

结直肠恶性肿瘤病人合并糖尿病与否预后的差异

杨楠, 黄艳超, 刘子琦, 杜会, 邵明佳, 张兆国, 赵秀峰*

牡丹江医学院第一临床医学院, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2023年12月24日; 录用日期: 2024年1月17日; 发布日期: 2024年1月24日

摘要

结直肠癌是消化系统的恶性肿瘤之一, 在我国的发病率及死亡率呈逐渐上升的趋势, 严重危害人们的健康。糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损, 或两者兼有引起, 可导致各种组织的慢性损害及功能障碍。而合并糖尿病的结直肠恶性肿瘤病人预后更差。本篇综述重点说明了合并糖尿病的患者从生存期, 发生机制, 其他器官及营养状态几个方面与没有糖尿病的结直肠癌患者进行对比, 说明二者预后的差异。

关键词

结直肠癌, 糖尿病, 生存期, 发生机制, 其他器官, 营养状态

Difference in Prognosis of Colorectal Cancer Patients with or without Diabetes Mellitus

Nan Yang, Yanchao Huang, Ziqi Liu, Hui Du, Mingjia Shao, Zhaoguo Zhang, Xiufeng Zhao*

The First Clinical Medical College of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

Received: Dec. 24th, 2023; accepted: Jan. 17th, 2024; published: Jan. 24th, 2024

Abstract

Colorectal cancer is one of the malignant tumors of the digestive system. In our country, the morbidity and mortality show a gradually rising trend. It does great harm to people's health. Diabetes is a metabolic disease characterized by high blood sugar, which is caused by defective insulin secretion or impaired biological action, or both, and can lead to chronic damage and dysfunction of

*通讯作者。

文章引用: 杨楠, 黄艳超, 刘子琦, 杜会, 邵明佳, 张兆国, 赵秀峰. 结直肠恶性肿瘤病人合并糖尿病与否预后的差异[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1258-1263. DOI: 10.12677/acm.2024.141182

various tissues. The prognosis of colorectal cancer patients with diabetes mellitus is worse. This review focuses on the comparison of survival time, pathogenesis, other organs and nutritional status of patients with colorectal cancer with and without diabetes, indicating the difference in prognosis between the two patients.

Keywords

Colorectal Cancer, Diabetes Mellitus, Survival, Pathogenesis, Other Organs, Nutritional Status

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

结直肠癌又称“大肠癌”，是指来源于大肠上皮的癌症，在全球范围内，结直肠癌是第三位最常见的恶性肿瘤，也是第二位最常见的恶性肿瘤死亡原因。据 WHO 癌症研究中心的 GLOBOCAN 项目估计，2018 年全球范围内结直肠癌心法病例数约为 180 万，死亡数约为 88 万，随着人口老龄化、社会经济发展和生活方式的改变，人数仍在增加[1]。在我国以直肠癌最为常见，其次是结肠癌，尤其是在城市和东部地区。影响大肠癌的病因有饮食因素、遗传因素、化学致癌物质、消化道疾病、生活方式及寄生虫，多种因素影响大肠癌分级及分期，影响大肠癌预后[2]。

根据世界卫生组织(2018 年)的数据，2014 年，全球有 4.22 亿成年人患有糖尿病，其患病率自 1980 年以来几乎翻了一番，从 4.7% 上升到 8.5%。这一疾病虽然是非传染性的，但正在以全球流行病的形式出现，对富裕社会和非富裕社会都构成越来越大的威胁。它既慢性又复杂，是目前世界上发病率和死亡率的主要原因，影响所有年龄组[3]。糖尿病又分为几种类型，但以 I 型和 II 型(T1DM 和 T2DM)最为常见。糖尿病的影响因素有遗传因素[4]、饮食因素[5]、生活方式等[6]。

结肠恶性肿瘤是一个慢性长期的疾病，糖尿病也是一个慢性长期的疾病，结肠恶性肿瘤是否合并糖尿病对结直肠癌患者的预后具有显著差异，本篇综述主要从糖尿病影响结直肠癌的病死率、生存期，糖尿病对结直肠癌患者影响机制，糖尿病影响结直肠癌患者其他器官及结直肠癌患者合并糖尿病使用化疗药的预后来分析结肠恶性肿瘤病人合并糖尿病与没有糖尿病预后的差异。

