] Kim WY, Jin Q, Oh SH, *et al.* Elevated epithelial insulin-like growth factor expression is a risk factor for lung cancer development[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(18): 7439–7448.
- [12] Gupta S, Hassan S1, Bhatt VR, *et al.* Lung cancer trends: smoking, obesity, and sex assessed in the Staten Island University's lung cancer patients[J]. *Int J Gen Med*, 2014, 7: 333–337.
- [13] Han LY, Hua QH, Li QJ, *et al.* Research progress in the relationship between diabetes and malignancies[J]. *J Pract Oncol*, 2013, 27(5), 440–443. [韩立媛, 华启航, 李球杰, 等. 糖尿病与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2013, 27(5), 440–443.]
- [14] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029–1033.
- [15] Petridou ET, Sergentanis TN, Antonopoulos CN, *et al.* Insulin resistance: an independent risk factor for lung cancer[J]? *Metabolism*, 2011, 60(8): 1100–1106.
- [16] Li C, Kong D. Cancer risks from diabetes therapies: evaluating the evidence[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 144(1): 71–81.
- [17] Moreira LR, Schenka AA, Latuf-Filho P, *et al.* Immunohistochemical analysis of vascular density and area in colorectal carcinoma using different markers and comparison with clinicopathologic prognostic factors[J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(3): 527–534.
- [18] Li Y, Fan LQ, Sun Y, *et al.* Effect of survivin antisense oligodeoxynucleotides on proliferation and apoptosis in gastric cancer cell line BGC-823 and the molecular mechanism[J]. *Chin J Oncol*, 2011, 33(4): 265–269. [李勇, 范立侨, 孙艳, 等. survivin反义脱氧寡核苷酸对胃癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(4): 265–269]
- [19] Wei XF, Chen X. Study on relationship between trace elements and diabetes[J]. *Chin Nurs Res*, 2013, 27(32): 3599–3601. [魏小飞, 陈璇. 微量元素和糖尿病的关系研究[J]. 护理研究, 2013, 27(32): 3599–3601.]
- [20] Serdar MA, Bakir F, Haşimi A, *et al.* Trace and toxic element patterns in nonsmoker patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and fasting glucose[J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2009, 29(1): 35–40.
- [21] Zhang ZJ, Bi Y, Li S, *et al.* Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 180(1): 11–14.
- [22] Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Metab*, 2012, 38(6): 475–484.
- (编辑: 李菁竹)