

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.08.017

胰腺癌患者危险因素及其临床意义分析

黄 爱, 沈 薇[△]

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

[摘要] **目的** 探讨胰腺癌(PC)患者危险因素及其临床意义。**方法** 回顾性分析重庆医科大学附属第一、二医院近 10 年 936 例 PC 患者临床资料,收集同期年龄、性别匹配的未合并肿瘤、消化系统及激素代谢异常类疾病患者 832 例为对照组,分析两组性别、年龄、糖尿病(DM)发病率及病程、降糖药物类别、BMI,以及胰腺炎病史、PC 家族史、DM 家族史的区别及相关性。**结果** PC 组中男性多于女性,且随年龄增加男性比例更高;PC 组中合并 DM 251 例(26.8%),明显高于对照组 DM 的发病率 13.0% ($P<0.01$);PC 组中新发 DM 高达 14.1%(132/936),明显高于对照组 3.4% ($P<0.01$)。PC 家族史、胰腺炎病史、DM 家族史、超重和肥胖是 PC 发生的独立危险因素,新发 DM 患者 PC 发生风险升高 4.9 倍,二甲双胍可降低 PC 发生风险。二甲双胍组确诊 DM 至 PC 发生时间最长(18.86±3.46)个月,未用药组时间最短(6.44±1.07)个月。**结论** 伴 DM 家族史、PC 家族史、胰腺炎病史、超重及肥胖的新发 DM 患者应警惕 PC 发生,二甲双胍可能具有延缓新发 DM 患者 PC 发生、发展的作用。

[关键词] 胰腺肿瘤;新发糖尿病;降糖药物;发病时间

[中图法分类号] R576 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)08-1064-04

Analysis on risk factors and clinical significance in patients with pancreatic cancer
HUANG Ai, SHEN Wei[△]

(Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors and clinical significances in the patients with pancreatic cancer(PC). **Methods** The clinical data of 936 patients with PC in the Affiliated Hospital of Chongqing Medical University during the past 10 years were retrospectively analyzed, and contemporaneous 832 age and sex-matched cases of non-complicating tumor and disease of digestive system and metabolic abnormality were collected as the control group. The differences and correlation between the two groups were analyzed retrospectively, including the gender, age, incidence and course of diabetes mellitus(DM), category of hypoglycemic drugs, body mass index(BMI), history of pancreatitis, family history of PC and family history of diabetes. **Results** (1) There were more males than females in PC group, moreover the male proportion was much higher than the female proportion with the age growing. In the PC group, 251 cases (26.8%) were complicating DM, which was significantly higher than 13.0% of DM occurrence rate in the control group ($P<0.01$); in the PC group, new onset DM was up to 14.1%(132/936), which was obviously higher than 3.4% in the control group ($P<0.01$). The family history of PC, history of pancreatitis, family history of diabetes, overweight and obesity were the independent risk factors for PC. The risk of PC in new-onset DM patients was increased by 4.9 times. Metformin could decrease the risk of developing PC. The time from diagnosed DM to PC in the metformin group was longest [(18.86±3.46) months], which in the non-medication group was shortest [(6.44±1.07) months]. **Conclusion** New-onset DM patients with family history of DM, family history of PC, history of pancreatitis, overweight and obese should be vigilant to develop PC. For the new-onset DM patients, anti-diabetic drugs influence the onset time of PC and metformin may have effect to delay the occurrence and development of PC.

[Key words] pancreatic neoplasms; new onset diabetes mellitus; anti-diabetic drugs; onset time

糖尿病(DM)是常见的代谢紊乱疾病,近年来在临床工作中也发现 DM 合并胰腺癌(PC)病例有增加趋势。本研究对重庆医科大学附属第一、二医院近 10 年收治的 PC 患者的临床资料进行分析,以期发现其危险因素及降糖药物对其影响,以提高临床认识并为临床用药及后续研究提供线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重庆医科大学附属第一、二医院 2006—2015 年 PC 患者为病例组,同期年龄、性别匹配的未合并肿瘤、消化系统及激素代谢异常类疾病患者作为对照组。DM(1999 年 WHO 标准):(1)有典型症状,空腹血糖大于或等于 7.0

mmol/L 或餐后血糖大于或等于 11.1 mmol/L;(2)无症状,但连续 2 次空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L 或餐后血糖大于或等于 11.1 mmol/L;(3)无典型症状,空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L 或餐后血糖大于或等于 11.1 mmol/L,且口服糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L;除外 1 型糖尿病及妊娠期糖尿病。PC:(1)病理组织诊断 PC 经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP),胰管细胞刷片或活检,超声内镜下穿刺活检,超声、CT 引导下细针经皮穿刺活检,术中切割针穿刺活检,直接切取组织活检,胰腺外病变(淋