2. 糖尿病对结直肠癌患者生存期的影响

结直肠癌的发生风险与糖尿病息息相关，对已经发生结直肠癌的患者，高血糖状态更是影响结直肠癌的患者的预后[7]。在 Bella Francesca 的文章中评估了糖尿病对意大利结直肠癌患者总体死亡率和癌症特异性死亡率的影响[8]。选取 2003~2005 年诊断的成人(≥ 15 岁)结直肠癌病例，大多数随访至 2008 年底，随机从意大利癌症登记处数据库中选择，共选取 1039 例。通过查阅患者的临床记录获得糖尿病的状态、性别、年龄、肿瘤分期、亚位、治疗、形态和分级。泊松多变量回归模型，校正了潜在的混杂变量，根据糖尿病状态估计全因死亡率和特异性死亡率的风险比。发现与非糖尿病人相比，糖尿病患者的全因死亡风险更高[HR 1.41; 95% 可信区间(CI) 1.18~1.70]和结直肠癌死亡(HR 1.36; 95% CI 1.11~1.67)，无性别或亚位点差异。说明糖尿病与总体死亡率和结直肠癌特异性死亡率的增加显著相关，糖尿病是结直肠癌的一个负面预后因素[9]。

糖尿病与结直肠癌风险增加有关,对 1993~2003 年在南澳大利亚癌症登记处记录的 2013 名结直肠癌患者的回顾性队列进行了检查。使用竞争性风险分析评估结直肠癌生存率与糖尿病相关住院史的关联,调整社会人口学因素和诊断时的癌症分期。2765 例结直肠癌患者(26.5%)有糖尿病并发症入院史,最常见的是多种并发症(32%),其次是肾脏和眼部并发症。有糖尿病并发症病史的患者的 5 年和 10 年癌症生存率分别为 63%和 56%,显著低于无这些并发症患者的 66%和 60% (调整亚风险比 1.11, 95% CI 1.02~1.20) [10]。当这些糖尿病相关的住院治疗早于癌症诊断年份时,结直肠癌死亡的风险较低。即,与同年住院相比,癌症诊断前的调整 SHR 80.95, 0% CI 66.0~97.3 和 5.0, 76% CI 95.0~59.0, 所以有糖尿病相关住院史的结直肠癌患者的生存率较差,特别是如果这些住院与癌症诊断在同一年。所以糖尿病控制不佳的病史预示着结直肠癌死亡的风险增加[11]。

3. 糖尿病影响结直肠癌的发生机制

血管对结直肠癌的发生发展是至关重要的,如果没有新生血管的建立,肿瘤的直径不会大于 2~3 mm, TF (组织因子)可调节肿瘤细胞的血管生成—抗血管生成平衡。高表达的 TF 转染细胞与未转染的相比较,高表达的转染细胞肿瘤生长快,血流丰富并且肿瘤体积大。并且 TF 具有促进血管内皮生长因子(VEGF)的释放功能,升高的 VEGF 直接作用于内皮细胞,具有促进血管新生,肿瘤生长及转移作用[12]。周红等人的“组织因子在肿瘤细胞的表达及作用中”更是说明了这一点。而糖尿病的患者 TF 处于一个高表达的状态。糖尿病(DM)是一种促血栓和促炎症的状态,合并高血糖症的患者会增加循环组织因子(TF)和凝血酶[13]的产生。在 A Koneti Rao 等人的文章中分析揭示了典型胰岛素受体信号转导和凝血途径的改变,发现了胰岛素信号通路中血小板 GSK3B 和 PTPN1 上调, STXBP4 下调,凝血通路中 F3 和 TFPI 上调。单核细胞、PIK3C3、PTPN11、TFPI 下调。血小板、单核细胞 GSK β 、PTPN11 蛋白及 TF 抗原升高[14]。所以糖尿病的患者与非糖尿病的患者相比, TF 高表达,肿瘤生长快,肿瘤体积大,预后更差。

