

· 老年人营养与代谢专栏 ·

新发糖尿病——胰腺癌早期筛查和诊断的临床线索

周美岑, 马明磊, 李玉秀*

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 国家卫生与计划生育委员会内分泌重点实验室, 北京 100730)

【摘要】 胰腺癌是一种高度恶性的消化系统恶性肿瘤, 因其起病隐匿、缺乏有效特异的早期筛查手段, 发现时多为晚期, 已失去手术时机, 预后很差。糖尿病是胰腺癌发生的危险因素, 新发糖尿病可能是胰腺癌的病因或早期表现之一, 有助于胰腺癌的早期发现与诊断; 而不同降糖药物的应用可能对胰腺癌的发生具有一定影响。在糖尿病患者中发现胰腺癌的特异性血清微小 RNA (microRNA), 可能成为未来胰腺癌早期筛查和预后监测的非侵入性生物标志物。

【关键词】 胰腺癌; 糖尿病; 微小 RNA; 胰腺癌早期筛查

【中图分类号】 R587.1; R735.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.098

Clinical clues to early screening and diagnosis of new-onset diabetes as an early sign of pancreatic cancer

ZHOU Mei-Cen, MA Ming-Lei, LI Yu-Xiu*

(Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health and Family Planning Commission, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Pancreatic cancer (PC), a highly malignant tumor of digestive system, is often diagnosed in the late stage and usually too late for surgical treatment because of its insidious onset and lack of effective specific screening techniques in early stage, and thus has very poor prognosis. Diabetes is a risk factor for PC. The new-onset diabetes could be one of the reasons or early manifestations of PC, and probably help its early detection and diagnosis. However, various hypoglycemic agents may have certain influence on the occurrence of PC. Specific serum microRNAs (miRNA) of PC in diabetes patients could probably be considered as non-invasive biomarkers for early screening and prognosis monitoring of PC.

【Key words】 pancreatic cancer; diabetes mellitus; microRNA; early screening of pancreatic cancer

This work was supported by the National Key Basic Research Program (973 Program, 2014BC542300).

Corresponding author: LI Yu-Xiu, E-mail: liyuxiu@medmail.com.cn

胰腺癌 (pancreatic cancer) 是一种高度恶性的消化系统恶性肿瘤。全世界范围内胰腺癌的发病率约为 8/100 000 ~ 12/100 000, 而每年因胰腺癌死亡的人数与新发病例数大致相等, 中位生存期约为 4 ~ 6 个月, 1 年生存率仅为 24%, 5 年生存率约为 5%。虽然手术切除是胰腺癌较为有效的治疗手段, 但因其起病隐匿、缺乏有效特异的早期筛查手段, 发现时多已晚期, 失去手术时机, 故死亡率极高, 预后很差^[1-3]。

胰腺癌的病因较为复杂, 发病机制目前仍不十分清楚。糖尿病作为胰腺癌重要的危险因素, 与胰腺癌有着密切的关联, 胰腺癌患者中约 85% 合并糖

耐量受损或糖尿病^[4-6], 高于肺癌、乳腺癌、结肠癌伴发糖尿病的比例。糖尿病与胰腺癌之间的关系是双向的、复杂的: 糖尿病可能是胰腺癌的原因, 也可能是胰腺癌的早期表现。

1 糖尿病患者胰腺癌的发生风险增加

流行病学研究显示, 糖尿病是包括胰腺癌在内的多种恶性肿瘤的危险因素, 荟萃 (meta) 分析表明糖尿病患者发生胰腺癌的风险是非糖尿病患者的 2 ~ 3 倍, 其中 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者中胰腺癌的发生风险增加 1.8 倍^[7]。尽管新发糖尿病胰腺癌的发生风险较高, 长病程糖

收稿日期: 2016-01-18; 修回日期: 2016-02-17

基金项目: 国家重点基础研究发展规划 (973 计划; 2014BC542300)

