

## 糖尿病与癌症相关联的机制研究

吴文君<sup>①</sup> 综述 朱大龙<sup>②</sup> 审校

**摘要** 糖尿病与癌症是对公众健康产生严重影响的常见疾病。流行病学证据表明糖尿病患者某些癌症的发生及死亡风险增加,主要包括胰腺癌、肝癌、结直肠癌、肾癌、膀胱癌、女性乳腺癌及子宫内膜癌等。糖尿病与癌症之间可能存在直接和间接的关联,两者间直接的生物学机制可能是高胰岛素血症、高血糖和慢性炎症,两者存在的共同危险因素包括年龄、性别、种族、肥胖、饮食、体育锻炼、吸烟和酒精。本文综述了糖尿病与癌症相关联机制的研究证据。

**关键词** 糖尿病 癌症 关联机制

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.11.016

### Associated Mechanisms of Diabetes and Cancer

Wenjun WU<sup>1</sup>, Dalong ZHU<sup>2</sup>

Correspondence to: Dalong ZHU; E-mail: zhudldr@gmail.com

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China.

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China.

**Abstract** Diabetes and cancer are common diseases that tremendously affect health worldwide. Epidemiologic evidence suggests that the incidence and mortality risks of several types of cancer such as pancreatic, liver, colorectal, kidney, bladder, female breast, and endometrial cancer are increased among diabetics. The association between diabetes and cancer may be due to direct and indirect mechanisms. Direct mechanisms include hyperinsulinemia, hyperglycemia, and chronic inflammation. Potential risk factors include aging, sex, race, obesity, diet, physical activity, smoking, and alcohol intake. This article reviews the evidence of the association between diabetes and cancer.

**Keywords:** diabetes, cancer, associated mechanism

糖尿病是一个日益严重的全球健康问题,存在严重的急慢性并发症,而且现有流行病学证据<sup>[1]</sup>表明糖尿病增加某些癌症发生及死亡的风险。目前研究显示糖尿病与癌症之间的关联可能存在直接和间接的机制,两者直接的生物学机制可能是高胰岛素血症、高血糖和慢性炎症,而两者共同危险因素包括年龄、性别、种族、肥胖、饮食、体育锻炼、吸烟和酒精。明确糖尿病与癌症相关联的机制对这两种疾病的防治具有重要意义。

#### 1 高胰岛素血症

胰岛素/胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)轴<sup>[2]</sup>是由配体胰岛素、IGF-I、IGF-II,具有调节功能的IGF结合蛋白1-6(IGF binding proteins, IGFBP)和IGFBP相关蛋白,胰岛素受体(insulin receptor, IR)、胰岛素样生长因子受体(IGFR)以及受体后信号转导通路组成的具有调控细胞代谢、增殖、分化、凋亡等多种功能的网络系统。

IR存在两种异构体即IR-A和IR-B。IR-A在胚胎细胞和多种癌细胞上优势表达,主要介导有丝分

裂信号,而IR-B在分化成熟的细胞上优势表达,主要激活代谢信号通路<sup>[3]</sup>。IR和IGF-IR可组成杂合受体(IR-A/IGF-IR、IR-B/IGF-IR)。高浓度的胰岛素可激活IGF-1R,同样高浓度的IGF-1也激活IR<sup>[4]</sup>。IGF-II对IR-A有高亲和力,主要激活IR-A、IGF-IR和杂合受体IR-A/IGF-IR。

IR、IGF-1R和杂合受体均属酪氨酸蛋白激酶受体家族,与配体结合后发生自身磷酸化而具有酪氨酸激酶活性,结合胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)使之磷酸化,磷酸化的IRS募集下游含肉瘤同源区段2(Sarcoma homologous 2, SH2)结构域的信号分子磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和生长因子结合蛋白2(Growth factor binding protein 2, Grb2),继而激活PI3K-蛋白激酶B/Akt(kinase B protein, PKB)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和Ras-Raf-MAPK两条信号通路,在促进细胞生长增殖、调控细胞周期和抗细胞凋亡等方面起重要作用。

人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源

基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)为抑癌基因,PTEN蛋白使PI3K去磷酸化抑制其下游通路,抑制MAPK信号,与细胞周期素D相互作用影响细胞生长和细胞周期进程。单磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是细胞内能量调节器,AMP/ATP比例增高时,AMPK结合AMP发生构象变化,使其被肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)磷酸化激活,继而AMPK激活结节性硬化症1/2(tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/2)复合蛋白抑制mTORC1活性。目前已在多种癌细胞中检测到抑癌基因PTEN、LKB1、TSC1、TSC2的突变失活和mTORC1的过度激活<sup>[5]</sup>。

