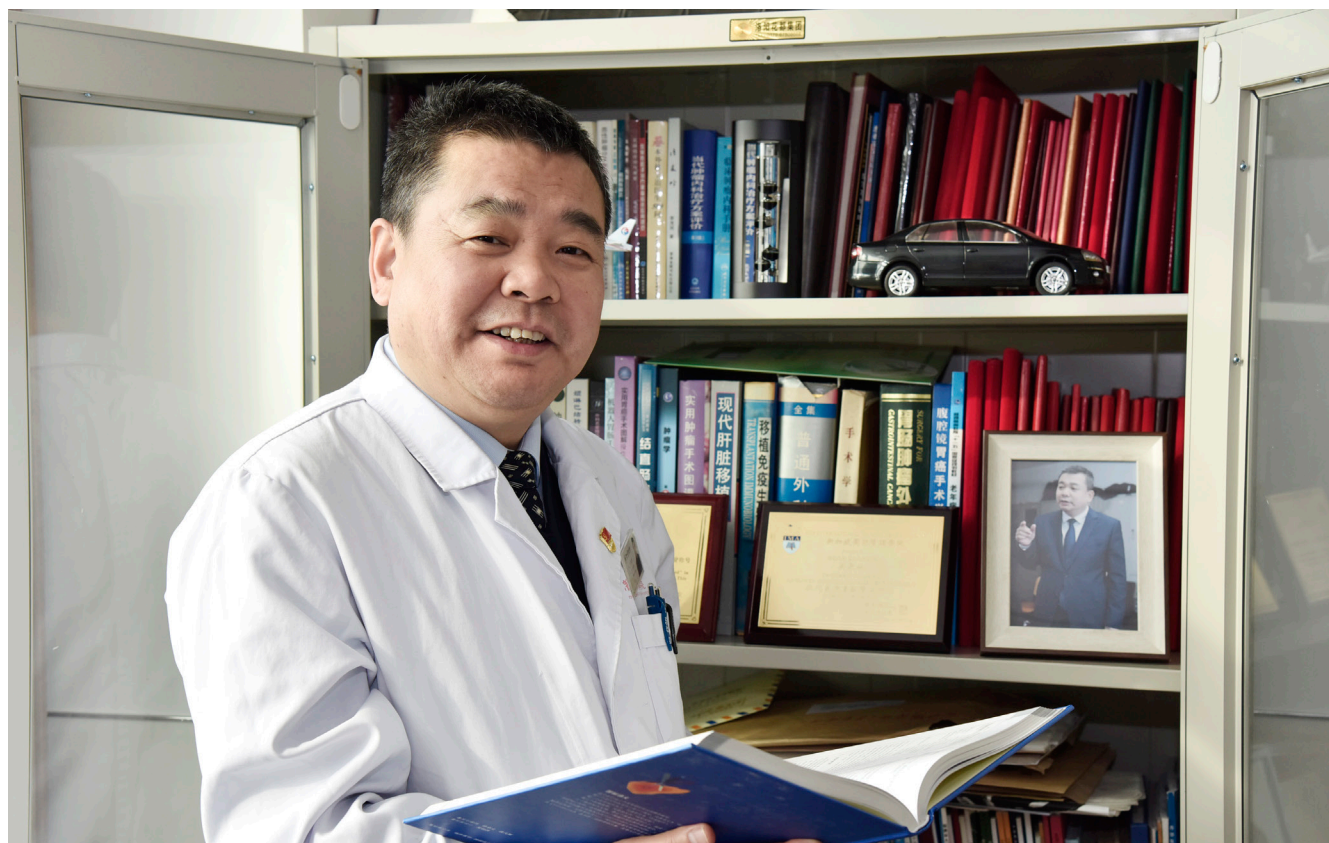


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 12 月 8 日 第 29 卷 第 23 期 (Volume 29 Number 23)



23 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 1323 糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展
余冠华, 姜争

基础研究

- 1334 柚皮素对酒精性肝病模型大鼠的肝保护作用
喻秀峰, 周增丽, 卢旭东, 龙思琴

临床研究

- 1341 胰管支撑管内外引流对胰十二指肠术后胰瘘影响的Meta分析
贺宸宸, 吴明东, 王春晖

文献综述

- 1349 急性胰腺炎局部并发症微创治疗的研究进展
张营, 袁二燕, 彭民, 丁少雪, 王志强
- 1355 肠道菌群与脂肪性肝病研究新进展
李莹, 侯俊杰, 王欣, 苏帅, 王玉明, 张洁
- 1362 Paneth cell与肠道健康
韩怡敏, 高晗, 华嵘暄, 梁宸, 郭玥昕, 尚宏伟, 路欣, 徐敬东
- 1373 m6A修饰在结直肠肿瘤发生发展中的研究进展及潜在治疗价值
刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗

临床实践

- 1382 基于叙事疗法的心理护理在早期胃癌根治术患者中的应用分析
姜小黎, 胡艳艳

消 息

- 1348 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1354 《世界华人消化杂志》正文要求
1361 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1372 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

关泉林, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 现为兰州大学第一医院肿瘤外科主任. 中华医学会肿瘤分会委员, 甘肃省医学会肿瘤分会主任委员. 《中国肿瘤外科杂志》、《世界华人消化杂志》和《肿瘤营养与代谢电子杂志》编委. 主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究, 主持国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项项目-子课题等项目多项, 获甘肃省科技进步奖二等奖1项, 以第一或通讯作者发表学术论文100余篇, 其中SCI收录30篇.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 23 December 8, 2021

EDITORIAL

- 1323 Progress in understanding relationship between diabetes and colorectal cancer
Yu GH, Jiang Z

BASIC RESEARCH

- 1334 Hepatoprotective effect of naringenin in rats with alcoholic liver disease
Yu XF, Zhou ZL, Lu XD, Long SQ

CLINICAL RESEARCH

- 1341 Impact of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy:
A meta-analysis
He CC, Wu MD, Wang CC

REVIEW

- 1349 Progress in research of minimally invasive therapy of local complications of acute pancreatitis
Zhang Y, Yuan EY, Peng M, Ding SX, Wang ZQ
- 1355 New progress in research of intestinal microbiota in fatty liver disease
Li Y, Hou JJ, Wang X, Su S, Wang YM, Zhang J
- 1362 Paneth cells and intestinal health
Han YM, Gao H, Hua RX, Liang C, Guo YX, Shang HW, Lu X, Xu JD
- 1373 Research development and potential therapeutic value of m6A modification in occurrence and progression of colorectal tumors
Liu JY, Li B, Xu EQ, Zhong YS

CLINICAL PRACTICE

- 1382 Application of psychological nursing based on narrative therapy in patients with early gastric cancer undergoing radical operation
Jiang XL, Hu YY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 23 December 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Quan-Lin Guan, Chief Physician, Professor, Department of Oncology Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, No. 1 Donggangxi Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guanquanlin@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 8, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展

余冠华, 姜 争

余冠华, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科 北京市 100021

姜 争, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科 北京市 100021

余冠华, 研究生, 研究方向主要为糖尿病影响结直肠癌发生发展的病理生理学机制及糖尿病患者对于结直肠癌进行早期预防与诊治的治疗策略。

作者贡献分布: 本综述由余冠华完成; 姜争审校。

通讯作者: 姜争, 教授, 主任医师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科. jiangzheng@cicams.ac.cn

收稿日期: 2021-08-10

修回日期: 2021-09-10

接受日期: 2021-10-08

在线出版日期: 2021-12-08

Progress in understanding of relationship between diabetes and colorectal cancer

Guan-Hua Yu, Zheng Jiang

Guan-Hua Yu, Zheng Jiang, Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Zheng Jiang, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 17 Panjia Yuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. jiangzheng@cicams.ac.cn

Received: 2021-08-10

Revised: 2021-09-10

Accepted: 2021-10-08

Published online: 2021-12-08

Abstract

Several epidemiological studies have suggested that diabetes is closely associated with an increased risk of colorectal cancer and diabetes could be regarded as an independent risk factor for colorectal cancer. Potential pathophysiological mechanisms connecting diabetes and colorectal cancer include hyperglycemia, hyperinsulinemia, and insulin-like growth factor axis, chronic inflammation and oxidative stress, gastrointestinal motility disorder, and impaired immunological surveillance. Meanwhile, multiple studies have revealed that diabetes is negatively related to the prognosis of patients with colorectal cancer. This review mainly summarizes the current studies concerning the linkages between diabetes and colorectal cancer and the underlying pathophysiological mechanisms, so as to provide a theoretical basis for rational use of antidiabetic drugs and early diagnosis of diabetes-related colorectal cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes; Colorectal cancer; Correlations; Pathogenesis; Antidiabetic drugs

Citation: Yu GH, Jiang Z. Progress in understanding relationship between diabetes and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1323-1333

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1323.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i23.1323>

摘要

目前国内外多项研究发现糖尿病和结直肠癌发生发展密切相关, 糖尿病可被视为结直肠癌发生的独立危险因素, 其中的病理生理学机制可能涉及到糖尿病患者高血糖、高胰岛素血症与胰岛素样生长因子轴、

