

# 2型糖尿病与胰腺癌术后并发症及预后研究进展

章惊雷<sup>1</sup>, 庄言<sup>2</sup>, 陈启龙<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第一附属医院胰腺外科, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第一附属医院疼痛科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

## 摘要

目的: 2型糖尿病(T2DM)与胰腺癌(PC)之间的关系很复杂, 目前国内外已对该研究相关方面进行详细讨论, 但结果仍有争议, 为进一步探讨T2DM与PC预后的关系, 结合目前国内外的近期研究, 总结其中的发生机制及相关研究进展。方法: 检索近年国内外有关2型糖尿病与胰腺癌相关研究并进行综述。结果: T2DM与PC术后并发症的研究相对较少, 是否影响胰瘘和胃排空延迟等并发症国内外研究存在较大争议, 但是可以明确T2DM是PC预后的不利因素, 并且高血糖状态不利于PC的预后, 控制血糖是延长预后的重要环节。结论: T2DM对PC术后并发症的发生仍有争议, 在胰腺外科临床治疗方面有借鉴价值和指导意义, 明确T2DM与PC术后并发症的关系尚需制定更加详细的研究分组, 进一步增加数据量研究。

## 关键词

胰腺癌, 2型糖尿病, 并发症, 预后

# Research Progress on Postoperative Complications and Prognosis of Type 2 Diabetes and Pancreatic Cancer

Jinglei Zhang<sup>1</sup>, Yan Zhuang<sup>2</sup>, Qilong Chen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Pain, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Feb. 29<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 章惊雷, 庄言, 陈启龙. 2型糖尿病与胰腺癌术后并发症及预后研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4177-4184. DOI: 10.12677/acm.2024.142578

## Abstract

**Objective:** The relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and pancreatic cancer (PC) is very complicated. At present, the relevant aspects of this study have been discussed in detail at home and abroad, but the results are still controversial. In order to further explore the relationship between T2DM and PC prognosis, combined with recent studies at home and abroad, the pathogenesis and related research progress are summarized. **Method:** The research on type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer at home and abroad in recent years was reviewed. **Results:** There are relatively few studies on postoperative complications of T2DM and PC, and there are great controversies in domestic and foreign studies on whether it affects complications such as pancreatic fistula and delayed gastric emptying. However, it is clear that T2DM is an unfavorable factor for the prognosis of PC, and hyperglycemia is not conducive to the prognosis of PC, and blood glucose control is an important link to prolong the prognosis. **Conclusion:** T2DM is still controversial in the occurrence of postoperative complications of PC, and it has reference value and guiding significance in the clinical treatment of pancreatic surgery. To clarify the relationship between T2DM and postoperative complications of PC, more detailed research groups need to be developed to further increase the amount of data.

## Keywords

Pancreatic Cancer, Type 2 Diabetes, Complication, Prognosis

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. 引言

胰腺癌是侵袭性很强的恶性疾病，在癌症中死亡率排名第四，该疾病在中国呈上升趋势，往往在发病后期才被诊断，因此总的5年生存率约为11%。如今手术是治疗胰腺癌的主要手段，但手术并发症严重影响了患者的预后。2型糖尿病是一种代谢性疾病，其特征是由于胰岛素分泌及作用缺陷而导致的高血糖，有报告显示胰腺癌患者大部分都有糖耐量受损，并且胰腺切除术后2型糖尿病可得到改善，这表明2型糖尿病可能是由胰腺癌引起的。胰腺癌(PC)与2型糖尿病(T2DM)之间的关系很复杂，T2DM病既是PC的危险因素又是PC的并发症，其中机制还未完全阐明。因此，了解PC和T2DM的关系，有助于临床决策及治疗。此篇文章主要探讨T2DM对PC术后并发症及预后的影响，以及T2DM和PC术后并发症防治的策略。

## 2. 胰腺癌

1990年全球胰腺癌(PC)为196,000例，到2017年增长到441,000例，在过去的二十年里，全球每年确诊的PC数量增长了一倍[1]。鉴于PC是一种风险随着年龄增加而增加的疾病，并且很少在40岁之前发生，特别是在高收入国家，全球人口年龄结构的变化以及诊断水平的提高在很大程度上解释了癌症发病率增加的原因。尽管5年生存率从20世纪90年代的<5%提高到如今的11%，但PC的生存率仍然很低。在大多数病例中，低生存率在一定程度上归因于诊断的晚期，PC的发病率每年以0.5%至1.0%的速度增长，预计到2030年将成为癌症相关死亡率的第二大原因[2]。目前PC的发生从分子水平来说是在癌