通信作者: 李玉秀, E-mail: liyuxiu@medmail.com.cn

尿病仍然是独立于吸烟、肥胖之外的胰腺癌高危因素^[8]。在糖尿病和肥胖患者中,胰腺导管上皮细胞增殖速率明显高于非肥胖非糖尿病患者,提示其可能是胰腺外分泌肿瘤形成的危险因素^[9]。目前针对1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)与胰腺癌发生风险的研究并不多,T1DM与胰腺癌发生风险结论仍存在争议。瑞典的一项评估癌症发生率的队列研究表明,T1DM患者癌症发生率与普通人群相近^[10],但荟萃分析发现在T1DM和早发糖尿病中胰腺癌的发生相对风险是普通人群的2倍^[11]。

糖尿病导致胰腺癌发生的分子机制尚未得到充分阐述,胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症在胰腺癌发生中可能起到重要作用。在胰岛素相关的机制中,胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R), IGF1、IGF2的酪氨酸激酶受体促进恶性肿瘤形成、转移,同时可抑制肿瘤细胞凋亡^[12]。另外,胰岛素和胰岛素受体(insulin receptor, IR)同样参与肿瘤形成,在糖尿病患者中由于高胰岛素血症的存在,胰岛素的促有丝分裂作用可促进肿瘤的形成和进展。胰岛素/IGF1可通过IR底物1-4活化,激活西罗莫司(雷帕霉素, mTOR)信号通路的PI3K/Akt靶位点,从而导致肿瘤的形成^[13]。高糖可通过诱导表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)的表达和EGF受体的激活来促进胰腺癌细胞增殖^[14]。在糖尿病和肥胖者中,外源刺激引起的氧化应激和炎症反应可加速细胞增殖和修复进程,肥胖本身也可活化炎症信号通路。炎症因子从脂肪组织中释放可促进血管形成、肿瘤生长和转移^[7,15,16]。

2 新发糖尿病可能为胰腺癌的早期临床表现

在胰腺中,未诊断的瘤样增生导致胰岛素分泌受损,使血糖升高,在这种情况下,糖尿病可能是胰腺癌的临床表现之一。胰腺癌相关的糖尿病多为新发糖尿病,胰腺癌的发生风险与糖尿病病程呈负相关,糖尿病病程<1年者胰腺癌的发生率最高,25%~50%胰腺癌患者在癌症确诊前1~3年已确诊为糖尿病。近期中国人群研究表明,在胰腺癌伴发糖尿病的患者中,约74.56%在癌症确诊前2年内才发生糖尿病,仅5.9%的患者糖尿病病程>10年,且部分患者在胰腺癌切除后糖尿病可缓解^[17]。基于此提示新发糖尿病可能是胰腺癌的早期表现,可作为胰腺癌早期诊断的线索。

潜在胰腺癌导致新发糖尿病的特征是:年龄较

大(≥ 65 岁)、病程较短(数月至数年)、近期体质量下降 ≥ 2 kg、阴性糖尿病家族史、无肥胖和代谢综合征,糖尿病在肿瘤切除后可缓解^[18]。本研究组对北京协和医院1985年1月至2014年10月期间确诊的327例胰腺导管腺癌且合并糖尿病患者进行回顾性分析,提示无糖尿病家族史、伴体质量下降的新发糖尿病患者,可能是胰腺癌的高危人群,需格外警惕^[19]。以新发糖尿病或长期糖尿病突然加重作为首要症状诊断的胰腺癌,预后好于因其他症状为首发就诊的胰腺癌患者。此类患者已存在胰腺癌而临床可能并未意识到,因此加强对这部分患者胰腺癌的早期筛查可能使患者生存获益。但由于胰腺癌起病的隐匿性,从成本收益的角度考虑,新发糖尿病单独并不足以作为进行胰腺癌放射学和内镜筛查的依据。所以如果能对糖尿病患者中可能患胰腺癌的高危人群(无代谢综合征和阳性家族史的新发T2DM患者)采取有效、敏感、特异的早期筛查手段,就有可能早期发现一部分胰腺癌患者,从而达到早期治疗、显著改善患者预后的目的。