慢性炎症与氧化应激、胃肠动力障碍以及免疫监视功能受损等。此外, 另有研究表明糖尿病对于结直肠癌患者预后也存在相关性。本文主要针对糖尿病及降糖药物与结直肠癌发生发展的相关性及其病理生理学机制的相关研究进行综述, 进而对糖尿病患者进行结直肠癌的早诊早治以及合理规范使用降糖药提供理论基础。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 糖尿病; 结直肠癌; 相关性; 发病机制; 降糖药

核心提要: 本文主要针对糖尿病对结直肠癌的发生发展的影响及其中的病理生理学机制进行综述, 并且本文还将常见的多种降糖药及针对高胰岛素血症和胰岛素样生长因子轴的靶向药物对于结直肠癌发病及预后的影响加以比较分析。

Citation: 余冠华, 姜争. 糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(23): 1323-1333

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1323.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1323>

0 引言

结直肠癌作为全球范围内发病率居第三、死亡率居第二的恶性肿瘤^[1], 是最常见的消化系统恶性肿瘤, 据估计至2035年全球结直肠癌患者人数将增加至250万人。随着经济发展和饮食结构改变, 中国结直肠癌的发病率和病死率近年来也逐步上升, 我国结直肠癌的发病率和病死率在全恶性肿瘤中居第三位和第五位, 新发病例和死亡病例分别达37.6万和19.1万人。糖尿病作为以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 与结直肠癌有共同的发病危险因素, 如肥胖、高脂及低纤维饮食、缺乏运动等^[2]。流行病学调查显示我国18岁及以上人群糖尿病患病率高达11.2%^[3], 同时根据WHO预测至2035年全球糖尿病患者人数也将增加至5.92亿人。结直肠癌和糖尿病作为两大严重威胁人类健康的疾病, 两者之间的相关性及内在的关联机制受到关注。国内外多项研究发现糖尿病和结直肠癌的发生发展具有密切相关性, 即糖尿病患者的结直肠癌发病风险升高, 糖尿病可视为结直肠癌的独立危险因素。两者潜在的发病机制可能包括高胰岛素血症、高血糖、慢性炎症与氧化应激等病理生理学改变, 上述病理生理改变和降糖药物治疗可能会参与结直肠癌的发生和发展过程, 从而增加糖尿病患者的结直肠癌发病风险并对其预后产生不良影响。本文将对糖尿病及降糖治疗对结直肠癌发病和预后的影响以及其中的病理生理学机制进行综述。

1 流行病学

1.1 糖尿病对结直肠癌发病的影响 国内外有多项流行病学研究均发现糖尿病与结直肠癌发生密切相关, 其中尤以两项大型的队列研究具有代表性。

一项来自China Kadoorie Biobank的队列研究调查了超过50万人来自十个省份的糖尿病患者中结直肠癌的发病情况^[4]。经过十年的随访, 研究结果发现糖尿病患者人群具有更高的结直肠癌发病率, 糖尿病患者相较健康人发生结直肠癌的危险比(hazard ratio, HR)为1.18, 95%可信区间(confidential interval, CI)为1.04-1.39。就肿瘤发生部位而言, 发生直肠癌和结直肠癌的风险相近。但是糖尿病和结直肠癌的相关性在男性患者中表现的更为明显。并且糖尿病和结直肠癌的相关性随着随访时间的增加而降低, 最终在随访患者诊断糖尿病10年以后便不再具有相关性。对于这个现象可能的原因为随着糖尿病病程的延续, 患者因内源性胰岛素生成耗竭逐渐由高胰岛素血症转变为低胰岛素血症, 从而高胰岛素血症刺激细胞增殖的作用减弱^[5]。该队列研究还调查了未被确诊为糖尿病的人群, 并且研究结果发现随机血糖水平同样与结直肠癌发病风险呈正相关。一项Meta分析研究同样也得出更高水平的空腹血糖与结直肠癌发病率升高相关^[6]。

第二个大型队列研究共调查1217000名美国女性护士及51529名男性医生^[7]。经过26年随访, 研究结果发现男性糖尿病患者发生结直肠癌的危险比为1.42 (95%CI: 1.21-1.81), 而在女性中糖尿病与结直肠癌相关性并不显著(HR: 1.17; 95%CI: 0.98-1.39)。与第一个队列研究结果相似, 其中直肠癌和结肠癌发病风险相近。雌激素可能是导致男性和女性糖尿病患者结直肠癌发病风险上的差异, 因为雌激素可以增加外周组织对胰岛素的敏感性, 进而可以部分抵消高胰岛素血症的促癌作用。并且已有研究发现雌激素与结直肠癌发病风险呈负相关关系。

1.2 糖尿病对结直肠癌预后的影响 糖尿病不仅是结直肠癌发生的独立危险因素, 多项研究发现糖尿病对结直肠癌患者的预后亦有消极影响。研究表明罹患糖尿病与结直肠癌患者死亡率存在相关性, 即相较未合并糖尿病的结直肠癌患者而言, 合并糖尿病的结直肠癌患者术后长期全因死亡率明显增高^[8]。此外另有研究表明患有糖尿病的结直肠癌患者的总生存期(overall survival, OS)更短。相较未患糖尿病的结直肠癌患者, 罹患糖尿病的结直肠癌患者的无复发生存期大约减少5年。即使在患糖尿病的结直肠癌患者中, 糖化血红蛋白水平低于7.5%的患者的肿瘤特异性生存期也优于糖化血红蛋白水平高于7.5%的患者^[9]。但是糖尿病对总生存期的影响因不同的肿瘤部位而异: 合并糖尿病可能会降低近端结

肠癌患者的总生存期, 而对于远端结肠癌和直肠癌患者的总生存期不会产生显著影响^[10,11]。鉴于近端及远端结肠癌和直肠癌在生物学特性和治疗方案存在差异, 那么糖尿病对不同部位肿瘤预后的影响也可能有所区别。就无复发生存率而言, 有研究指出患糖尿病的结直肠癌患者的肿瘤复发率明显高于未合并糖尿病的结直肠癌患者, 并且肿瘤复发是大部分患糖尿病的结直肠癌患者死亡原因^[12]。

综上所述, 虽然多数研究都表明合并糖尿病可能会对结直肠癌患者预后产生不良影响, 但目前关于糖尿病影响结直肠癌预后的部分研究结论仍存在分歧, 糖尿病与结直肠癌预后的相关性需要进一步研究。此外, 肿瘤转移与结直肠癌患者预后密切相关, 其中淋巴结转移是结直肠癌主要的扩散途径, 而肝脏则是结直肠癌最为常见的远处转移靶器官, 结直肠癌发生淋巴结转移和肝转移将会严重影响患者预后。一项纳入1624名患者的研究发现合并糖尿病的结直肠癌患者的淋巴结转移率明显高于单纯结直肠癌患者, 表明合并糖尿病将会显著增加结直肠癌淋巴结转移风险^[13]。另有一项纳入852名结直肠癌患者的研究发现患糖尿病的结直肠癌患者更容易发生肝转移^[14], 其他研究也指出合并糖尿病会增加结直肠癌患者肝转移风险, 糖尿病可以被视为结直肠癌患者发生肝转移的独立危险因素^[13]。患糖尿病的结直肠癌发生淋巴结转移和肝转移风险更高的原因可能由于糖尿病所致的高胰岛素血症、高血糖及慢性炎症等促癌因素促进肿瘤细胞增殖和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 同时上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达促进肿瘤新生血管的生成, 并且肝脏产生的胰岛素样生长因子水平升高使肝脏微环境改变, 最终共同促进肿瘤细胞的侵袭和转移。糖尿病对结直肠癌预后产生不良影响的具体机制有待未来更多研究进行明确。

2 糖尿病促进结直肠癌发生发展的机制研究

2.1 高血糖

由于2型糖尿病患者普遍存在胰岛素抵抗, 因此高胰岛素血症和高血糖是糖尿病患者最为突出的病理生理学特征。流行病学调查发现患者糖化血红蛋白水平的升高与其结直肠癌发病风险呈正相关, 即长期处于高血糖状态的糖尿病患者更易罹患结直肠癌^[15]。高血糖增加结直肠癌发病风险的潜在发病机制可归纳为以下几种: 首先, 不同于正常组织细胞可以利用多种营养物质(如葡萄糖、氨基酸及脂肪酸)获取能量, 肿瘤细胞对于葡萄糖具有高亲和力, 而葡萄糖的糖酵解是肿瘤细胞获取能量的主要途径。这种发生在肿瘤细胞中的代谢方式转变也被称为“Warburg效应”。因此结直肠癌细