巴结或转移病灶)活检或细胞学检查;(2)临床诊断 PC,临床表现和 B 超、CT、MRI、ERCP、MRCP、PET/CT 等至少 2 项影像学检查提示 PC 特征的占位性病变;除外临床表现及影像学高度提示但胰腺穿刺病理阴性者。

1.2 方法 回顾性查找患者临床资料,获取基本信息如年龄、性别、身高、体质量、BMI;既往疾病如 DM 病程及治疗情况、PC 家族史、DM 家族史、胰腺炎病史等;因 PC 病情进展快,生存期短,本研究将 PC 患者第 1 次出现临床症状或影像学异常时间近似等同发病时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 Dunnet-*t* 检验;计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析 PC 的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 根据入选标准共收集 PC 患者 936 例,男 607 例,女 329 例,平均年龄(65.12±12.32)岁,其中病理诊断确诊 67.7%(634/936);对照组患者 832 例,男 540 例,女 292 例,平均年龄(63.71±13.50)岁。与对照组相比,病例组男性多于女性,且随年龄增加,男性比例更高。病例组患者 DM 家族史、PC 家族史、胰腺炎病史、超重及肥胖比例明显高于对照组($P<0.05$)。936 例 PC 患者合并 DM 251 例(26.8%),对照组 108 例(13.0%),差异有统计学意义($P<0.01$)。新发 DM(病程小于或等于 2 年)在病例组高达 14.1%(132/936),而对照组仅 3.4%(28/832),差异有统计学意义($P<0.01$)。病例组患者同时诊断为 PC 与 DM 12 例(1.3%),对照组 10 例(1.2%),差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 PC 危险因素多因素分析 以是否患 PC 为应变量,将 PC 家族史、BMI、胰腺炎病史、DM 家族史、DM 病程、DM 用药方案纳入二分类 Logistic 回归分析。结果显示,DM 家族史、PC 家族史、胰腺炎病史均为 PC 发生的独立危险因素。其中新发 DM 患者 PC 发生风险升高 4.9 倍。超重和肥胖可增加 PC 发生风险,使用二甲双胍为 PC 保护因素,见表 2。

2.3 PC 组中新发 DM 患者降糖药物类别与 PC 发生时间早晚的关系 对 PC 组 132 例新发 DM 患者进行分析,二甲双胍组从确诊 DM 至 PC 的发生时间最长(18.86±3.46)个月,未用药组

时间最短(6.44±1.07)个月,其余分别为促胰岛素分泌(9.86±3.11)个月、胰岛素(13.36±2.42)个月、联合用药(12.44±1.32)个月,见表 3。以未用药组为对照组,发现促胰岛素分泌、二甲双胍、胰岛素及联合用药方案对确诊 DM 至 PC 的发生时间有影响,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 1 两组患者一般情况比较

项目	病例组	对照组	<i>P</i>
性别			>0.05
男	607(64.9)	540(64.9)	
女	329(35.1)	292(35.1)	
年龄(岁)			>0.05
≤50	123(13.1)	124(14.9)	
51~60	196(20.9)	183(22.0)	
61~70	272(29.1)	250(30.0)	
>70	345(36.9)	275(33.1)	
BMI			<0.01
正常(18.5~22.9 kg/m ²)	520(55.6)	624(75.0)	
超重(23~24.9 kg/m ²)	328(35.0)	176(21.2)	
肥胖(25~29.9 kg/m ²)	88(9.4)	32(3.8)	
DM 情况			<0.01
有	239(25.6)	98(11.8)	
同时诊断*	12(1.3)	10(1.2)	
DM 用药方案			<0.01
促胰岛素分泌	59(6.3)	10(1.2)	
二甲双胍	31(3.3)	41(4.9)	
胰岛素	68(7.3)	13(1.6)	
未用药	62(6.6)	22(2.6)	
联合用药 [#]	31(3.3)	22(2.6)	
合并 PC 家族史	30(3.2)	8(1.0)	<0.01
合并胰腺炎病史	68(7.3)	23(2.8)	<0.01
合并 DM 家族史	43(4.6)	16(1.9)	<0.01