胰岛素样生长因子(IGF)通路的遗传变异可能进一步增加结直肠癌(CRC)与 2 型糖尿病(T2DM)相关的风险[15]。T2DM 和 IGF 通路遗传变异对结直肠癌风险的共同影响可以增加对机制的认识。来自荷兰队列研究的参与者(n = 120,852)在 1986 年 55~69 岁时完成了基线问卷。自报发病 \geq 30 年的基线 DM 被归类为 T2DM。来自 IGF 通路的 18 个单核苷酸多态性(snp)聚集在遗传风险评分(GRS)中。根据 T2DM 状态与 GRS 分位数和 IGF1 19-CA 重复多态性类别的组合,估计结直肠癌的 Cox 比例风险比(HRs)。基线 T2DM 患病率在亚队列成员中为 3.1%,在 CRC 病例中为 3.8%。将合并分类与最低 GRS 分位数的非 T2DM 个体进行比较,作为参考,GRS 分位数最高的伴有和不伴有 T2DM 的患者 CRC 风险显著增加,尤其是伴有 T2DM 的患者(HR = 2.28, 95% CI: 1.11, 4.66) [16]。与无 T2DM 的 IGF1 19-CA 野生型携带者相比,携带两个 IGF1 19-CA 变异重复等位基因与无 T2DM 的 CRC 风险显著降低相关(HR = 0.76, 95% CI: 0.63~0.91)。当存在 T2DM 时,这种关联不存在。我们对联合效应的研究表明,IGF 通路中不利等位基因的存在可能进一步增加与 T2DM 相关的 CRC 风险[17]。

4. 糖尿病影响结直肠癌患者其他器官

糖尿病分为 1 型和 2 型糖尿病,不同类型的糖尿病对身体的影响不同。1 型糖尿病更倾向于对肾毒性的影响,2 型糖尿病倾向于影响心脏毒性的影响[18]。当结直肠癌患者有 1 型糖尿病时,肾小球滤过率及血清肌酐清除率会相应的下降,对于肾脏会出现不可逆性的损伤, Iryna Tsaryk 更是证实了这点[19]。对于结直肠癌手术的患者,术前的肾脏损伤使手术后肺部的感染率增加,增加了短期的死亡率,总生存期和无病生存期更短, Xiao-Yu Liu 的 meta 分析采用 Newcastle-Ottawa 量表进行质量评价,数据分析采用 RevMan 5.3,发现共有 9 项研究包括 47,771 例患者符合,她分析了具体的并发症,发现肾损伤组肺部

感染的发生率更高,对肾透析组与非透析组进行亚组分型比较,证实了这点[20]。

1型糖尿病对结直肠癌患者的肾脏有不良影响,并且加重肺部感染,使结直肠癌患者预后更差。2型糖尿病对于心脏的影响更是受到世界的关注,2型糖尿病加重了心脏衰竭的影响,心力衰竭是2型糖尿病的常见并发症,是该疾病高发病率和死亡率高死亡率的原因之一,与非糖尿病患者相比,其发生心力衰竭的风险高出2~5倍[21]。2型糖尿病导致较高的冠状动脉疾病及高血压的患病率,从而导致较高的心力衰竭发病率,糖尿病性心肌病也会引起心力衰竭。而结直肠癌患者对于心脏的损伤更是影响它的预后,并且结肠癌和直肠癌本身也会引起心力衰竭的发病率,Josephina G Kuiper等人的文章从荷兰癌症和初级保健数据的相关队列中选择2007年至2014年间诊断出的结肠癌和直肠癌幸存者,并根据性别、出生年份、全科医生(GP)实践和随访期间与无癌症对照进行匹配。根据索引日期(病例诊断日期)后的GP记录诊断确定心力衰竭的发生。Cox比例风险模型用于估计风险比(hr),并对年龄、性别、高血压、糖尿病和高胆固醇血症进行校正。共有5333例结肠癌病例和2468例直肠癌病例与31,204例无癌对照相匹配。与无癌对照组相比,所有病例中HF的风险均有统计学意义的增加[22]。所以对于有糖尿病的结直肠癌患者相比没有糖尿病的患者增加了心脏肾脏及其他器官的损伤,使其预后更差。

5. 糖尿病人饮食状态对于结直肠癌患者的影响

糖尿病是临床发病率较高的慢性疾病,患者以持续的高血糖状态为典型特征,加之受胰岛素抵抗和脂质代谢异常等因素影响会造成微循环障碍,加重患者病情,对其身心健康造成严重影响[23]。临床对于糖尿病的患者多采用胰岛素治疗的方式。但有调查显示,糖尿病患者的治疗依从性仍不理想。一定程度影响治疗疾病的效果,增加各种并发症[24]。饮食管理是糖尿病治疗的一项重要内容,科学合理的饮食治疗是控制糖尿病的治疗基础。能降低胰岛 β 细胞的负担,促进胰岛组织恢复。因此糖尿病患者合理健康的饮食显得尤为重要[25]。然而,对于糖尿病患者体重超标,爱吃腌制红肉,高热量,高脂肪饮食,缺乏锻炼等因素,无一不是引发结直肠癌的高危因素。国内外已有多家中心报道,经过长期的跟进随访,糖尿病患者患结直肠癌的比例比同年龄的健康对照人群更高。简单来说,糖尿病患者患结直肠癌的风险是健康人的2倍,如果糖尿病患者同时伴有肥胖,这种风险会提高到3倍左右。反过来,得结直肠癌,患糖尿病的风险也更高[26]。