胞需要摄取血液循环中更多的葡萄糖来满足其旺盛的生长与增殖需要, 而糖尿病患者体内高血糖环境则可以为肿瘤细胞提供更加丰富的营养来源, 从而促进肿瘤细胞生长, 导致患者病情恶化。然而这项理论在动物实验中却未能得到成功验证。链霉素诱导的高血糖小鼠模型可以避免高胰岛素血症对实验结果的影响, 其动物实验证实单纯高血糖状态反而会抑制人类前列腺癌、胰腺癌及乳腺癌细胞的生长^[16], 但是目前尚无关于结直肠癌的链霉素诱导高血糖小鼠模型实验。除此以外, 流行病学研究也表明1型糖尿病并不会增加结直肠癌发病风险。这些实验可能说明当高胰岛素血症不存在时, 高血糖可能并不会促进肿瘤的发生和发展, 而高胰岛素血症可能在结直肠癌发生过程发挥更为重要的作用。其次, 长期高血糖引起的代谢紊乱可能会导致慢性氧化应激发生和超氧化物(如活性氧)的蓄积, 从而对细胞DNA造成损伤进而造成基因突变并干扰其修复, 诱导癌变的发生。高血糖可以导致促炎因子(如IL-1、IL-6、TNF- α)生成增多, 引发体内慢性炎症反应, 有利于形成肿瘤微环境^[17]。除此以外, 长期高血糖可以使晚期糖化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)及其受体的表达水平^[18]升高, 而AGEs和RAGE的结合不仅会引起氧化应激, 还可以促进肿瘤细胞的生长及转移^[19]。除AGEs的表达升高, 细胞外基质同样是糖化作用的靶组织。糖化后的细胞外基质发生硬化, 有利于TNF- α 诱导EMT, 同时高血糖也能够通过缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1)/VEGF通路促进肿瘤新生血管的生长, 两者均可以促进肿瘤细胞转移^[20]。除此以外, 肿瘤细胞通过旺盛的糖酵解将葡萄糖转化为乳酸排至细胞外基质形成酸性微环境, 进而诱导细胞外基质降解, 促进肿瘤细胞的侵袭及转移^[21]。另有研究发现高血糖可以减弱抑癌基因p53的抗凋亡作用, 促进肿瘤细胞生长。综上所述, 高血糖状态可能会促进肿瘤细胞的生长、增殖和转移。

2.2 高胰岛素血症与胰岛素样生长因子轴

由于胰岛素抵抗, 所以2型糖尿病患者体内普遍存在高胰岛素血症。流行病学研究指出结直肠癌及腺瘤的发生与2型糖尿病呈正相关, 然而这种相关性在1型糖尿病和妊娠期糖尿病患者中并未发现^[22]。因此, 高胰岛素血症和胰岛素样生长(insulin-like growth factor, IGF)因子可能在糖尿病增加结直肠肿瘤患病风险中发挥作用。胰岛素/胰岛素样生长因子家族主要包括三种配体(胰岛素、IGF-1、IGF-2)、三种受体(胰岛素受体、IGF-1受体及IGF-2受体)、IGF结合蛋白(insulin growth factor binding protein1-6, IGFBP1-6)、IGF结合蛋白酶以及胰岛素受体底物。首先, 胰岛素作为公认的生长因子和有丝分裂促进因子, 可以促进细胞周期、抑制细胞凋亡。研究表明胰岛素可以

通过剂量依赖的模式促进结肠癌上皮细胞的DNA合成及细胞周期^[23], 并且动物实验也发现注射胰岛素可以诱导结直肠上皮细胞癌变^[24]. 胰岛素可以与胰岛素受体、IGF-1受体结合并激活两个与肿瘤发生密切相关的信号通路: PI3K/mTOR和MAPK信号通路. 这两个信号通路的激活可以促进细胞增殖和蛋白质合成、抑制细胞凋亡, 有利于结直肠癌的发生和进展. 此外, 高胰岛素血症还可以抑制与细胞自噬相关基因的表达水平, 降低自噬对细胞癌变的抑制作用^[25]. 同时, IGF-BPs可以与IGF-1竞争性结合从而抑制其活性, 而高胰岛素血症能够降低IGFBP1和IGFBP2的水平, 从而间接增加IGF-1的水平和生物活性^[26]. IGF-1在结构和功能上与胰岛素类似, 可以与IGF-1受体结合后激活下游磷酸酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路发挥促癌作用. 流行病学研究发现, 肢端肥大症的患者体内具有较高的IGF-1水平, 其患者更容易罹患结直肠腺瘤和结直肠癌^[27]. 此外, IGF-1水平及活性增高还可以视作肝癌等恶性肿瘤的易感因素. 当IGF-1与胰岛素受体或IGF-1受体结合后, 可以刺激细胞在有丝分裂过程中由G₁期向S期的转变, 同时延长细胞存活时间并抑制细胞凋亡^[28,29]. 另外, IGF-1还可以通过诱导VEGF表达以及调节E-cadherin- β -catenin复合物的功能, 从而促进结直肠肿瘤转移^[30]. 在人类结直肠癌细胞系中, 研究发现IGF-1受体mRNA的表达水平增加^[31], 而当IGF-1受体表达被抑制时, 人类结直肠癌细胞系的生长也随之受到抑制^[32].

因为循环中90%左右的IGF-1与IGFBP3结合, 所以IGF-2是体内循环中主要的胰岛素样生长因子, 其血浆浓度是IGF-1的3.5倍^[33]. 与IGF-1类似, IGF-2也可以与胰岛素受体和IGF-1受体结合并激活下游的肿瘤相关信号通路(如PI3K/mTOR和MAPK信号通路)^[34,35]. 因此IGF-2同样具有促进细胞增殖的作用, 是促进结直肠上皮细胞癌变的驱动因子^[36,37]. 研究发现IGF-2是结直肠癌组织和腺瘤组织表达差异最明显的基因, 同时与正常肠道组织相比, 结直肠癌组织中IGF-2也是表达最为丰富的基因^[38]. 多项Meta分析表明体内高水平的IGF-1和IGF-2均与结直肠癌风险呈正相关^[39], 并且IGF-2的过表达与侵袭性更强的肠癌类型密切相关^[40]. 但IGF-2受体的功能却与IGF-1受体不同: IGF-2受体可以通过与IGF-2特异性结合的方式分解血液循环中的IGF-2. 在正常组织中, IGF-2的表达受限于基因印记, 而在结直肠癌肿瘤组织中, 这种基因印记的解除使得IGF-2 mRNA的表达得以升高^[41-43]. 因此, IGF-2基因印记的解除也被认为发生在结直肠癌发生及

进展的早期事件^[44].

2.3 肥胖和炎症反应 80%以上的2型糖尿病患者伴随肥胖, 糖尿病与肥胖联系紧密并且两者相互影响形成恶性循环: 肥胖诱导生成的炎症因子可以对分泌胰岛素的胰岛 β 细胞造成损伤, 而2型糖尿病导致的高血糖和高胰岛素血症又会促成肥胖^[45]. 肥胖有利于形成以氧化应激、促炎因子和脂肪因子水平升高为特点的肿瘤微环境^[46]. 脂肪组织可生成并分泌炎症因子、游离脂肪酸、促血管生成因子以及细胞外基质的多种成分, 这些物质在肿瘤微环境中可以刺激肿瘤的生长和转移. 因此, 肥胖及高血糖引发的炎症反应可能是结直肠癌潜在的发病因素^[47]. 由于肥胖患者脂肪组织过多堆积导致血管生成相对不足, 脂肪组织处于缺氧状态, 从而使巨噬细胞、T细胞和NK细胞浸润于脂肪组织中并分泌具有促癌作用的炎症因子: IL-1 β , IL-6和TNF- α ^[48]. TNF- α 与其受体结合可激活FAS、MAPK及NF- κ B等信号通路, 这些信号通路与细胞增殖和肿瘤的发生进展密切相关^[49]. IL-1 β 可以增加基质金属蛋白酶的表达, 促进肿瘤细胞的转移与增殖, 同时还可以使邻近组织也分泌VEGF, IL-6, TNF- α 和TGF- β 等其他有利于肿瘤进展的细胞因子^[50]. IL-6与其受体结合可以激活JAK1/STAT3信号通路, 该信号通路可以抑制细胞凋亡、促进细胞分裂^[51]. 有研究发现这些炎症因子还可以促进胰岛素抵抗, 进而与高胰岛素血症、高血糖共同促进肿瘤的发生发展^[52]. 除上述几种炎症因子以外, 瘦素和脂联素等脂肪因子也具有促癌作用. 瘦素与其受体结合可以激活JAK/STAT3, MAPK, PI3K/Akt等信号通路, 研究发现在胃肠道肿瘤中瘦素受体表达增加, 并且常与不良预后相关, 其他研究也发现瘦素的过表达可直接作为结直肠癌预后不良的指标^[53]. 脂联素不仅是一种抑炎因子, 而且还可以抑制瘦素相关的信号通路. 动物实验发现脂联素被敲除的小鼠炎症因子基因表达水平和新生肠道肿瘤数目均增多^[54]. 另外肥胖还可对肠道菌群造成不良影响. 具体表现为肥胖使肠道通透性增高, 肠道细菌产生的脂多糖进入腹腔, 从而形成有利于肿瘤发生的全身低度炎症反应^[55,56]. 高脂饮食的小鼠肠道内革兰氏染色阳性细菌数量显著增加, 而随之增加的肠道菌群产生代谢产物(如胆汁酸)则可以造成细胞DNA损伤, 有助于细胞癌变.