前状态下,胰腺上皮内瘤变(PanINs)获得累积的遗传损伤,导致激发负责 PDAC 启动和维持的致癌基因,包括 KRAS、CDKN2A、TP53 和 SMAD4。最终基因组改变导致肿瘤抑制机制的多方面缺陷,从而使生长信号和炎症失调,这是 PC 发生的关键方面[3]。

### 3.2 型糖尿病

2 型糖尿病(T2DM)既是胰腺癌(PC)的危险因素,也是 PC 的后果,许多 PC 患者有 T2DM。在美国的一项从 1995 年到 2014 年基于州登记处的癌症发病率数据显示, T2DM 与 PC 的发病率之间存在关联。长期 T2DM (>3 年)患者发生 PC 的风险增加,并且 PC 发病率的年均百分比变化随着年龄的下降而增加,45~49 岁人群的发病率为 0.77%, 30~34 岁人群的发病率为 2.47%, 25~29 岁人群的发病率为 4.34%。尤其是肥胖 T2DM 患者是发生 PC 的高危人群,更应该关注[4]。新发糖尿病患者 3 年内被确诊为 PC 的几率比一般人高 6~8 倍,研究显示,50 岁以上新发糖尿病人群发生 PC 的几率为 0.8%~1.0% [5]。因此新发 T2DM 患者,可作为常规 PC 筛查和监测的目标群体[6]。在过去的几十年里,全球 T2DM 的患病率大幅上升,中国成人 T2DM 患病率从 2013 年的 10.9% 上升到 2018 年的 12.4% [7]。T2DM 发病率的增加可能是许多国家 PC 发病率增加的原因之一[8]。T2DM 患者发生 PC 的风险比非 T2DM 人群高出两倍之多,并且有研究证实随机血糖与 PC 风险呈正相关[9]。但国外有一些研究表明并不是所有 T2DM 患者罹患 PC 的风险会增加,在诊断为 >15~20 年的 T2DM 患者风险可能不会增加,而 >20 年的 T2DM 患者罹患 PC 的风险可能会升高[10]。这可能是糖尿病药物的使用导致的结果,有一些证据表明,增加胰岛素水平的治疗,如外源性胰岛素,有可能潜在的增加 PC 风险。二甲双胍(T2DM 药物)可以通过降低胰岛素抵抗来降低胰岛素水平,也可以降低患 PC 的风险,风险比为 0.15~0.54。与对照组(非使用者)相比,使用二甲双胍治疗糖尿病的 PC 患者延长了中位生存期,两组的中位生存期分别为 16 个月和 11 个月。尽管二甲双胍的抗肿瘤作用已在临床前和流行病学研究中体现,但目前还没有一致的观点认为二甲双胍对患糖尿病的 PC 患者有生存获益[11]。如今手术仍然是治疗 PC 的重要方法,许多研究表示 PC 与 T2DM 关系密切,PC 患者术前监测及术后预防都有很紧密的相关性。因此, T2DM 患者的预后及术后并发症成为当今临床治疗值得关注的重要环节。

### 4.2 型糖尿病和胰腺癌之间的关系

2 型糖尿病(T2DM)与胰腺癌(PC)之间的机制尚未明确。目前认为糖代谢异常可以导致 PC 的发生,发生机制可能包括:胰岛素抵抗、糖代谢异常导致的血糖升高、氧化应激与炎症反应以及异常的胰岛素/胰岛素样生长因子受体通路活化,从而抑制肿瘤细胞凋亡并且促进细胞的增殖[12]。研究表明高血糖是胰腺癌发病的直接刺激因素之一。高血糖可以异常活化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(MTOR)信号通路,还可能通过激活 O-GlcN 酰化和核苷酸缺失等,使基因组不稳定性增加,从而引起鼠类肉瘤病毒癌基因突变。并且高血糖与自由基形成的增加密切相关,并可能促进晚期糖基化终末产物形成,导致胰腺癌易感模型小鼠向侵袭性胰腺癌发展。此外,高血糖不仅使抗氧化酶的活性降低,还会产生促进有丝分裂、刺激胰脏癌细胞增殖、增加肿瘤干细胞特性的大量活性氧(ROS) [13]。