*:同时诊断为 PC 和 DM;#:联合 1 种以上口服降糖药,排除先后口服多种降糖药物病例

表 2 PC 危险因素多因素分析

类别	病例组/对照组[n(%)/n(%)]	<i>B</i>	<i>S.E</i>	<i>Wals</i>	<i>P</i>	OR(95%CI)
BMI						
超重(23~24.9 kg/m ²)	328(35.0)/176(21.2)	0.908	0.116	61.710	<0.01	2.48(1.98,3.11)
肥胖(25~29.9 kg/m ²)	88(9.4)/32(3.8)	1.253	0.222	31.922	<0.01	3.50(2.67,5.41)
DM 病程						
≤2 年	132(14.1)/28(3.4)	1.589	0.574	7.660	<0.01	4.90(1.59,15.08)
>2~5 年	40(4.3)/25(3.0)	0.624	0.606	1.060	>0.05	1.87(0.57,6.12)
>5 年	67(7.2)/45(5.4)	0.370	0.589	0.394	>0.05	1.45(0.46,4.59)
DM 用药方案						
促胰岛素分泌	59(6.3)/10(1.2)	0.698	0.660	1.117	>0.05	2.01(0.55,7.33)

续表 2 PC 危险因素多因素分析

类别	病例组/对照组[n(%)/n(%)]	<i>B</i>	<i>S. E</i>	<i>Wals</i>	<i>P</i>	OR(95%CI)
二甲双胍	31(3.3)/41(4.9)	1.313	0.613	4.581	≤0.05	0.27(0.08,0.90)
胰岛素	68(7.3)/13(1.6)	0.944	0.642	2.160	>0.05	2.57(0.73,9.04)
未用药	62(6.6)/22(2.6)	0.421	0.441	0.909	>0.05	1.52(0.64,3.62)
联合用药	31(3.3)/22(2.6)	0.341	0.631	0.292	>0.05	0.71(0.21,2.45)
合并 PC 家族史	30(3.2)/8(1.0)	1.041	0.439	5.610	≤0.05	2.83(1.20,6.70)
合并胰腺炎病史	68(7.3)/23(2.8)	1.082	0.256	17.798	≤0.01	2.95(1.78,4.88)
合并 DM 家族史	43(4.6)/16(1.9)	0.918	0.324	8.010	≤0.01	2.50(1.31,4.73)

表 3 新发 DM 降糖方案对确诊 DM 至确诊 PC 时间关系的影响

项目	<i>n</i>	Mean	SD	95%CI	<i>F</i>	<i>P</i>
促胰岛素分泌	40	9.86	3.11	8.87~10.86	76.174	<0.01
二甲双胍	14	18.86	3.46	16.86~20.86		
胰岛素	28	13.36	2.42	12.42~14.30		
联合用药	16	12.44	1.32	11.74~13.14		
未用药	34	6.44	1.07	6.07~6.82		

表 4 新发 DM 治疗方式对确诊 PC 时间关系的影响

项目	<i>MD</i>	<i>SE</i>	<i>P</i>	95%CI
促胰岛素分泌	3.42	0.53	<0.01	1.89~5.00
二甲双胍	12.42	0.94	<0.01	9.34~15.49
胰岛素	6.92	0.49	<0.01	5.45~8.38
联合用药	6.00	0.38	<0.01	4.85~7.15

3 讨 论

PC 是常见的消化系统恶性肿瘤之一,其侵袭性强,恶性程度高,每年死亡的人数与新发病例数大致相等。已有研究显示,吸烟、饮酒、男性为 PC 发生的危险因素^[1-2]。本研究显示,PC 人群中男性多于女性,且随年龄增加男性比例更高,而 PC 合并 DM 人群中男性也多于女性(55.4% vs. 44.6%,*P*<0.01),这与以上研究相符,考虑此现象可能与男性患者吸烟、饮酒比例高于女性有关。