大多数癌细胞存在IR,几乎所有的癌细胞存在IGF-IR,而且癌细胞上杂合受体(尤其是IR-A异构体)表达增加。高浓度胰岛素可激活IGF-IR,刺激IGF-1的合成,抑制IGFBP1和IGFBP2的表达,可能导致循环和组织中具有生物活性的IGF-I水平增高<sup>[6]</sup>。已有体外实验、动物实验和流行病学研究表明高浓度胰岛素和IGF通过胰岛素/IGF轴促进癌症的发展<sup>[7]</sup>。

## 2 高血糖

正常生理情况下,绝大多数细胞通过糖的有氧氧化获得能量,癌细胞与正常细胞的糖代谢不同,主要表现为有氧糖酵解<sup>[8]</sup>。癌细胞活跃的糖酵解使其对葡萄糖存在亲和力<sup>[9]</sup>,细胞实验表明葡萄糖剥夺诱导癌细胞的死亡<sup>[10]</sup>、高糖可促进癌细胞的增生<sup>[11]</sup>,临床前瞻性研究<sup>[12]</sup>显示血糖升高增加多种癌症风险。

高血糖引起线粒体功能障碍和促使活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增多,促发多元醇途径、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的形成、活化的蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)异构体和己糖胺通路导致糖尿病并发症<sup>[13]</sup>。

ROS可损伤DNA致基因突变而诱导癌症的发生,氧化癌细胞侵袭的关键分子如PKC和蛋白酪氨酸磷酸酶,调节有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)和p21激活激酶(p21 activated kinase, PAK)促使癌细胞转移,诱导自噬调控细胞内ROS水平使癌细胞适应有害环境<sup>[14]</sup>。

AGEs是晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的配体,RAGE存在于免疫细胞、神经细胞、成骨细胞、活化的内皮细胞和血管平滑肌细胞以及多种癌细胞,AGEs激活RAGE引起慢性炎症参与动脉粥样硬化和糖尿病微血管病变的发展,而慢性炎症也与癌症的发生发展密切相关<sup>[15]</sup>。Yamamoto等<sup>[16]</sup>研究发现AGEs-RAGE相互作用可诱导血小板源性生长因子B分泌刺激人胰岛素癌细胞的生长。Abe等<sup>[17]</sup>研究发现AGEs刺激培养的人黑色素瘤细胞的增殖和迁移,

RAGE抗体抑制黑色素瘤细胞在裸鼠中形成肿瘤及荷瘤小鼠的肺转移。

己糖胺通路利用葡萄糖、谷氨酰胺和三磷酸尿苷合成尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺(Uridine diphosphate N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc),UDP-GlcNAc为O-连接的 $\beta$ -N-乙酰葡萄糖胺(O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)修饰提供糖基。有研究<sup>[18]</sup>表明癌基因c-Myc、抑癌基因p53等多种与癌症相关的蛋白被O-GlcNAc修饰,另外O-GlcNAc修饰调节细胞周期导致与癌症有关的异常表型。

## 3 慢性炎症

目前2型糖尿病被认为是一种慢性低度炎症性疾病。已经发现2型糖尿病的主要危险因素(如营养过剩、低膳食纤维、久坐、剥夺睡眠、抑郁症)诱导促炎细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6等分泌增加,加之因为遗传或表观遗传倾向使炎症和代谢应激的负反馈调节机制受损,慢性低度炎症持续存在导致2型糖尿病的发生<sup>[19]</sup>。促炎细胞因子促发急性期反应物如CRP、PAI1等生成增加,升高的促炎细胞因子和急性时相蛋白在2型糖尿病的早期阶段形成炎症网络,并随着糖尿病的进展继续升高<sup>[20]</sup>。

有研究<sup>[21-22]</sup>表明糖尿病患者基础促炎细胞因子升高,但刺激后细胞因子生成受损,补体介导的吞噬作用受抑制,单核/巨噬细胞趋化吞噬功能下降。因此,糖尿病患者存在体液免疫和细胞免疫功能受损,容易发生感染。

流行病学研究证实感染及慢性炎症性疾病与癌症相关,炎症可在癌症发展的各个阶段通过多种机制发挥作用<sup>[23]</sup>,包括发炎组织的愈合和重建,刺激血管生成,促炎细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6等激活转录因子NF- $\kappa$ B和STAT-3促进细胞增殖、拮抗细胞凋亡,ROS生成促使DNA损伤致基因组不稳定和致癌基因突变,通过炎性介质促进包括癌细胞在内的肿瘤微环境的炎症状态。

## 4 共同的潜在危险因素

不可调控的危险因素:1)年龄:多数肿瘤和糖尿病一样,发病率随着年龄增大而增加。2)性别:经调整年龄后,男性患糖尿病的风险略高于女性。除了性别特异性肿瘤如宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌等,多数肿瘤更常见于男性。3)种族:不同种族人群的肿瘤和糖尿病发病率存在显著差异,这可能与遗传因素、医疗环境(如筛查、病例报告)等有关。