T2DM 是多种恶性肿瘤的危险因素,其中与胰腺癌的关系最为密切,68%胰腺癌患者存在糖耐量受损或糖尿病[14]。既往研究表明 PC 患者更容易出现 T2DM,但是 T2DM 是由梗阻性胰腺炎或旁分泌激素影响引起的,还是它只是 PC 的一个危险因素这个问题还在研究。在一项研究中为明确新发 T2DM 个体中 PC 的发病率,评估 T2DM 与 PC 病程之间的关系,该研究纳入了上海的 428,362 例新发 T2DM 患者,并使用东亚人群中的孟德尔随机化(MR)来调查这种相关性。计算所有患者和亚组的 PC 发病率,并与一般人群进行比较,结果显示新发 T2DM 患者的 PC 总体年发病率为 55.28/10 万人年,高于一般人群。表

明新发 T2DM 患者发生 PC 的风险会增高[15]。分子生物学层面揭示了高血糖的促肿瘤作用, 研究显示小鼠的高血糖可激活转化生长因子  $\beta$ -1 通路, 减少导管上皮细胞中 E-钙黏蛋白表达, 从而具有更具间质和促转移的形态特征。胰腺癌中高血糖和基因组不稳定性之间具有相关性。高血糖可导致核苷酸失衡和基因组不稳定, 从而促进 KRAS 突变[16]。

## 5.2 型糖尿病患者胰腺切除术后的并发症及预后

### 5.1. 胰瘘

术后胰瘘(POPF)是 PC 术后最常见的并发症, POPF 主要是由胰液漏到腹腔引起, 它可以导致腹腔感染和出血, 从而危及患者生命。目前研究已经确定了与胰十二指肠切除术(PD)临床相关胰瘘(CR-POPF)发生相关的多种危险因素。这些危险因素包括: 1) 患者相关的危险因素, 如体重指数(BMI) [17]和性别; 2) 围手术期危险因素如容量管理, 新辅助化疗及术前总胆红素水平; 3) 手术相关的危险因素, 如 PD 经验、吻合技术和术中失血量[18]。4) 胰腺相关的危险因素, 包括肿瘤组织学、肿瘤与胰管的位置、主胰管直径、和胰腺质地[19]。为了能够方便比较, 国际胰腺外科研究小组(ISGPF)于 2017 年公布了对术后胰瘘的定义, 临床相关的术后胰瘘被定义为引流液淀粉酶含量大于血清淀粉酶正常值上限的 3 倍且发生了与术后胰瘘直接相关的临床状态及预后改变。根据胰瘘对患者住院过程的临床影响, 定义了三个不同的等级(生化瘘、B 级胰瘘和 C 级胰瘘)。生化瘘是最常见的胰瘘类型, 本质上是暂时性的。临床状况良好, 无需特殊治疗。B 级和 C 级为严重的胰瘘, 这种现象需要制定具体的治疗措施, 包括: 静脉营养支持、抗炎抗感染治疗、减少胰液分泌、引流管引流及再次手术的可能[20]。在临床实践中, 人们试图通过各种手术技巧来防止 POPF 的发生, 容易忽略术前相关危险因素是否会促进 POPF 的形成。国外有研究报告通过 CT 和 MRI 检测, 发现 T2DM 患者胰腺的一个常见特征是脂肪含量增加。众所周知脂肪变性是肥胖和胰岛素抵抗的共同特征, 脂肪变性也发生在胰腺组织也可以得到合理解释, 胰腺的脂肪变性导致细胞功能受损, 其中外分泌功能密切相关的就是参与胰液分泌的腺泡细胞, 腺泡细胞功能受损可导致胰液分泌减少, 从而降低 POPF 的发生[21]。T2DM 患者还会出现胰岛功能障碍, 胰岛功能障碍的一个典型病理特征是胰岛纤维化, 纤维化是慢性炎症过程终末期的标志, 这种病理改变与 b 细胞功能下降和胰岛素分泌受损有关。免疫细胞、细胞因子、趋化因子在胰岛功能障碍的患者中增加, IL1b、TNF- $\alpha$  和 IFNc 最有可能在胰腺免疫浸润过程中共同作用, 诱导 b 细胞损伤和凋亡, 它们在糖尿病的发病机制中发挥重要作用[22]。在此之前就有研究表示由于 T2DM 患者其胰腺表现为高纤维化, 可能导致胰腺质地较硬, 由此可以减少 POPF 的发生[23]。近期国外有研究涉及 5407 名患者, 总共有 3333 名(81.3%)患者接受了胰十二指肠切除术, 576 名(14.0%)患者接受胰体尾切除术, 199 名(4.7%)患者进行了全胰切除术, 其中糖尿病组 1669 名, 非糖尿病组 3738 名。根据结果分析, 主要发现 POPF 的发生与更高的死亡率相关, 并且 POPF 在 T2DM 患者中发生率较低(5.0% vs 10.5%;  $P = 0.043$ ), 所有 C 级胰瘘都发生在非糖尿病患者中[23]。国内也有研究涉及 179 名患者的 PD 并发症数据, 通过对其数据回顾性分析得出, 单因素分析时 T2DM 患者较非 T2DM 患者术后更少地发生胰瘘, 但多因素分析显示 T2DM 术后胰瘘无统计学意义[24]。根据先前的和当今的研究结果分析, T2DM 患者术后发生胰瘘的可能比非 T2DM 患者要低, 但也有少量相关研究显示 T2DM 患者 POPF 发生率会比非 T2DM 患者高, 针对胰瘘应该更加详细的将数据资料分析分组, 增加样本量进一步深入探讨。