3 糖尿病降糖药物对胰腺癌发生率的影响

目前降糖药物的使用十分广泛,包括胰岛素、磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类以及肠促胰岛素。以往的回顾性分析提示胰岛素治疗可能增加胰腺癌的风险,二甲双胍可能降低其风险^[20]。动物研究发现,生理剂量的胰岛素可通过活化MAP激酶、PI3激酶来促进胰腺细胞的增殖分化^[21],部分观察性研究发现,糖尿病患者使用胰岛素、磺酰脲类胰岛素促泌剂因可增加血中胰岛素水平,均可增加胰腺癌的发生率^[22,23],而二甲双胍(metformin)可通过活化LKB1/AMPK通路,抑制细胞分化,促进细胞凋亡和自噬,降低循环中胰岛素水平,活化免疫系统,改善胰岛素抵抗,可减少胰腺癌的发生率并可改善糖尿病合并胰腺癌患者的预后^[7]。观察性研究结果显示,在糖尿病使用胰岛素治疗的个体中胰腺癌的发生率是非胰岛素治疗者的2~5倍,但在这些使用胰岛素的胰腺癌患者中,胰腺癌发生在初始胰岛素治疗的数月之内,考虑到胰腺恶性肿瘤可使胰岛素分泌受损,使血糖升高,这部分胰腺癌的发生可能是糖尿病的病因,因此这些数据并不足以说明胰岛素治疗和胰腺癌发生间的因果关系^[7]。关于二甲双胍对胰腺癌发病率的影响仍存在争议,基于动物实验机制学研究认为,二甲双胍可降低血糖、血胰岛素水平,降低微小RNA(microRNA, miRNA)-34a及其靶

基因 Notch、Slug、Snail 表达,抑制胰腺肿瘤生长,降低 T2DM 患者胰腺癌的发生率并改善 T2DM 合并胰腺癌患者的预后^[24],但荟萃分析结果关于双胍类对胰腺癌发生风险的影响并不十分一致^[25-27]。1 项台湾研究显示二甲双胍服用者胰腺癌发生率减低(相对危险度为 0.15)。最近的 1 项荟萃分析也得到了相似的结论,二甲双胍服用者发生胰腺癌相对危险度为 0.65^[28]。MD Anderson 肿瘤中心对 2000 年至 2009 年胰腺癌伴发糖尿病患者进行随访,结果显示服用二甲双胍与延长中位生存期相关(分别为 16.6 vs 11.5 个月,相对危险度为 0.67)^[29]。Mayo 诊所 2013 年的 1 项荟萃分析并得出二甲双胍与胰腺癌发生风险相关,这项荟萃分析同时得出,磺酰脲类药物可增加胰腺癌的发生风险,而噻唑烷二酮类、胰岛素类降糖药并不增加或减少胰腺癌的发生率^[25]。近年来,以糖尿病治疗新型药物肠促胰岛素为基础的治疗,尽管实验室研究发现胰高血糖素样肽-1 受体激动剂具有促进胰腺细胞分化、促肿瘤增殖的作用,目前只有少数流行病学研究关注其短期应用对胰腺癌发生率的影响,并未发现肠促胰岛素分泌剂增加胰腺癌的发生率^[30,31],但因此类研究多为短期研究,而肿瘤生长为慢性进展,仍需长期观察性临床研究来证明肠促胰岛素与胰腺癌发生是否相关。近来,1 项回顾性研究提示二肽基肽酶-IV 抑制剂西格列汀(sitagliptin)与胰腺癌的发生风险增加有关,但未来仍需进一步对吸烟等混杂因素校正以证实其研究结果^[32]。

4 miRNA:未来筛查早期胰腺癌合并糖尿病的血清标志物

胰腺癌预后极差,5 年生存率仅为 5%,且在疾病的早期阶段通常无明显特异性临床症状,大部分患者常在病程较晚期得以诊断,因此,寻找敏感度及特异度均较高的胰腺癌早期诊断标志物对其诊断和治疗意义重大。近年来,miRNA 的发现和研究表明为包括胰腺癌和糖尿病在内的多种心血管疾病、代谢性疾病及恶性肿瘤的发生发展提供了新的诊疗思路 and 方向^[33-36]。miRNA 是一种长约 19~23 个核苷酸的小分子单链 RNA,参与机体各种重要的生理和病理过程,它们能与靶基因的 mRNA 互补配对,使 mRNA 降解或抑制 mRNA 翻译,从而导致特定基因的沉默。血清 miRNA 在胰腺癌早期诊断和预后判定的发现给胰腺癌的研究进展带来了重大启示和突破,miRNAs 参与胰岛素/IGF 信号通路,参与胰腺癌的