2.4 胃肠动力障碍 随着糖尿病病程的延长, 大多数2型糖尿病患者都会出现肠道自主神经病变等并发症, 使肠道自主神经传导速度明显下降, 导致患者胃肠动力发生障碍, 患者多表现为肠道内容物排空时间延长, 导致肠道上皮细胞与肠内容物中的致癌物质接触时间也随之延长. 同时研究也发现2型糖尿病患者肠内容物中胆汁酸浓度较正常人增高^[57-59], 进一步增加结直肠癌发病

风险. 除胆汁酸外, 肠内容物中还存在其他致癌因子(如 ammonium 及 fecapentaene-12)可以促进肠粘膜上皮细胞发生癌变^[60]. 其中胆汁酸的代谢产物和胆石酸可以对肠道上皮细胞的正常结构和功能造成损伤^[61], 脱氧胆酸可以和EGFR结合并激活RAS-ERK1/2信号通路, 促进肠道细胞增殖^[62]. 除此以外, 胆汁酸还可以诱导活性氧的生成^[63], 同时激活Wnt- β -cadherin信号通路^[64]和PI3K信号通路, 并抑制P53的表达, 抑制细胞凋亡^[65].

2.5 免疫系统损害 正常机体通过免疫系统能够识别并且及时清除突变的肿瘤细胞, 以预防肿瘤的发生. 机体对肿瘤细胞的免疫应答主要包括细胞免疫和体液免疫, 其中以细胞免疫为主, 体液免疫的作用相对较弱, 两者相互协作共同杀伤肿瘤细胞. CD4⁺T细胞在细胞免疫中发挥重要作用, CD4⁺/CD8⁺比值可以用来反应机体的免疫状态, 其比值下降说明机体免疫功能收到损害, 从而使肿瘤细胞可能逃逸免疫监视从而导致结直肠癌的发生. 随着糖尿病的发展, 患者免疫系统也随之受到损害. 国外研究发现糖尿病患者CD4⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺比值均下降^[66], 说明糖尿病可以造成机体抗肿瘤免疫系统紊乱, 使恶性肿瘤发生的可能性增加. 除此以外, 固有免疫细胞中的NK细胞也具有识别并杀伤肿瘤细胞的作用. 另有研究发现合并糖尿病的结直肠癌患者体内NK细胞的细胞活性下降, 其杀伤肿瘤细胞的能力也同样减弱^[67]. 高血糖还可以影响细胞内维生素C的代谢过程, 进而对机体的免疫功能产生损害. 因此糖尿病可能通过损害机体正常的抗肿瘤免疫系统来促进结直肠癌的发生发展.

3 降糖药物对结直肠癌的影响

3.1 二甲双胍 二甲双胍作为治疗2型糖尿病的一线口服降糖药, 被广泛用于2型糖尿病患者, 其主要的药理作用为通过增加外周组织对胰岛素的敏感性并且抑制肝糖原输出降低血糖. 二甲双胍作为胰岛素增敏剂, 有助于改善胰岛素抵抗, 进而降低高胰岛素血症、IGF及高血糖的促癌作用, 抑制结直肠癌的发生发展. 除此以外, 二甲双胍还可以通过激活AMPK及下调mTOR信号通路进而抑制肿瘤细胞的代谢及有丝分裂, 同时还可以抑制包括TNF- α 、IL-6、IL-8等炎症因子以及血管内皮生长因子的表达, 从而发挥促进肿瘤细胞凋亡、降低炎症反应和氧化应激水平、阻止肿瘤血管生长的抗癌作用. 并且二甲双胍还可以选择性杀伤肿瘤干细胞以并增强免疫细胞对肿瘤细胞的细胞毒性作用^[68]. 一项纳入10861例2型糖尿病患者的Meta分析发现口服二甲双胍能够降低结直肠癌的发病风险^[69]. 另一项队列研究也表明糖尿病患者服用二甲双胍后结直肠癌的发病率降至

健康人群的结直肠癌发病水平^[70]. 一项临床试验发现合并糖尿病的结直肠癌患者接受二甲双胍联合FOLFOX6化疗方案治疗后疗效及5年生存率均明显优于仅接受FOLFOX6化疗方案的患者^[71]. 国外研究同样也发现罹患结直肠癌的糖尿病患者术后服用二甲双胍可以降低死亡率^[72], 并且其他研究也发现接受二甲双胍治疗的糖尿病合并结直肠癌患者总生存期优于未应用二甲双胍的结直肠癌患者^[73]. 综上所述, 二甲双胍不仅可以降低糖尿病患者发生结直肠癌的发病风险, 还可以改善合并糖尿病的结直肠癌患者预后, 可以考虑作为治疗糖尿病合并结直肠癌的一线降糖药.

3.2 胰岛素 2型糖尿病早期因存在胰岛素抵抗而使胰岛 β 细胞代偿性增加胰岛素分泌形成高胰岛素血症, 然而随着糖尿病病情进展 β 细胞分泌胰岛素的功能进行性下降直至内源性胰岛素生成耗竭, 此时患者必须应用外源性胰岛素来控制高血糖甚至维持生命. 如前所述, 胰岛素作为生长因子和有丝分裂促进因子, 可以促进细胞的生长和增殖、影响细胞周期并抑制细胞凋亡, 同时高胰岛素血症还会增加IGF的水平及活性, IGF可以通过上调VEGF表达刺激肿瘤血管生长进而促进肿瘤的侵袭和转移. 动物实验发现注射外源性胰岛素可以促进小鼠体内结肠癌的生长^[74], 同时队列研究也表明人内C肽水平(胰岛素生成过程中的产物, 可准确反映体内胰岛素水平)升高与结直肠癌的发病风险增加密切相关^[75,76]. 因此长期使用外源性胰岛素会使2型糖尿病患者循环中胰岛素水平升高, 从而增加胰岛素诱发肿瘤的风险. 研究发现长期胰岛素治疗的2型糖尿病患者发生肠腺瘤的风险增大^[77]. 多项Meta分析^[78-80]及队列研究^[81,82]也表明相较未使用胰岛素的2型糖尿病患者, 长期进行胰岛素治疗的2型糖尿病患者结直肠癌发病风险也显著升高. 除此之外, 其他研究也指出胰岛素治疗还会对合并糖尿病的结直肠癌患者预后产生消极影响, 即使用外源性胰岛素治疗与合并糖尿病的结直肠癌患者淋巴结转移及更晚的术后病理分期呈正相关^[83]. 综上所述, 外源性胰岛素治疗可能与糖尿病患者发生结直肠癌密切相关, 而且还可能对合并糖尿病的结直肠癌患者预后造成消极影响.

3.3 噻唑烷二酮类降糖药 噻唑烷二酮是另一种重要的口服降糖药, 主要通过激活过氧化物酶增殖体活化受体 γ (peroxisome proliferators activated receptor γ , PPAR γ)使外周靶组织增加胰岛素敏感性来降低血糖, 并可以促进脂肪的重新分布, 其代表药为罗格列酮和吡格列酮. 噻唑烷二酮和二甲双胍同属胰岛素增敏剂, 可以改善患者胰岛素抵抗, 从而降低胰岛素和IGF的促癌作用. PPAR γ 在正常肠道上皮细胞及肠腺瘤和肠癌细胞中高表达^[84], 研究发现PPAR γ 激动剂具有诱导细胞凋亡及分化的抗癌活

性^[85], 可以抑制结肠细胞及结肠变性隐窝癌变^[84]. 但是关于噻唑烷二酮的临床试验尚未得出统一的结论. 一项纳入606583名2型糖尿病患者的病例对照实验发现使用罗格列酮治疗的糖尿病患者的结直肠癌发病风险低于从未使用过该药的其他患者, 但是罗格列酮的这种保护作用却并未在吡格列酮中体现^[85,86]. 另一项病例对照研究同样表明噻唑烷二酮类降糖药均可以降低糖尿病患者结直肠癌发病率^[84]. 一项Meta分析也表明使用噻唑烷二酮类降糖药的糖尿病患者罹患结直肠癌的风险有所降低^[87,88]. 然而仍有其他临床研究未能得出上述结论, 这些研究表明噻唑烷二酮治疗与糖尿病患者结直肠癌发病风险降低并不具备相关性^[89]. 因此, 关于噻唑烷二酮治疗与结直肠癌的相关性还需更多高质量的临床研究来进一步确定.

3.4 磺脲类及 α -葡萄糖苷酶抑制剂类降糖药 磺脲类降糖药属于促胰岛素分泌剂, 作用于胰岛 β 细胞膜上的三磷酸腺苷敏感的钾离子通道, 刺激 β 细胞分泌胰岛素. 目前关于磺脲类降糖药与结直肠癌发病率的研究有限, 并且研究结论尚不一致. 一项病例对照研究发现使用磺脲类降糖药后可以显著增加65岁以上糖尿病患者的结直肠癌发病风险, 但是对于65岁以下的糖尿病患者没有影响. 同时该研究还发现磺脲类中格列齐特会降低肠癌风险, 而如格列美脲等其他磺脲类降糖药均会增加肠癌发病风险^[90]. 除此以外, 一项Meta分析同样表明磺脲类降糖药物可能会增加糖尿病患者结直肠癌发病率^[91], 而另一项Meta分析则得出磺脲类药物与肠癌发生并无统计学关联^[92]. α -葡萄糖苷酶抑制剂是另外一种重要的降糖药, 主要通过抑制小肠对碳水化合物的吸收, 降低餐后高血糖, 代表药物为阿卡波糖. 一项纳入1343484名糖尿病患者的队列研究发现服用阿卡波糖能够降低糖尿病患者肠癌发病率, 服用阿卡波糖对糖尿病患者起到保护作用^[93]. 有关磺脲类及 α -葡萄糖苷酶抑制剂类降糖药与结直肠癌发病风险的研究数量有限且结论存在分歧, 仍待更多相关研究.