随着生活水平的提高及饮食结构的变化,DM 发病率呈上升趋势,已有较多文献揭示 DM 与 PC 关系密切,PC 患者中高达 80% 的患者合并糖耐量异常,30%~40% 的患者合并 DM^[3-6]。且 PC 发生风险与 DM 的病程呈负相关,病程 2 年内的新发 DM 患者罹患 PC 风险最高^[7]。

本研究显示,PC 群体中合并 DM 251 例(26.8%),明显高于对照组 DM 发病率 13.0%(*P*<0.01),而 PC 群体中合并糖耐量异常也高于对照组(55.9% vs. 24.6%,*P*<0.01)。PC 合并 DM 群体中新发 DM 占 52.6%(132/251),新发 DM 使得 PC 的发生风险增加 4.9 倍,考虑 DM 致 PC 发病机制主要包括(1)高胰岛素血症及胰岛素抵抗:二者可相互促进,高胰岛素水平通过影响胰岛细胞的增殖与代谢而诱发肿瘤发生,这可能是 DM 导致 PC 的主要机制。(2)高血糖:高血糖可增加糖醛

还原酶活性,特异性的激活多元醇通路,促进癌变发生;高血糖为肿瘤细胞的生长提供能量来源及条件,诱发肿瘤细胞的生长。(3)胰岛素样生长因子(insulin like growth factor,IGF):IGF 结构与胰岛素类似,DM 患者 IGF-1 值明显增高,长期高状态 IGF-1 能使人体对胰岛素灵敏度增加,引起类似高胰岛素血症状态,诱发 PC 的发生^[8-11]。

目前,国内外对于 PC 危险因素的研究越来越多,尤其关于老年性 PC 与新发 DM 的相关性,PC 好发于老年人。本研究中,≥50 岁 PC 患者 123 例(13.1%),随年龄增加 PC 比例增加,>70 岁患者 345 例(36.9%)。考虑主要原因与 DM 患病率随年龄增加有关。

虽然手术切除是 PC 较为有效的治疗手段,但因 PC 缺乏典型早期症状,临床上一旦发现多为晚期,故对 PC 的早期诊断显得尤为重要,已有研究显示 PC 合并 DM 患者肿瘤标志物波动范围较大^[12],CA 19-9、CEA 及 micro RNA 对 PC 的筛查与诊断价值目前尚无明确、统一的结论^[13-14]。

多项研究显示,DM、男性、吸烟、饮酒、肥胖、PC 家族史、血脂异常可增加 PC 的发生风险。而本研究二元 Logistic 回归分析显示,DM 家族史、PC 家族史、胰腺炎病史、超重及肥胖均为 PC 发生的独立危险因素。故临床实践中,对于老年新发 DM 患者,尤其伴 DM 家族史、PC 家族史、胰腺炎病史、超重及肥胖者,需警惕 PC 的发生,必要时可行 PC 相关筛查,提高早期诊断率。

二甲双胍可降低 DM 患者 PC 发生风险在本研究中再次被证实。二甲双胍为常用降糖药物,其一方面通过减少肝糖原的产生降低肠道对糖的吸收,另一方面通过增加外周糖的摄取而提高胰岛素的敏感性,具有提高 2 型 DM 患者血糖耐受性,降低基础和餐后血糖的作用,尤其适用于肥胖的 2 型 DM 患者。本研究显示:服用二甲双胍患者 PC 发生风险减少 73%,这与已有研究相符^[15-16],考虑主要与药物作用机制有关,二甲双胍抑制肿瘤的机制主要包括:(1)通过 LKB1-AMPK-mTOR 通路直接抑制肿瘤生长;(2)通过降低宿主胰岛素水平间接作用于恶性肿瘤;(3)抑制肿瘤细胞 EMT 及杀灭肿瘤干细胞;(4)抑制肿瘤新生血管生成和炎症反应^[17]。这也进一步支持了降糖药物对人类癌症有影响的结论^[18]。故对于合并 PC 高危因素的新发 DM 患者,推荐使用二甲双胍降糖。