发生。在胰腺癌患者血清中包括 miR-492、miR-663a 存在显著下调^[37]。目前的研究结果表明,miRNA 参与糖尿病相关胰腺癌通路基因如 IRS、PI3K、AKT/PKB(miR-128a、miR-19a、miR-21、miR-29a/b/c),mTOR 蛋白调节(miR-99、miR-21、miR-126、miR-146a)^[38]。如能在糖尿病患者中发现胰腺癌的特异性血清 miRNA,并对这部分人群采取有效而敏感的方法进行早期筛查,就有可能早期发现胰腺癌,从而使其得到早期治疗,并极大地改善患者预后,也因此成为未来研究在糖尿病患者中筛查早期胰腺癌标志物和监测癌症预后的方向。近来研究发现 miR-21、miR-192、miR-200 可作为糖尿病患者新发胰腺癌的血清学诊断标志物^[39]。另一项研究发现,在胰腺癌相关的新发糖尿病患者中存在 6 种血清 miRNAs(miR-483-5p、miR-19a、miR-29a、miR-20a、miR-24、miR-25)浓度升高,在新发糖尿病患者中其血清 miRNAs 联合检测可提高胰腺癌的检出概率^[40]。未来仍需更多的前瞻性研究对血清 miRNAs 糖尿病患者中筛查胰腺癌的价值进行探讨。

综上所述,糖尿病是胰腺癌发生的危险因素之一,新发糖尿病可能有助于胰腺癌的早期诊断,而不同降糖药物的选择可能对胰腺癌的发生概率具有一定影响,在糖尿病患者中发现胰腺癌的特异性血清 miRNA,可能成为未来研究在糖尿病患者中筛查早期胰腺癌标志物和监测癌症预后的方向。

【参考文献】

- [1] Nentwich MF, Bockhorn M, Konig A, et al. Surgery for advanced and metastatic pancreatic cancer—current state and trends[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(5):1999–2002.
- [2] Davis JL, Pandalai PK, Ripley RT, et al. Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: the role of regional chemotherapy[J]. *Pancreas*, 2012, 41(5): 678–684.
- [3] Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(5): 1644–1662.
- [4] McAuliffe JC, Christein JD. Type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 2013, 93(3): 619–627.
- [5] Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers[J]. *Pancreas*, 2013, 42(2): 198–201.
- [6] Pannala R, Basu A, Petersen GM, et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 88–95.
- [7] Li D. Diabetes and pancreatic cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(1): 64–74.
- [8] Li D, Tang H, Hassan MM, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies[J].