4 讨论

糖尿病和结直肠癌存在共同的发病危险因素, 糖尿病与结直肠癌的发生发展密切相关. 高胰岛素血症和高血糖无疑是糖尿病患者罹患结直肠癌的最重要的病理生理学基础. 由于2型糖尿病患者存在胰岛素抵抗, 胰岛素的代偿性分泌增多可间接升高IGF水平及生物活性, 因此高胰岛素血症通过胰岛素样生长因子轴的促癌作用增加糖尿病患者罹患肠癌风险.

胰岛素、IGF-1、IGF-1受体、IGFBP是胰岛素样生长因子轴中最主要的成分. IGF-1作为公认的有丝分裂促

进因子, 通过与IGF-1受体结合后发挥刺激细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进细胞周期的作用, 并且可以诱导VEGF表达以促进肿瘤转移. 已有流行病学研究表明肢端肥大症患者体内IGF-1水平较正常人明显升高, 其罹患结直肠癌的风险也显著升高. 此外, 动物实验同样证明IGF-1具有促进肿瘤生长的作用. 而IGFBP3作为IGF-1最主要的结合蛋白, 能够通过与循环中的IGF-1结合来降低其生物活性. 研究表明循环中IGFBP3水平越低、IGF-1水平越高, 罹患结直肠癌的风险也随之升高^[94,95]. 因此, 除却临床中常用的结直肠癌肿瘤标志物, 糖尿病患者血清中IGF-1水平和IGF-1与IGFBP3比值有望成为早期筛查结直肠癌、监测肠癌病情以及判断预后的重要指标.

在胰岛素样生长因子轴中, IGF-1受体与胰岛素、IGF-1等配体结合后发生磷酸化并且激活下游PI3K/mTOR、MAPK等与细胞增殖密切相关的信号通路, 进而有助于肿瘤发生和进展. 同时研究发现在结直肠癌组织中IGF-1受体表达明显高于正常组织, 并且IGF-1受体表达升高与更晚的肠癌分期及患者预后不良呈正相关^[96]. 因此, IGF-1受体可能是潜在的抗癌治疗靶点. IGF-1受体结构可分为胞外负责与配体结合的两条 α 链、两条跨膜的 β 链以及胞内可发生磷酸化的酪氨酸激酶, 故目前IGF-1受体靶向药分为抗IGF-1受体单克隆抗体、小分子酪氨酸激酶抑制剂和IGF配体抗体. 其中抗IGF-1受体抗体能够阻断IGF-1受体与其配体结合并且诱导IGF-1受体发生内化及降解, 而酪氨酸激酶抑制剂则是通过与IGF-1受体酪氨酸激酶结构域竞争性结合来抑制其发生磷酸化. MK-0646是一种抗IGF-1受体单克隆抗体, 其可以与IGF-1受体特异性结合而不会对胰岛素受体产生影响. 研究发现MK-0646可以诱导肠癌细胞凋亡, 抑制肠癌细胞在小鼠体内成瘤能力. 与对照组相比, 服用MK-0646后的小鼠皮下肿瘤的体积和质量均明显下降. 该研究同样表明小分子酪氨酸激酶抑制剂OSI-906不仅可以诱导肠癌细胞凋亡的同时还可以抑制肿瘤细胞增殖, 进而抑制小鼠皮下长癌组织的生长^[97]. 另有研究表明抗IGF-1受体单抗CP751, 871同样具有抗癌活性. CP751, 871单药治疗可以抑制Colo-205肠癌细胞系在小鼠体内的成瘤能力, 并且当CP751, 871与化疗药物5-氟尿嘧啶联合应用时亦可增强其抑制肠癌细胞生长的作用^[98]. 此外, 另一种胰岛素/IGF-1受体酪氨酸激酶抑制剂PQIP经动物实验证实也能够增强奥沙利铂、伊立替康以及5-氟尿嘧啶对HT-29、LS513、HCT116等肠癌细胞系的抑制作用^[99].

与上述几项临床前研究相比, IGF-1受体靶向药的临床研究的结果却不如人意. 一项针对难治性转移性

结直肠癌患者的二期临床实验结果表明静脉注射抗IGF-1受体单抗CP-751, 871后患者并未得到生存获益, 参加实验的168名患者均未出现完全或者部分缓解^[100]。另一项针对晚期结直肠癌患者的二期临床实验同样表明抗IGF-1受体单抗SCH717454并不能改善患者预后^[101]。此外, 临床试验发现抗IGF-1受体单抗MK-0646^[102]及IMC-A12^[103]与表皮生长因子受体拮抗剂西妥昔单抗(Cetuximab)联合治疗并不会增强西妥昔单抗的抗癌活性, 对晚期肠癌患者预后亦无积极影响。对于一线化疗方案失败的晚期肠癌患者应用抗IGF-1受体单抗AMG 479(ganitumab)联合四氢叶酸、伊立替康和5-氟尿嘧啶后也不会延长患者中位无进展生存期^[104]。以上几项关于IGF-1受体靶向药的临床实验结果表明抗IGF-1受体单抗对于未加选择的结直肠癌患者并不会带来额外的生存收益, 同时IGF-1受体靶向药还可能会导致患者血糖升高, 这对于罹患结直肠癌的糖尿病患者的血糖管理也会造成不良影响^[105]。尽管大多数涉及IGF-1受体靶向药的临床实验以失败告终, 但在这些临床研究中仍有少数患者在抗IGF-1受体单抗治疗获益, 目前如何对临床中这部分患者进行识别和区分仍是抗IGF-1受体单抗由临床前实验走向临床应用中亟待解决的问题。

除高胰岛素血症以外, 高血糖同样是增加糖尿病患者结直肠癌发病风险的重要因素。日常血糖管理对于2型糖尿病患者十分重要, 处于早期2型糖尿病的患者可通过改变生活方式来使血糖得到控制, 然而随着疾病发展大部分患者需要在此基础上使用口服降糖药使血糖达到理想控制, 但是到疾病后期胰岛β细胞分泌胰岛素的功能逐渐降低时, 患者便需要外用胰岛素来控制血糖甚至维持生命。如前所述, 多项研究发现胰岛素增敏剂二甲双胍在改善胰岛素抵抗控制血糖的同时具有多种抗癌作用, 口服二甲双胍可以降低糖尿病患者结直肠癌的发病风险, 并且能够对合并糖尿病的结直肠癌患者预后产生积极影响, 使患者获得生存收益。因此, 二甲双胍可以考虑作为具有肠癌高危因素的糖尿病患者的一线降糖药。噻唑烷二酮类药物也属于另一种胰岛素增敏剂, 目前关于噻唑烷二酮类降糖药对糖尿病患者结直肠癌发病风险的影响尚无统一结论。部分临床研究结果表明噻唑烷二酮类降糖药(如罗格列酮)可以降低肠癌发病风险, 然而仍有部分临床试验并未发现噻唑烷二酮类降糖药的这种保护作用。此外, 多项研究表明促胰岛素分泌剂磺脲类药物可能会增加肠癌发病风险, 而α-葡萄糖苷酶抑制剂则被认为有助于降低肠癌发病风险。目前关于磺脲类降糖药和α-葡萄糖苷酶抑制剂对糖尿病患者罹患肠癌风险影响的临床研究较为有限, 尚待进一步探究。除了上述口服降糖药, 对于晚期糖尿病患者外用胰

岛素是不可避免的治疗选择。胰岛素本身作为生长因子, 具有促进细胞有丝分裂、抑制细胞凋亡的促癌作用, 动物实验和流行病学研究均证实高水平的胰岛素能够增加结直肠癌发病率, 促进肿瘤组织生长。使用胰岛素控制血糖的糖尿病患者大多处于疾病后期, 由于长期高血糖造成机体免疫功能降低、诱发慢性炎症和氧化应激以及肠道自主神经损伤导致肠内容物中的致癌物质与肠粘膜接触时间延长, 这些患者本身罹患结直肠癌等恶性肿瘤的风险增大, 而外源性应用胰岛素治疗又加重了体内高胰岛素血症, 从而进一步促进结直肠癌的发生发展。目前有研究发现长效胰岛素类似物甘精胰岛素和地特胰岛素的使用并不会引起糖尿病患者罹患结直肠癌的风险增加^[106, 107], 但是同时也有研究指出甘精胰岛素和地特胰岛素与人胰岛素对糖尿病患者发生肠癌风险的影响并无差别^[108]。鉴于胰岛素治疗可以增加糖尿病患者患癌风险, 长效胰岛素类似物是否可以成为保护糖尿病患者的替代治疗选择尚需更多临床试验加以验证。因此, 对于具有结直肠癌高危因素以及已经合并结直肠癌的糖尿病患者如何进行合理规范的血糖管理和降糖治疗仍是值得关注和研究的问题。