对于中国人来说,体重指数BMI小于18属于体重过低,18.5到23.9属于正常,大于等于24属于超重,大于等于28属于肥胖。所以为了预防糖尿病更为了预防结直肠癌一方面我们要从生活习惯入手,避免久坐,高脂高热量饮食,多参加体育锻炼,多食新鲜果蔬。保持正常体重,有利于降低直肠癌的发病风险,也有利于控制血糖。

6. 小结

本篇综述主要陈述了糖尿病对结直肠癌患者生存期,发生机制,其他器官及饮食状态的影响。当然影响因素不止这些。糖尿病严重影响结直肠癌患者的预后,降低生活质量,反过来也是一样。对于这样的患者,随访及定期复诊就显得尤为重要。定期做体格检查,定期复查血清学及影像学的检查,3到5年的肠镜检查,定期的血糖检查能够帮助观察结直肠癌患者的生活质量及预后指标。我们也要从自身做起有良好的生活方式,预防糖尿病更预防结直肠癌,这样才能提高我们的生活质量,更能够享受自己的生活。

参考文献

- [1] Chen, H.D., Lu, B. and Dai, M. (2022) Colorectal Cancer Screening in China: Status, Challenges, and Prospects—China, 2022. *China CDC Weekly*, 4, 322-328. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2022.077>