可调控的危险因素:1)超重与肥胖:肥胖是2型糖尿病的独立危险因素。有研究<sup>[24]</sup>表明超重与肥胖和许多肿瘤的发病率增加相关,主要有乳腺癌(尤其绝经后女性)、结直肠癌、子宫内膜癌、胰腺癌、食管

腺癌、肾癌、胆囊癌和肝癌。2) 饮食: 许多研究建议低红肉、低加工肉类及高新鲜蔬菜、高水果及全谷类食物的饮食可降低多种肿瘤的发病风险。这种饮食结构也可防止2型糖尿病。3) 体育锻炼: 增强体育锻炼可降低2型糖尿病的患病风险。大量观察性研究显示增强体育锻炼会降低结肠癌、乳腺癌(尤其绝经后女性)、子宫内膜癌的风险。体育锻炼还可能有助于防止其他癌症, 包括肺癌和侵略性前列腺癌, 但明确的联系尚未建立。4) 吸烟: 吸烟是2型糖尿病的危险因素。据估计, 全球因患气管癌、支气管癌及肺癌而死亡的患者中有71%为吸烟者, 其他癌症如喉癌、上消化道癌、膀胱癌、肾癌、胰腺癌、白血病、肝癌、胃癌和子宫颈癌与吸烟密切相关。5) 酒精: 适量饮酒可降低糖尿病的患病风险, 但过度饮酒是糖尿病的危险因素。

## 5 展望

糖尿病与癌症在上述涉及的细胞代谢、糖基化修饰、生长因子、炎性细胞因子等方面可能存在一定的生物学联系, 但现有的细胞、动物实验和临床研究提供的证据较少, 其具体机制尚需进一步的研究。另外, 胰岛素促进癌细胞生长的剂量效应值是多少; 当经典胰岛素靶器官(脂肪、肝脏、肌肉)存在胰岛素抵抗时, 非经典胰岛素靶器官(如乳腺、前列腺、结肠)是否存在胰岛素敏感性或仅对胰岛素影响代谢途径存在抵抗; 这些具体问题的详细研究对临床治疗具有重要的指导意义。

### 参考文献

- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7):1674-1685.
- Massoner P, Ladurner-Rennau M, Eder IE, et al. Insulin-like growth factors and insulin control a multifunctional signalling network of significant importance in cancer[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(10):1479-1484.
- Belfiore A, Frasca F, Pandini G, et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease[J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(6):586-623.
- Werner H, Weinstein D, Bentov I. Similarities and differences between insulin and IGF-I: structures, receptors, and signalling pathways[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114(1):17-22.
- Van Veelen W, Korse SE, van de Laar L, et al. The long and winding road to rational treatment of cancer associated with LKB1/AMPK/TSC/mTORC1 signaling[J]. *Oncogene*, 2011, 30(20):2289-2303.
- Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 118(5):315-332.
- Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(10):610-618.
- Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191):309-314.

- Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 27(7):7.
- El Mjiyad N, Caro-Maldonado A, Ramírez-Peinado S, et al. Sugar-free approaches to cancer cell killing[J]. *Oncogene*, 2011, 30(3):253-264.
- Liu H, Ma Q, Li J. High glucose promotes cell proliferation and enhances GDNF and RET expression in pancreatic cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 347(1-2):95-101.
- Stocks T, Rapp K, Bjorge T, et al. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts[J]. *PLoS Med*, 2009, 6(12):e1000201.
- Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 212(2):167-178.
- Li ZY, Yang Y, Ming M, et al. Mitochondrial ROS generation for regulation of autophagic pathways in cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414(1):5-8.
- Rojas A, González I, Morales E, et al. Diabetes and cancer: Looking at the multiligand/RAGE axis[J]. *World J Diabetes*, 2011, 2(7):108-113.
- Yamamoto Y, Yamagishi S, Hsu CC, et al. Advanced glycation end-products-receptor interactions stimulate the growth of human pancreatic cancer cells through the induction of platelet-derived growth factor-B[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 222(3):700-705.
- Abe R, Shimizu T, Sugawara H, et al. Regulation of human melanoma growth and metastasis by AGE-AGE receptor interactions[J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122(2):461-467.
- Slawson C, Copeland RJ, Hart GW. O-GlcNAc signaling: a metabolic link between diabetes and cancer[J]? *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(10):547-555.
- Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(1):10-20.
- Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9):3171-3182.
- Komura T, Sakai Y, Honda M, et al. CD14+ monocytes are vulnerable and functionally impaired under endoplasmic reticulum stress in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2010, 59(3):634-643.
- Lecube A, Pachón G, Petriz J, et al. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e23366.
- Sgambato A, Cittadini A. Inflammation and cancer: a multifaceted link[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14(4):263-268.
- Rehman AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. *Lancet*, 2008, 371(9612):569-578.

(2012-07-02 收稿)

(2013-01-22 修回)

(本文编辑: 郑莉)