5 结论

综上所述, 糖尿病和结直肠癌存在密切相关性, 糖尿病可视为结直肠癌发生的独立危险因素。糖尿病患者罹患结直肠癌风险增高的病理生理学机制可能与高血糖、高胰岛素血症及胰岛素样生长因子轴、慢性炎症与氧化应激、胃肠动力障碍以及免疫功能损害有关。除此之外, 糖尿病还可能会促进结直肠癌转移, 对结直肠癌患者预后造成消极影响, 糖尿病损害结直肠癌患者预后的具体机制尚需进一步深入研究。糖尿病患者作为结直肠癌的高危人群, 临床上亟待避免增加结直肠癌发病风险的降糖治疗规范, 并且建议对糖尿病患者进行肠镜检查、肿瘤标志物监测等早期筛查, 从而做到糖尿病人群结直肠癌的早诊早治。

6 参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 2 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-1480 [PMID: 31631858 DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0]
- 3 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版). 中华内分泌代谢杂志 2021; 37: 311-398 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142]
- 4 Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y, Chen Y, Yang L, Bian Z, Bragg F, Millwood IY, Shen L, Zhou S, Liu J, Chen J, Li L, Holmes MV, Chen Z. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal

- cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72: 919-925 [PMID: 29970599 DOI: 10.1136/jech-2018-210651]
- 5 Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972-980 [PMID: 12096082 DOI: 10.1093/jnci/94.13.972.]
 - 6 Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 863-876 [PMID: 21938478 DOI: 10.1007/s10654-011-9617-y]
 - 7 Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, Ma W, Hu Y, Ogino S, Hu FB, Wen D, Chan AT, Giovannucci EL, Zhang X. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer* 2018; 119: 1436-1442 [PMID: 30401889 DOI: 10.1038/s41416-018-0314-4]
 - 8 Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1304-1319 [PMID: 24105007 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a479f9]
 - 9 Zanders MM, Vissers PA, Haak HR, van de Poll-Franse LV. Colorectal cancer, diabetes and survival: epidemiological insights. *Diabetes Metab* 2014; 40: 120-127 [PMID: 24507584 DOI: 10.1016/j.diabet.2013.12.007]
 - 10 Jeon JY, Jeong DH, Park MG, Lee JW, Chu SH, Park JH, Lee MK, Sato K, Ligibel JA, Meyerhardt JA, Kim NK. Impact of diabetes on oncologic outcome of colorectal cancer patients: colon vs. rectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e55196 [PMID: 23405123 DOI: 10.1371/journal.pone.0055196]
 - 11 Huang YC, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, Chang SC, Lan YT, Wang HS, Liu CY, Yang YW, Teng HW. Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 211-220 [PMID: 20387072 DOI: 10.1007/s00432-010-0879-7]
 - 12 Ottaiano A, Nappi A, Tafuto S, Nasti G, De Divitiis C, Romano C, Cassata A, Casaretti R, Silvestro L, Avallone A, Capuozzo M, Capozzi M, Maiolino P, Quagliarillo V, Scala S, Iaffaioli VR. Diabetes and Body Mass Index Are Associated with Neuropathy and Prognosis in Colon Cancer Patients Treated with Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Chemotherapy. *Oncology* 2016; 90: 36-42 [PMID: 26731722 DOI: 10.1159/000442527]
 - 13 林鑫, 郑艳, 崔同建. 结直肠癌合并2型糖尿病与淋巴结转移及肝转移的关系. *中国癌症防治杂志* 2016; 8: 18-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2016.01.05]
 - 14 滕家安, 秦俭, 梁远, 王仁生, 汤春园. 2型糖尿病与结直肠癌关系的临床研究. *中国肿瘤临床* 2010; 37: 152-155 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2010.03.009]
 - 15 Sun J, Jin T. Both Wnt and mTOR signaling pathways are involved in insulin-stimulated proto-oncogene expression in intestinal cells. *Cell Signal* 2008; 20: 219-229 [PMID: 17993259 DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.10.010]
 - 16 Coca C, Martin G, Rivera E, Davio C, Cricco G, Lemos B, Fitzsimons C, Gutierrez A, Levin E, Levin R, Croci M, Bergoc RM. An experimental model of diabetes and cancer in rats. *Eur J Cancer* 1998; 34: 889-894 [PMID: 9797703 DOI: 10.1016/s0959-8049(97)10077-6]
 - 17 Guan J, Zhang H, Wen Z, Gu Y, Cheng Y, Sun Y, Zhang T, Jia C, Lu Z, Chen J. Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells. *Cancer Lett* 2014; 345: 132-139 [PMID: 24334138 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.12.006]
 - 18 Rojas A, Morales MA. Advanced glycation and endothelial functions: a link towards vascular complications in diabetes. *Life Sci* 2004; 76: 715-730 [PMID: 15581904 DOI: 10.1016/j.lfs.2004.09.011]
 - 19 Rojas A, González I, Morales E, Pérez-Castro R, Romero J, Figueroa H. Diabetes and cancer: Looking at the multiligand/RAGE axis. *World J Diabetes* 2011; 2: 108-113 [PMID: 21860695 DOI: 10.4239/wjd.v2i7.108]
 - 20 Reid SE, Kay EJ, Neilson LJ, Henze AT, Serneels J, McGhee EJ, Dhayade S, Nixon C, Mackey JB, Santi A, Swaminathan K, Athineos D, Papalazarou V, Patella F, Román-Fernández Á, ElMaghloob Y, Hernandez-Fernaund JR, Adams RH, Ismail S, Bryant DM, Salmeron-Sanchez M, Machesky LM, Carlin LM, Blyth K, Mazzone M, Zanivan S. Tumor matrix stiffness promotes metastatic cancer cell interaction with the endothelium. *EMBO J* 2017; 36: 2373-2389 [PMID: 28694244 DOI: 10.15252/emboj.201694912]
 - 21 Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, Zänker KS. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br J Cancer* 2011; 104: 345-352 [PMID: 21179032 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606050]
 - 22 Dawson SL. Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. *Cancer* 2004; 100: 149-155 [PMID: 14692035 DOI: 10.1002/cncr.20013]
 - 23 Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006; 107: 28-36 [PMID: 16721800 DOI: 10.1002/cncr.21950]
 - 24 Tran TT, Naigamwalla D, Oprea AI, Lam L, McKeown-Eyssen G, Bruce WR, Giacca A. Hyperinsulinemia, but not other factors associated with insulin resistance, acutely enhances colorectal epithelial proliferation in vivo. *Endocrinology* 2006; 147: 1830-1837 [PMID: 16410309 DOI: 10.1210/en.2005-1012]
 - 25 李瑞湘, 洪涛. 细胞自噬与2型糖尿病患者并发肿瘤的关系. *广东医学* 2016; 37: 462-464
 - 26 Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch Physiol Biochem* 2009; 115: 86-96 [PMID: 19485704 DOI: 10.1080/13813450902878054]
 - 27 Jenkins PJ, Besser GM, Fairclough PD. Colorectal neoplasia in acromegaly. *Gut* 1999; 44: 585-587 [PMID: 10205184 DOI: 10.1136/gut.44.5.585]
 - 28 Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000; 183: 1-9 [PMID: 10699960 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200004)183:1<1::AID-JCP1>3.0.CO;2-J]
 - 29 Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1472-1489 [PMID: 10995803 DOI: 10.1093/jnci/92.18.1472]
 - 30 Akagi Y, Liu W, Zebrowski B, Xie K, Ellis LM. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by insulin-like growth factor-I. *Cancer Res* 1998; 58: 4008-4014 [PMID: 9731515]
 - 31 Freier S, Weiss O, Eran M, Flyvbjerg A, Dahan R, Nephesh I, Safra T, Shiloni E, Raz I. Expression of the insulin-like growth factors and their receptors in adenocarcinoma of the colon. *Gut* 1999; 44: 704-708 [PMID: 10205209 DOI: 10.1136/gut.44.5.704]
 - 32 Lahm H, Amstad P, Wyniger J, Yilmaz A, Fischer JR, Schreyer M, Givel JC. Blockade of the insulin-like growth factor-I receptor inhibits growth of human colorectal cancer cells: evidence of a functional IGF-II-mediated autocrine loop. *Int J Cancer* 1994; 58: 452-459 [PMID: 8050827 DOI: 10.1002/ijc.2910580325]
 - 33 Marks AG, Carroll JM, Purnell JQ, Roberts CT Jr. Plasma distribution and signaling activities of IGF-II precursors. *Endocrinology* 2011; 152: 922-930 [PMID: 21285309 DOI: 10.1210/en.2010-0784]
 - 34 Belharazem D, Magdeburg J, Berton AK, Beissbarth L, Sauer C, Sticht C, Marx A, Hofheinz R, Post S, Kienle P, Ströbel P. Carcinoma of the colon and rectum with deregulation of insulin-like growth factor 2 signaling: clinical and molecular implications. *J Gastroenterol* 2016; 51: 971-984 [PMID: 26984550 DOI: 10.1007/s00535-016-1181-5]
 - 35 Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: R321-R339 [PMID: 24080445 DOI: 10.1530/ERC-13-0231]
 - 36 Zhong H, Fazanbaker C, Chen C, Breen S, Huang J, Yao X, Ren