### 5.2. 术后感染

感染是 2 型糖尿病(T2DM)患者最受关注的结果。患有 PC 的 T2DM 患者行手术治疗后, 由于手术侵入操作、手术时间较长且该类患者机体免疫力低下, 术后更易发生感染。如果处理不当, 细菌在腹腔内

繁殖形成大量坏死物质, 导致全身感染症状。在胰岛素广泛应用之前, T2DM 患者不受控制的感染会造成严重的后果甚至死亡。尽管最近在抗高血糖和抗菌药物选择方面取得了进展, 但即使在今天感染依然是影响手术预后重要因素之一。T2DM 患者的常见感染包括呼吸道感染、泌尿生殖道感染以及皮肤和软组织感染[25]。在印度基于 380 名糖尿病感染的患者研究显示, 最常见的感染是软组织(42.8%)、呼吸道(30.2%)和泌尿生殖道(28.4%), 5.3%的患者存在多个部位的感染[26]。有研究指出, 控制不佳的高血糖会增加住院时间和感染率, 并且随着糖化血红蛋白(HbA1c)的增加, 感染的风险明显增加[27]。在丹麦的一项基于 69,318 名 2 型糖尿病患者的研究中, HbA1c 为 10.5% 及以上的个体感染的风险比 HbA1c 在 5.50 至 6.49% 之间的个体高 1.64 倍[28]。有研究表明, T2DM 患者在围术期和术后严格血糖控制与降低手术部位感染的发生率有关[29]。回顾关于胰腺癌术前 T2DM 影响的相关文献, 与 T2DM 患者相比, 围手术期高血糖会增加术后感染的风险, 血糖正常患者的预后更好。