PC 预后差,中位生存期 4~6 个月,5 年生存率仅 5%^[19-20],故本研究进一步分析 PC 组中新发 DM 患者临床资料,以期发现 PC 发生早晚的影响因素,结果显示:不同降糖药

物对 PC 发生早晚有影响,二甲双胍组发病时间最长,未用药组时间最短,提示二甲双胍可能具有延缓新发 DM 患者 PC 发生、发展的作用,考虑此作用主要与二甲双胍作用机制有关,这对于合并 PC 发生高危因素的新发 DM 患者降糖药物选择具有临床指导意义。但因本研究为回顾性研究,部分用药信息获取不全,不除外病历查找过程中口服药种类信息不全可能,且用药剂量亦无法全面得知,故关于降糖药剂量效应及生活方式与 PC 发生风险的相关性,还需前瞻性研究进一步证实。

综上所述,DM 家族史、PC 家族史、胰腺炎病史、超重及肥胖是 PC 发生的独立危险因素,新发 DM 可增加 PC 发生风险,对伴有上述危险因素的新发 DM 患者应警惕 PC 发生,对此类高危人群进行 PC 早期筛查显得尤为重要。二甲双胍为 PC 保护因素,对上述高危人群推荐使用二甲双胍。而新发 DM 患者降糖药物对 PC 发生时间早晚有影响,二甲双胍可能具有延缓新发 DM 患者 PC 发生、发展的作用。

参考文献

- [1] TSENG C H. New-onset diabetes with a history of dyslipidemia predicts pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2013, 42(1):42-48.
- [2] 马明磊,周美岑,杨婧,等. 合并不同糖尿病病程的胰腺癌患者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.
- [3] BEN Q W, XU M J, NING X Y, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer; a meta-analysis of cohort studies[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(13):1928-1937.
- [4] MCAULIFFE J C, CHRISTEIN J D. Type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer[J]. *Surg Clin N Am*, 2013, 93(3):619.
- [5] 戴欣,赵红川. 糖尿病,周围神经浸润和胰腺癌患者手术切除后整体生存率的关系[J]. *肝胆外科杂志*, 2010(5):376.
- [6] PANNALA R, LEIRNESS J B, BAMLET W R, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4):981-987.
- [7] LI D, YEUNG S C, HASSAN M M, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2):482-488.
- [8] 李晓岚,陈卫昌. 糖尿病与胰腺癌发生发展的关系[J]. *医学综述*, 2011, 17(11):1652-1654.
- [9] NIE J, SAGE E H. SPARC functions as an inhibitor of adipogenesis[J]. *J Cell Commun Signal*, 2009, 3(3/4):247-254.
- [10] KOLB H. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle induced low-grade inflammation[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(1):10-20.
- [11] 校新华,齐翠娟. 糖尿病治疗与肿瘤风险的关系[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(8):3.
- [12] 刘婷婷,王立夫. 胰腺癌发生发展过程中糖尿病的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(8):496-498.
- [13] WANG J, SEN S. Micro RNA functional network in pancreatic; from biology to biomarkers of disease [J]. *J Biosci*, 2011, 36:481-491.
- [14] PAPAConstantinou I G, LYKoudis P M, GAZOULI M, et al. A review on the role of microRNA in biology, diagnosis, and treatment of pancreatic adenocarcinoma [J]. *Pancreas*, 2012, 41:671-677.
- [15] WANG Z, LAI S T, 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.
- [16] 陈纪涛,刘季芳. 二甲双胍抗肿瘤机制研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(16):2757-2758.
- [17] LEE M S, HSU C C, WAHLQVIST M L, et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese; a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1):20.
- [18] SIEGAL R, DEEPA M S, DDVM A J. Cancer statistics, 2012[J]. *A Cancer J Clin*, 2012, 62(1):10-29.
- [19] YEO T P, LOWENFELS A B. Demographics and epidemiology of pancreatic cancer[J]. *Cancer J*, 2012, 18(6):477-484.
- [20] 张太平,王天笑,赵玉沛. 胰腺癌诊断和治疗的瓶颈与对策[J]. *中华消化外科杂志*, 2012, 11(1):41-44.

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2017-12-26)