- P, Yao Y, Herbst R, Hollingsworth RE. Overproduction of IGF-2 drives a subset of colorectal cancer cells, which specifically respond to an anti-IGF therapeutic antibody and combination therapies. *Oncogene* 2017; 36: 797-806 [PMID: 27399333 DOI: 10.1038/onc.2016.248]
- 37 Sanderson MP, Hofmann MH, Garin-Chesa P, Schweifer N, Wernitznig A, Fischer S, Jeschko A, Meyer R, Moll J, Pecina T, Amhof H, Weyer-Czemilofsky U, Zahn SK, Adolf GR, Kraut N. The IGF1R/INSR Inhibitor BI 885578 Selectively Inhibits Growth of IGF2-Overexpressing Colorectal Cancer Tumors and Potentiates the Efficacy of Anti-VEGF Therapy. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 2223-2233 [PMID: 28729397 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0336]
- 38 Zhang L, Zhou W, Velculescu VE, Kern SE, Hruban RH, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. Gene expression profiles in normal and cancer cells. *Science* 1997; 276: 1268-1272 [PMID: 9157888 DOI: 10.1126/science.276.5316.1268]
- 39 Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y. Circulation insulin-like growth factor peptides and colorectal cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 3583-3590 [PMID: 23269623 DOI: 10.1007/s11033-012-2432-z]
- 40 Takano Y, Shiota G, Kawasaki H. Analysis of genomic imprinting of insulin-like growth factor 2 in colorectal cancer. *Oncology* 2000; 59: 210-216 [PMID: 11053988 DOI: 10.1159/000012163]
- 41 Chao W, D'Amore PA. IGF2: epigenetic regulation and role in development and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 111-120 [PMID: 18308616 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.005]
- 42 Tian F, Tang Z, Song G, Pan Y, He B, Bao Q, Wang S. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypomethylation of the H19 differentially methylated region in the tumor tissue of colorectal cancer patients. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1536-1540 [PMID: 22427002 DOI: 10.3892/mmr.2012.833]
- 43 Puccini A, Berger MD, Naseem M, Tokunaga R, Battaglin F, Cao S, Hanna DL, McSkane M, Soni S, Zhang W, Lenz HJ. Colorectal cancer: epigenetic alterations and their clinical implications. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868: 439-448 [PMID: 28939182 DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.09.003]
- 44 Cui H, Cruz-Correa M, Giardiello FM, Hutcheon DF, Kafonek DR, Brandenburg S, Wu Y, He X, Powe NR, Feinberg AP. Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk. *Science* 2003; 299: 1753-1755 [PMID: 12637750 DOI: 10.1126/science.1080902]
- 45 Cucak H, Grunnet LG, Rosendahl A. Accumulation of M1-like macrophages in type 2 diabetic islets is followed by a systemic shift in macrophage polarization. *J Leukoc Biol* 2014; 95: 149-160 [PMID: 24009176 DOI: 10.1189/jlb.0213075]
- 46 Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 1175-1183 [PMID: 17476347 DOI: 10.1172/JCI31537]
- 47 van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2569-2578 [PMID: 19755644 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372]
- 48 Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003; 92: 18J-26J [PMID: 12957323 DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00612-x]
- 49 Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3831-3852 [PMID: 22632748 DOI: 10.2174/138161212802083707]
- 50 Lewis AM, Varghese S, Xu H, Alexander HR. Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment. *J Transl Med* 2006; 4: 48 [PMID: 17096856 DOI: 10.1186/1479-5876-4-48]
- 51 Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer. *Front Biosci (Elite Ed)* 2013; 5: 461-478 [PMID: 23277002 DOI: 10.2741/e628]
- 52 Roca-Rodríguez MDM, López-Tinoco C, Fernández-Deudero Á, Murri M, García-Palacios MV, García-Valero MDA, Tinahones FJ, Aguilar-Diosdado M. Unfavorable cytokine and adhesion molecule profiles during and after pregnancy, in women with gestational diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64: 18-25 [PMID: 28440766 DOI: 10.1016/j.endinu.2016.10.003]
- 53 Li C, Quan J, Wei R, Zhao Z, Guan X, Liu Z, Zou S, Wang X, Jiang Z. Leptin Overexpression as a Poor Prognostic Factor for Colorectal Cancer. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 7532514 [PMID: 32596369 DOI: 10.1155/2020/7532514]
- 54 Vansaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1926-1932 [PMID: 2355630 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0930]
- 55 Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients* 2011; 3: 637-682 [PMID: 22254115 DOI: 10.3390/nu3060637]
- 56 Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, Caviglia JM, Khiabarian H, Adeyemi A, Bataller R, Lefkowitz JH, Bower M, Friedman R, Sartor RB, Rabadan R, Schwabe RF. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012; 21: 504-516 [PMID: 22516259 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.007]
- 57 Bernstein C, Holubec H, Bhattacharyya AK, Nguyen H, Payne CM, Zaitlin B, Bernstein H. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch Toxicol* 2011; 85: 863-871 [PMID: 21267546 DOI: 10.1007/s00204-011-0648-7]
- 58 Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589: 47-65 [PMID: 15652226 DOI: 10.1016/j.mrrev.2004.08.001]
- 59 Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 111-128 [PMID: 29018272 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.119]
- 60 Smith CJ, McKay GA, Fisher M. Diabetes, colorectal cancer and cyclooxygenase 2 inhibition. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 810-815 [PMID: 18373616 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01726.x]
- 61 Hofmann AF, Cravetto C, Molino G, Belforte G, Bona B. Simulation of the metabolism and enterohepatic circulation of endogenous deoxycholic acid in humans using a physiologic pharmacokinetic model for bile acid metabolism. *Gastroenterology* 1987; 93: 693-709 [PMID: 3623017 DOI: 10.1016/0016-5085(87)90430-6]
- 62 Lee HY, Crawley S, Hokari R, Kwon S, Kim YS. Bile acid regulates MUC2 transcription in colon cancer cells via positive EGFR/PKC/Ras/ERK/CREB, PI3K/Akt/IkappaB/NF-kappaB and p38/MSK1/CREB pathways and negative JNK/c-Jun/AP-1 pathway. *Int J Oncol* 2010; 36: 941-953 [PMID: 20198339 DOI: 10.3892/ijo.00000573]
- 63 Washo-Stultz D, Crowley-Weber CL, Dvorakova K, Bernstein C, Bernstein H, Kunke K, Waltmire CN, Garewal H, Payne CM. Role of mitochondrial complexes I and II, reactive oxygen species and arachidonic acid metabolism in deoxycholate-induced apoptosis. *Cancer Lett* 2002; 177: 129-144 [PMID: 11825660 DOI: 10.1016/s0304-3835(01)00786-8]
- 64 Pai R, Tarnawski AS, Tran T. Deoxycholic acid activates beta-catenin signaling pathway and increases colon cell cancer growth and invasiveness. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 2156-2163 [PMID: 15004225 DOI: 10.1091/mbc.e03-12-0894]
- 65 Barrasa JL, Olmo N, Lizarbe MA, Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol In Vitro* 2013; 27: 964-977 [PMID: 23274766 DOI: 10.1016/j.tiv.2012.12.020]
- 66 Dworacki G, Urazayev O, Bekmukhambetov Y, Iskakova S, Frycz BA, Jagodziński PP, Dworacka M. Thymic emigration patterns in patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Immunology* 2015; 146: 456-469 [PMID: 26271466 DOI: 10.1111/imm.12522]
- 67 Piątkiewicz P, Milek T, Bernat-Karpińska M, Ohams M, Czech A, Ciostek P. The dysfunction of NK cells in patients with type 2