- [2] Ortega-Avila, A.B., Cervera-Garvi, P., Ramos-Petersen, L., Chicharro-Luna, E. and Gijon-Nogueron, G. (2019) Patient-Reported Outcome Measures for Patients with Diabetes Mellitus Associated with Foot and Ankle Pathologies: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 146. <https://doi.org/10.3390/jcm8020146>
- [3] Bella, F., Minicozzi, P., Giacomini, A., Crocetti, E., Federico, M., de Leon, M. P., et al. (2013) Impact of Diabetes on Overall and Cancer-Specific Mortality in Colorectal Cancer Patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **139**, 1303-1310. <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1439-8>
- [4] Nagarajah, S., Alkandari, A. and Marques Vidal, P. (2023) Genetic Risk Scores: Are They Important for Diabetes Management? Results from Multiple Cross-Sectional Studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **15**, Article No. 227. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01204-9>
- [5] Tajadod, S., Shekari, S., Khalatbari Mohseni, G., Abbasi, K., Torki, S.A., et al. (2023) Association between Type 2 Diabetes and Different Types of Dietary Fats: A Case-Control Study. *Clinical Nutrition ESPEN*, **58**, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.08.034>
- [6] 周红, 胡红心. 组织因子在肿瘤细胞的表达及作用[J]. 血栓与止血学, 2007(1): 36-38.
- [7] Dubois, N., Muñoz Garcia, J., Heymann, D., and Renodon Cornière, A. (2023) High Glucose Exposure Drives Intestinal Barrier Dysfunction by Altering Its Morphological, Structural and Functional Properties. *Biochemical Pharmacology*, **216**, Article ID: 115765. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115765>
- [8] Koneti Rao, A., Freishtat, R.J., Jalagadugula, G., Singh, A., Mao, G., Wiles, A., Cheung, P. and Boden, G. (2014) Alterations in Insulin-Signaling and Coagulation Pathways in Platelets during Hyperglycemia-Hyperinsulinemia in Healthy Non-Diabetic Subject. *Thrombosis Research*, **134**, 704-710. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.06.029>
- [9] Tsaryk, I. and Pashkovska, N. (2022) The Role of Renal Damage Markers in the Diagnosis of Early Stages of Kidney Injury in Patients with Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Journal of Medicine and Life*, **15**, 792-796. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0062>
- [10] de Kort, S., Simons, C.C.J.M., van den Brandt, P.A., et al. (2019) Diabetes Mellitus, Genetic Variants in the Insulin-Like Growth Factor Pathway and Colorectal Cancer Risk. *International Journal of Cancer*, **145**, 1774-1781. <https://doi.org/10.1002/ijc.32365>
- [11] Sun, L.-B., Ding, A.-P., Han, Y., Song, M.-Q. and Shan, T.-D. (2023) The lncRNA Tincr Regulates the Abnormal Differentiation of Intestinal Epithelial Stem Cells in the Diabetic State Via the miR-668-3p/Klf3 Axis. *Current Stem Cell Research & Therapy*, **18**, 105-114. <https://doi.org/10.2174/1574888X1766620331124607>
- [12] Liu, X., Zhang, B., Cheng, Y., et al. (2022) Does Chronic Kidney Disease Affect the Complications and Prognosis of Patients after Primary Colorectal Cancer Surgery? *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **14**, 1199-1209. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i6.1199>
- [13] Selleh, P.K., Anto, E.O., Boadu, W.I.O., et al. (2023) Quality of Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Its Association with Markers of Coagulation and Inhibitors of Fibrinolysis: A Case-Control Study in the Upper West Region, Ghana. *Health Science Reports*, **6**, e1297. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1297>
- [14] Bueno Junior, C.R., Bano, A., Tang, Y., et al. (2023) Rapid Kidney Function Decline and Increased Risk of Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes: Findings from the ACCORD Cohort. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01869-6>
- [15] Kuiper, J.G., van Herk Sukel, M.P.P., et al. (2022) Risk of Heart Failure among Colon and Rectal Cancer Survivors: A Population-Based Case-Control Study. *ESC Heart Failure*, **9**, 2139-2146. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13923>
- [16] Li, M. and Roder, D. (2021) 633 Poorly Controlled Diabetes Is a Predictor of Colorectal Cancer Survival. *International Journal of Epidemiology*, **50**. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab168.380>
- [17] Lee, W.R., Han, K.T., Chang, Y.J., Park, S. and Kim, W. (2023) The Impact of the Incidence of Diabetic Complications on Mortality in Colorectal Cancer Patients with Diabetes: A Nationwide Study. *International Journal of Colorectal Disease*, **38**, Article No. 219. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04509-3>
- [18] Zozina, V.I., Covantev, S., Goroshko, O.A., Krasnykh, L.M. and Kukes, V.G. (2018) Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Current Cardiology Reviews*, **14**, 164-174. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180416115428>
- [19] Dussiot, A., Fouillet, H., Wang, J., Salomé, M., Huneau, J.-F., et al. (2021) The Health Value of Modelled Healthy Eating Patterns Is Largely Constrained by the Current Reference Values for Bioavailable Iron and Zinc. *Current Developments in Nutrition*, **5**, 119. https://doi.org/10.1093/cdn/nzab035_027
- [20] El Brahimi, S. Smith, M.L. and Pinheiro, P.S. (2019) Role of Pre-Existing Type 2 Diabetes in Colorectal Cancer Survival among Older Americans: A SEER-Medicare Population-Based Study 2002-2011. *International Journal of Colorectal Disease*, **34**, 1467-1475. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03345-8>
- [21] Li, J., Liu, J., Gao, C., Liu, F. and Zhao, H. (2017) Increased Mortality for Colorectal Cancer Patients with Preexisting

Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 62478-62488.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.19923>

- [22] De Bruijn, K.M.J., Arends, L.R., Hansen, B.E., Leeflang, S., Ruiter, R., *et al.* (2013) Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Diabetes Mellitus and Incidence and Mortality in Breast and Colorectal Cancer. *The British Journal of Surgery*, **100**, 1421-1429. <https://doi.org/10.1002/bjs.9229>
- [23] Hikisz, P. and Jacenik, D. (2023) Diet as a Source of Acrolein: Molecular Basis of Aldehyde Biological Activity in Diabetes and Digestive System Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, 6579. <https://doi.org/10.3390/ijms24076579>
- [24] 姚晶, 徐林芳, 吴春蕾, 吴静, 尤广青. 饮食健康教育对维持性血液透析患者饮食管理行为、钙磷代谢及营养状况的影响[J]. 中国健康家教育, 2020(12): 1141-1144.
- [25] 尹恒, 秦棋. 数字健康个性化营养管理对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局的影响[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(8): 982-985.
- [26] 张显龙, 刘旭生, 傅立哲, 唐芳, 张鼎君, 王凌澜, 夏冰清, 董陈娣, 吴一帆. 远程饮食记录法与纸质 3d 饮食记录法对慢性肾脏病患者营养管理依从性的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021(15): 1909-1914.