### 5.3. 胃排空延迟及其他并发症

国外有一项动物研究将大鼠分组, 一组给予生理盐水输注(对照组), 另一组给予 20% 葡萄糖输注(实验组)。实验组随机选取大鼠将其迷走神经的前干和后干切断, 对照组只暴露迷走神经但不切断, 结果显示血糖水平的升高降低了胃的肌力, 并逐渐抑制胃蠕动, 在 250~300 mg/dl 的血糖水平下大鼠的胃肌力到达最大松弛。血糖水平从 300 降至 150 mg/dl, 大鼠恢复了部分胃蠕动, 表明高血糖可以刺激迷走神经运动回路, 这种刺激抑制胃蠕动并抑制高血糖介导的相关平滑肌的收缩[30]。因此患有胰腺癌(PC)的 2 型糖尿病(T2DM)人群如果血糖控制不稳定, 则在术后有更高的概率发生胃排空延迟(DGE)。先前有研究涉及 4833 名 PC 患者, 评估了术前 T2DM 对 PC 手术切除后并发症发生的影响, 并报告了 PC 伴 T2DM 的患者与无 T2DM 的 PC 患者相比, DGE 的发生率更高[31]。国外一项涉及 330 名患者的研究结果表明, 术后较高的血糖水平与术后 DGE 有关[32]。国内有一项回顾性研究表明, 当比较患者中的 T2DM 组和非 T2DM 组时, DGE 的发生率没有显著差异[24]。这与有关实验理论相悖, 其间的差异可能的原因是由于围术期血糖控制的稳定程度不同, 如果研究纳入的 PC 合并 T2DM 患者在术前均采取积极降糖治疗, 将血糖控制在理想范围内, 术后两组 DGE 的发生率将无明显区别。研究还显示 T2DM 组呼吸衰竭、心力衰竭、肾衰竭等全身并发症的发生率显著高于非 T2DM 组[24], 其中的机制可能与 T2DM 导致多器官功能受损有关。由此可见, T2DM 患者的全身并发症发生率相比较非 T2DM 患者仍有较大影响。

### 5.4. 胰腺切除术后长期生存率

胰腺癌(PC)术后生存率和患者是否淋巴结转移、肿瘤最大直径 $>2\text{cm}$ 、CA199  $> 37 \text{ U/ml}$ 、切缘 R0、脉管侵犯、血管切除及肿瘤低分化有很大的影响[33]。并且术后是否继续进行随访治疗也会影响患者的生存率。在许多癌症类型中, 众所周知预先存在的 T2DM 和高血糖是增加死亡率和降低生存率的危险因素, 而且 T2DM 患者术后并发症的发生直接影响了术后生存率[34]。T2DM 增加了 PC 发生的风险并可促进其进展影响预后, 但其中具体机制尚不清楚[35]。有研究显示, T2DM 患者的预后更差[36], 与非 T2DM 患者相比, T2DM 的胰腺癌患者在手术后死亡的可能高出 50%, 并且围手术期高血糖的改善可以降低术后死亡率[37]。2014 年进行的一项前瞻性队列研究表明, 患 T2DM 的 PC 患者的死亡率是非 T2DM 患者的 1.52 倍[38]。2015 年袁等人的另一项前瞻性队列研究显示, 长期 T2DM 的 PC 患者中位生存时间仅为 3 个月, 比非 T2DM 患者少两个月[39]。另外, 2022 年 Hsieh 等人发现患有 T2DM 的 PC 患者的癌症特异性生存率降低了 15% [40], 这表明 T2DM 患者的生存结果更差。以上分析显示, T2DM 是 PC 预后的不利因素, 并且高血糖状态不利于 PC 的预后, 控制血糖是延长预后的重要环节。

## 6. 结论

PC 和 T2DM 之间存在双向关系, PC 可以导致 T2DM, T2DM 也可以导致 PC, T2DM 即是 PC 的危险因素又是 PC 的并发症, 其中机制还未完全阐明。国内外对接受胰腺切除术的 2 型糖尿病(T2DM)患者的术后并发症发生率和长期生存率的研究很少。此外, 在数量有限的研究中, T2DM 的定义各不相同, 因此很难比较研究之间的数据。总结以往报告的结果, 在 T2DM 患者和非 T2DM 患者中, 一些术后并发症的发病率相似, 如胃排空延迟(DGE)等。T2DM 对胰腺切除术后并发症的发生仍有争议, 需要使用准确一致的 T2DM 定义, 并且制定更加详细的研究分组, 增加数据量进一步研究。