- Cancer Causes Control, 2011, 22(2): 189–197.
- [9] Butler AE, Galasso R, Matveyenko A, *et al.* Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(1): 21–26.
 - [10] Zendejdel K, Nyren O, Ostenson CG, *et al.* Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95 (23): 1797–1800.
 - [11] Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(3): 507–509.
 - [12] Frasca F, Pandini G, Sciacca L, *et al.* The role of insulin receptors and IGF-1 receptors in cancer and other diseases[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114(1): 23–37.
 - [13] Kornmann M, Maruyama H, Bergmann U, *et al.* Enhanced expression of the insulin receptor substrate-2 docking protein in human pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(19): 4250–4254.
 - [14] Han L, Ma Q, Li J, *et al.* High glucose promotes pancreatic cancer cell proliferation *via* the induction of EGF expression and transactivation of EGFR[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27074.
 - [15] Gallagher EJ, LeRoith D. Insulin, insulin resistance, obesity, and cancer[J]. *Curr Diab Rep*, 2010, 10(2): 93–100.
 - [16] Greer JB, Whitcomb DC. Inflammation and pancreatic cancer: an evidence-based review[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(4): 411–418.
 - [17] Kuang TT, Jin da Y, Wang DS, *et al.* Clinical epidemiological analysis of the relationship between pancreatic cancer and diabetes mellitus: data from a single institution in China[J]. *J Dig Dis*, 2009, 10(1): 26–29.
 - [18] Chaudhry ZW, Hall E, Kalyani RR, *et al.* Diabetes and pancreatic cancer[J]. *Curr Probl Cancer*, 2013, 37(5): 287–292.
 - [19] Ma ML, Zhou MC, Yang J, *et al.* Clinical characteristics of pancreatic cancer with different duration of diabetes and impact of related risk factors on onset age of pancreatic cancer[J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2015, 6(6): 419–426. [马明磊, 周美岑, 杨 婧, 等. 合并不同糖尿病病程的胰腺癌患者的临床特征及相关危险因素对胰腺癌发病年龄的影响[J]. *协和医学杂志*, 2015, 6(6): 419–426.]
 - [20] Yachida S, Jones S, Bozic I, *et al.* Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2010, 467(7319): 1114–1117.
 - [21] Ding XZ, Fehsenfeld DM, Murphy LO, *et al.* Physiological concentrations of insulin augment pancreatic cancer cell proliferation and glucose utilization by activating MAP kinase, PI3 kinase and enhancing GLUT-1 expression[J]. *Pancreas*, 2000, 21(3): 310–320.
 - [22] Lu Y, Rodríguez LA, Malgerud L, *et al.* New-onset type 2 diabetes, elevated HbA1c, anti-diabetic medications, and risk of pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(11): 1607–1614.
 - [23] De Souza A, Khawaja KI, Masud F, *et al.* Metformin and pancreatic cancer: is there a role[J]? *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(2): 235–242.
 - [24] Cifarelli V, Lashinger LM, Devlin KL. Metformin and rapamycin reduce pancreatic cancer growth in obese prediabetic mice by distinct microRNA-regulated mechanisms [J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1632–1642.
 - [25] Singh S, Singh PP, Singh AG, *et al.* Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 510–519.
 - [26] Wang Z, Lai ST, Xie L. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(1): 19–26.
 - [27] Gong J, Robbins LA, Lugea A. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 426.
 - [28] Wang Z, Lai ST, Xie L, *et al.* Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(1): 19–26.
 - [29] Tang H, Wei P, Duell EJ, *et al.* Genes-environment interactions in obesity-and diabetes-associated pancreatic cancer: a GWAS data analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(1): 98–106.
 - [30] Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, *et al.* Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the KrasG12D mouse model [J]. *Diabetes*, 2012, 61(5): 1250–1262.
 - [31] Egan AG, Blind E, Dunder K, *et al.* Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(9): 794–797.
 - [32] Tseng CH. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(1): 70–79.
 - [33] Ozcan S. Minireview: microRNA function in pancreatic β cells[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(12): 1922–1933.
 - [34] Kadamkode V, Banerjee G. MicroRNA: an epigenetic regulator of type 2 diabetes[J]. *Microna*, 2014, 3(2): 86–97.
 - [35] Guay C, Regazzi R. Role of islet microRNAs in diabetes: which model for which question [J]? *Diabetologia*, 2015, 58 (3): 456–463.
 - [36] Chien HY, Lee TP, Chen CY. Circulating microRNA as a diagnostic marker in populations with type 2 diabetes mellitus and diabetic complications[J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(4): 204–211.
 - [37] Lin MS, Chen WC, Huang JX. Aberrant expression of microRNAs in serum may identify individuals with pancreatic cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5226–5234.
 - [38] Chakraborty C, George Priya Doss C, Bandyopadhyay S, *et al.* miRNAs in insulin resistance and diabetes-associated pancreatic cancer: the ‘minute and miracle’ molecule moving as a monitor in the ‘genomic galaxy’ [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(10): 1110–1117.
 - [39] Škrha P, Hoříněk A, Anděl M, *et al.* miRNA-192, miRNA-21 and miRNA-200: new pancreatic cancer markers in diabetic patients[J]? *Vnitř Lek*, 2015, 61(4): 351–354.
 - [40] Dai X, Pang W, Zhou Y, *et al.* Altered profile of serum microRNAs in pancreatic cancer-associated new-onset diabetes mellitus [J]. *J Diabetes*, 2015, doi: 10.1111/1753-0407.12313. [Epub ahead of print]

(编辑: 周宇红)