- diabetes and colon cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013; 61: 245-253 [PMID: 23456207 DOI: 10.1007/s00005-013-0222-5]
- 68 Kamarudin MNA, Sarker MMR, Zhou JR, Parhar I. Metformin in colorectal cancer: molecular mechanism, preclinical and clinical aspects. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 491 [PMID: 31831021 DOI: 10.1186/s13046-019-1495-2]
 - 69 Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, Kip KE. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34: 2323-2328 [PMID: 21949223 DOI: 10.2337/dc11-0512]
 - 70 Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, Tsai HN, Chang YH, Huang YC. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800000 individuals. *BMC Cancer* 2011; 11: 20 [PMID: 21241523 DOI: 10.1186/1471-2407-11-20]
 - 71 刘霞, 向开敏. 二甲双胍联合Folfox6治疗结直肠癌合并2型糖尿病的临床疗效分析. *肿瘤药学* 2013; 3: 361-364 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2013.089]
 - 72 Lee JH, Kim TI, Jeon SM, Hong SP, Cheon JH, Kim WH. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 2012; 131: 752-759 [PMID: 21913184 DOI: 10.1002/ijc.26421]
 - 73 Baglia ML, Cui Y, Zheng T, Yang G, Li H, You M, Xu L, Murff H, Gao YT, Zheng W, Xiang YB, Shu XO. Diabetes Medication Use in Association with Survival among Patients of Breast, Colorectal, Lung, or Gastric Cancer. *Cancer Res Treat* 2019; 51: 538-546 [PMID: 29986576 DOI: 10.4143/crt.2017.591]
 - 74 Tran TT, Medline A, Bruce WR. Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 1013-1015 [PMID: 8959325]
 - 75 Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Leavitt A, Tao Y, Gaziano JM, Stampfer MJ. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 546-553 [PMID: 15069117 DOI: 10.1093/jnci/djh082]
 - 76 Wei EK, Ma J, Pollak MN, Rifai N, Fuchs CS, Hankinson SE, Giovannucci E. A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 850-855 [PMID: 15824155 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0661]
 - 77 Wong P, Weiner MG, Hwang WT, Yang YX. Insulin therapy and colorectal adenomas in patients with diabetes mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1833-1840 [PMID: 22879206 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0771]
 - 78 Bu WJ, Song L, Zhao DY, Guo B, Liu J. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 301-309 [PMID: 25099257 DOI: 10.1111/bcp.12350]
 - 79 Wang L, Cai S, Teng Z, Zhao X, Chen X, Bai X. Insulin therapy contributes to the increased risk of colorectal cancer in diabetes patients: a meta-analysis. *Diagn Pathol* 2013; 8: 180 [PMID: 24175949 DOI: 10.1186/1746-1596-8-180]
 - 80 Yin S, Bai H, Jing D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients: a systemic review and meta-analysis. *Diagn Pathol* 2014; 9: 91 [PMID: 24885616 DOI: 10.1186/1746-1596-9-91]
 - 81 Chen CH, Lin CL, Hsu CY, Kao CH. Insulin enhances and metformin reduces risk of colorectal carcinoma in type-2 diabetes. *QJM* 2020; 113: 194-200 [PMID: 31593243 DOI: 10.1093/qjmed/hcz253]
 - 82 Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1044-1050 [PMID: 15480982 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.011]
 - 83 方阳, 周宏, 夏建福, 李日增, 杨大庆, 李霄阳, 黄河. 胰岛素对2型糖尿病并发结直肠癌肿瘤预后的影响. *中国现代医生* 2012; 50: 68-70
 - 84 Chen SW, Tsan YT, Chen JD, Hsieh HI, Lee CH, Lin HH, Wang JD, Chen PC; Health Data Analysis in Taiwan Research Group. Use of thiazolidinediones and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes: a nationwide, population-based, case-control study. *Diabetes Care* 2013; 36: 369-375 [PMID: 23043163 DOI: 10.2337/dc11-2197]
 - 85 Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM, Chan KA. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology* 2012; 55: 1462-1472 [PMID: 22135104 DOI: 10.1002/hep.25509]
 - 86 Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, Peng T, Strom BL, Van Den Eden SK, Ehrlich SF, Habel LA. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 923-929 [PMID: 21447664 DOI: 10.2337/dc10-1067]
 - 87 Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012; 38: 475-484 [PMID: 23041441 DOI: 10.1016/j.diabet.2012.06.003]
 - 88 Liu Y, Jin PP, Sun XC, Hu TT. Thiazolidinediones and risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2018; 24: 75-81 [PMID: 29637913 DOI: 10.4103/sjg.SJG_295_17]
 - 89 Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, Siegel ER, Midathada MV, Kim L, Kim PJ, Owens RJ, Lang NP. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1476-1481 [PMID: 17442990 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.2777]
 - 90 Shin CM, Kim N, Han K, Kim B, Jung JH, Oh TJ, Lee DH. Anti-diabetic medications and the risk for colorectal cancer: A population-based nested case-control study. *Cancer Epidemiol* 2020; 64: 101658 [PMID: 31887708 DOI: 10.1016/j.canep.2019.101658]
 - 91 Singh S, Singh H, Singh PP, Murad MH, Limburg PJ. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 2258-2268 [PMID: 24042261 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0429]
 - 92 Soranna D, Scotti L, Zamboni A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, La Vecchia C, Mancia G, Corrao G. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012; 17: 813-822 [PMID: 22643536 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0462]
 - 93 Tseng YH, Tsan YT, Chan WC, Sheu WH, Chen PC. Use of an α -Glucosidase Inhibitor and the Risk of Colorectal Cancer in Patients With Diabetes: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2015; 38: 2068-2074 [PMID: 26307605 DOI: 10.2337/dc15-0563]
 - 94 Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Pollak MN. Serum insulin-like growth factor I and subsequent risk of colorectal cancer among Japanese-American men. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 424-431 [PMID: 12936897 DOI: 10.1093/aje/kwg176]
 - 95 Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, Biessy C, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Pischon T, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita BH, Vrieling A, Allen NE, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Borgquist S, Dumeaux V, Torhild Gram I, Lund E, Trichopoulos A, Makrygiannis G, Benetou V, Molina E, Donate Suárez I, Barricarte Gurrea A, Gonzalez CA, Tormo MJ, Altzibar JM, Olsen A, Tjønneland A, Grønbaek H, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Slimani N, Boffetta P, Jenab M, Riboli E, Kaaks R. Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2010; 126: 1702-1715 [PMID: 19810099 DOI: 10.1002/ijc.24927]
 - 96 Weber MM, Fottner C, Liu SB, Jung MC, Engelhardt D, Baretton GB. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor

- in human colon carcinomas. *Cancer* 2002; 95: 2086-2095 [PMID: 12412161 DOI: 10.1002/cncr.10945]
- 97 Leiphakpam PD, Agarwal E, Mathiesen M, Haferbier KL, Brattain MG, Chowdhury S. In vivo analysis of insulin-like growth factor type 1 receptor humanized monoclonal antibody MK-0646 and small molecule kinase inhibitor OSI-906 in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 87-94 [PMID: 24173770 DOI: 10.3892/or.2013.2819]
 - 98 Cohen BD, Baker DA, Soderstrom C, Tkalecic G, Rossi AM, Miller PE, Tengowski MW, Wang F, Gualberto A, Beebe JS, Moyer JD. Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti-type 1 insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody CP-751, 871. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2063-2073 [PMID: 15756033 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1070]
 - 99 Flanagan SA, Pitts TM, Eckhardt SG, Tentler JJ, Tan AC, Thorburn A, Leong S. The insulin-like growth factor I receptor/insulin receptor tyrosine kinase inhibitor PQIP exhibits enhanced antitumor effects in combination with chemotherapy against colorectal cancer models. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5436-5446 [PMID: 20943761 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2054]
 - 100 Becerra CR, Salazar R, Garcia-Carbonero R, Thomas AL, Vázquez-Mazón FJ, Cassidy J, Maughan T, Castillo MG, Iveson T, Yin D, Green S, Bergsland EK. Figitumumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer previously treated with standard therapies: a nonrandomized, open-label, phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 695-702 [PMID: 24488322 DOI: 10.1007/s00280-014-2391-2]
 - 101 Lin EH, Lenz HJ, Saleh MN, Mackenzie MJ, Knost JA, Pathiraja K, Langdon RB, Yao SL, Lu BD. A randomized, phase II study of the anti-insulin-like growth factor receptor type 1 (IGF-1R) monoclonal antibody robatumumab (SCH 717454) in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Med* 2014; 3: 988-997 [PMID: 24905030 DOI: 10.1002/cam4.263]
 - 102 Scalfani F, Kim TY, Cunningham D, Kim TW, Tabernero J, Schmoll HJ, Roh JK, Kim SY, Park YS, Guren TK, Hawkes E, Clarke SJ, Ferry D, Frödin JE, Ayers M, Nebozhyn M, Peckitt C, Loboda A, Mauro DJ, Watkins DJ. A Randomized Phase II/III Study of Dalotuzumab in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Chemorefractory, KRAS Wild-Type, Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv258 [PMID: 26405092 DOI: 10.1093/jnci/djv258]
 - 103 Reidy DL, Vakiani E, Fakih MG, Saif MW, Hecht JR, Goodman-Davis N, Hollywood E, Shia J, Schwartz J, Chandrawansa K, Dontabhaktuni A, Youssoufian H, Solit DB, Saltz LB. Randomized, phase II study of the insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor IMC-A12, with or without cetuximab, in patients with cetuximab- or panitumumab-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4240-4246 [PMID: 20713879 DOI: 10.1200/JCO.2010.30.4154]
 - 104 Cohn AL, Tabernero J, Maurel J, Nowara E, Sastre J, Chuah BYS, Kopp MV, Sakaeva DD, Mitchell EP, Dubey S, Suzuki S, Hei YJ, Galimi F, McCaffery I, Pan Y, Loberg R, Cottrell S, Choo SP. A randomized, placebo-controlled phase 2 study of ganitumab or conatumumab in combination with FOLFIRI for second-line treatment of mutant KRAS metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 1777-1785 [PMID: 23510984 DOI: 10.1093/annonc/mdt057]
 - 105 King H, Aleksic T, Haluska P, Macaulay VM. Can we unlock the potential of IGF-1R inhibition in cancer therapy? *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 1096-1105 [PMID: 25123819 DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.07.004]
 - 106 Wu JW, Filion KB, Azoulay L, Doll MK, Suissa S. Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetes Care* 2016; 39: 486-494 [PMID: 26740633 DOI: 10.2337/dc15-1816]
 - 107 Pradhan R, Yin H, Yu OHY, Azoulay L. The Use of Long-Acting Insulin Analogs and the Risk of Colorectal Cancer Among Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Drug Saf* 2020; 43: 103-110 [PMID: 31838652 DOI: 10.1007/s40264-019-00892-5]
 - 108 But A, De Bruin ML, Bazelier MT, Hjellvik V, Andersen M, Auvinen A, Starup-Linde J, Schmidt MK, Furu K, de Vries F, Karlstad Ø, Ekström N, Haukka J. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia* 2017; 60: 1691-1703 [PMID: 28573394 DOI: 10.1007/s00125-017-4312-5]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