## 基金项目

国家重点实验室开放课题项目: 胰腺癌 DNA 损伤修复相关分子分型研究立项编号: SKL-HIDCA-2022-JZ4。

## 参考文献

- [1] GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators (2019) The Global, Regional, and National Burden of Pancreatic Cancer and Its Attributable Risk Factors in 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **4**, 934-947.
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., *et al.* (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33 <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [3] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组, 赵玉沛, 杨尹默, 等. 中国胰腺癌诊治指南(2021) [J]. 中华外科杂志, 2021, 59(7): 561-577.
- [4] Sung, H., Siegel, R.L., Rosenberg, P.S., *et al.* (2019) Emerging Cancer Trends among Young Adults in the USA: Analysis of A Population-Based Cancer Registry. *The Lancet Public Health*, **4**, E137-E147. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30267-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30267-6)
- [5] Gallo, M., Adinolfi, V., Morviducci, L., *et al.* (2021) Early Prediction of Pancreatic Cancer from New-Onset Diabetes: An Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi(AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) Multidisciplinary Consensus Position Paper. *ESMO Open*, **6**, Article ID: 100155. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100155>
- [6] Molina-Montes, E., *et al.* (2020) Deciphering the Complex Interplay between Pancreatic Cancer, Diabetes Mellitus Subtypes and Obesity/BMI through Causal Inference and Mediation Analyses. *Gut*, **70**, 319-329. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319990>
- [7] Wang, L., Peng, W., Zhao, Z., *et al.* (2021) Prevalence and Treatment of Diabetes in China, 2013-2018. *JAMA*, **326**, 2498-2506. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.22208>
- [8] Shen, B.Y. (2023) Association between Age at Diabetes Onset or Diabetes Duration and Subsequent Risk of Pancreatic Cancer: Results from a Longitudinal Cohort and Mendelian Randomization Study. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **30**, Article ID: 100596. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100596>
- [9] Pang, Y.J., Kartsonaki, C., Guo, Y., *et al.* (2017) Diabetes, Plasma Glucose and Incidence of Pancreatic Cancer: A Prospective Study of 0.5 Million Chinese Adults and a Meta-Analysis of 22 Cohort Studies. *International Journal of Cancer*, **140**, 1781-1788. <https://doi.org/10.1002/ijc.30599>
- [10] Klein, A.P. (2021) Pancreatic Cancer Epidemiology: Understanding the Role of Lifestyle and Inherited Risk Factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 493-502. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x>
- [11] Lam, B.Q., Shrivastava, S.K., Shrivastava, A., *et al.* (2020) The Impact of Obesity and Diabetes Mellitus on Pancreatic Cancer: Molecular Mechanisms and Clinical Perspectives. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 7706-7716. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15413>
- [12] 曾正洪, 陈智, 付前广, 等. 老年 2 型糖尿病合并胰腺癌的危险因素分析[J]. 临床消化病杂志, 2023, 35(3): 177-180.
- [13] 段晓晔, 郭立新. 2 型糖尿病与胰腺癌关系的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2022, 42(6): 473-476.
- [14] Mizrahi, J.D., Surana, R., Valle, J.W. and Shroff, R.T. (2020) Pancreatic Cancer. *The Lancet*, **395**, 2008-2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30974-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0)

- [15] 2型糖尿病发病越早,胰腺癌风险越高[J]. 实用肿瘤学杂志, 2023, 37(2): 189.
- [16] Liu, Y.H., Hu, C.M., Hsu, Y.S. and Lee, W.H. (2022) Interplays of Glucose Metabolism and KRAS Mutation in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 817. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05259-w>
- [17] Mungroop, T.H., Van Rijssen, L.B., Van Klaveren, D., *et al.* (2019) Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (A-FRS): Design and International External Validation. *Annals of Surgery*, **269**, 937-943. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002620>
- [18] Krautz, C., Haase, E., Elshafei, M., *et al.* (2019) The Impact of Surgical Experience and Frequency of Practice on Perioperative Outcomes in Pancreatic Surgery. *BMC Surgery*, **19**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0577-6>
- [19] Schuh, F., Mihaljevic, A.L., Probst, P., *et al.* (2023) A Simple Classification of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A Classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Annals of Surgery*, **277**, e597-e608. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004855>
- [20] Ratnayake, C.B.B., Wells, C.I., Kamarajah, S.K., *et al.* (2020) Critical Appraisal of the Techniques of Pancreatic Anastomosis following Pancreatoduodenectomy: A Network Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **73**, 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2019.12.003>
- [21] Atkinson, M.A., Campbell-Thompson, M., Kusmartseva, I., *et al.* (2020) Organisation of the Human Pancreas in Health and in Diabetes. *Diabetologia*, **63**, 1966-1973. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05203-7>
- [22] Hu, F., Qiu, X. and Bu, S. (2020) Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Physiology and Biochemistry*, **126**, 235-241. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1510967>
- [23] Malleo, G., Mazzarella, F., Malpaga, A., *et al.* (2013) Diabetes Mellitus Does Not Impact on Clinically Relevant Pancreatic Fistula after Partial Pancreatic Resection for Ductal Adenocarcinoma. *Surgery*, **153**, 641-650. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.10.015>
- [24] 端传友, 王新波. 2型糖尿病对胰腺癌患者胰十二指肠切除术后早期并发症的影响[J]. 中国综合临床, 2016, 32(2): 160-164.
- [25] Unnikrishnan, R. and Misra, A. (2020) Infections and Diabetes: Risks and Mitigation with Reference to India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **14**, 1889-1894. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.022>
- [26] Mor, A., Dekkers, O.M., Nielsen, J.S., *et al.* (2017) Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, **186**, 227-236. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx049>
- [27] Critchley, J., Carey, I.M., Harris, T., *et al.* (2018) Glycemic Control and Risk of Infections among People with Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care*, **41**, 2127-2135. <https://doi.org/10.2337/dc18-0287>
- [28] Mor, A., Dekkers, O.M., Nielsen, J.S., *et al.* (2017) Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients with Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, **186**, 227-236. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx049>
- [29] Wang, Y.Y., Hu, S.F., Ying, H.M., *et al.* (2018) Postoperative Tight Glycemic Control Significantly Reduces Postoperative Infection Rates in Patients Undergoing Surgery: A Meta-Analysis. *BMC Endocrine Disorders*, **18**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0268-9>
- [30] Zhou, S.Y., Lu, Y., Song, I. and Owyang, C. (2011) Inhibition of Gastric Motility by Hyperglycemia Is Mediated by No-dose Ganglia KATP Channels. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **300**, G394-G400. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00493.2010>
- [31] Raghavan, S.R., Ballehaninna, U.K. and Chamberlain, R.S. (2013) The Impact of Perioperative Blood Glucose Levels on Pancreatic Cancer Prognosis and Surgical Outcomes: An Evidence-Based Review. *Pancreas*, **42**, 1210-1217. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182a6db8e>
- [32] Eshuis, W.J., Hermanides, J., Van Dalen, J.W., *et al.* (2011) Early Postoperative Hyperglycemia Is Associated with Postoperative Complications after Pancreatoduodenectomy. *Annals of Surgery*, **253**, 739-744. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31820b4bfc>
- [33] 安革利, 董峰, 宋利芳. 胰腺癌根治术后患者预后的相关影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(1): 126-128, 132.
- [34] Birch, R.J., Downing, A., Finan, P.J., *et al.* (2021) Improving Outcome Prediction in Individuals with Colorectal Cancer and Diabetes by Accurate Assessment of Vascular Complications: Implications for Clinical Practice. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 999-1004 <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.10.033>
- [35] 孙龙, 昊张, 杨陈岩. 肥胖和 2 型糖尿病对胰腺癌促进作用的研究进展[J]. 中华普通外科杂志, 2023, 38(1): 66-70.

- [36] 周聪雅, 金龙, 张苏, 等. 糖脂代谢与胰腺癌患者预后相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(9): 1218-1220, 1224.
- [37] Khadka, R., Tian, W., Hao, X. and Koira, R. (2018) Risk Factor, Early Diagnosis and Overall Survival on Outcome of Association between Pancreatic Cancer and Diabetes Mellitus: Changes and Advances, a Review. *International Journal of Surgery*, **52**, 342-346. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.02.058>
- [38] Toriola, A.T., Stolzenberg-Solomon, R., Dalidowitz, L., Linehan, D. and Colditz, G. (2014) Diabetes and Pancreatic Cancer Survival: A Prospective Cohort-Based Study. *British Journal of Cancer*, **111**, 181-185. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.224>
- [39] Yuan, C., Rubinson, D.A., Qian, Z.R., *et al.* (2015) Survival among Patients with Pancreatic Cancer and Long-Standing or Recent-Onset Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 29-35. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5688>
- [40] Hsieh, M.C., Zhang, L., Velasco-Gonzalez, C., *et al.* (2022) Impact of Diabetes and Modifiable Risk Factors on Pancreatic Cancer Survival in a Population-Based Study after Adjusting for Clinical Factors. *Cancer Causes & Control*, **33**, 37-48. <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01497-z>