

·综 述·

DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2016.04.014

2 型糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展

赵 明, 习 阳, 步世忠*

(宁波大学 医学院 糖尿病研究中心, 中国浙江 宁波 315211)

摘 要: 国内外的流行病学研究表明, 2 型糖尿病与结直肠癌的发病率逐年升高, 且两者可能存在相关性。现主要从两者共有的危险因素, 如性别差异、不良的生活方式、疾病家族史和胰岛素的治疗情况等, 及疾病发生的分子机制如胰岛素样生长因子、高胰岛素血症、慢性炎症和氧化应激、长链非编码 RNA 及细胞自噬等角度阐述糖尿病与结直肠癌之间的关系。

关键词: 2 型糖尿病(T2DM); 结直肠癌(CRC); 危险因素; 长链非编码 RNA; 细胞自噬

中图分类号: R587.1; R735.35; R735.37

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2016)04-0365-06

Research on the Correlation Between Type 2 Diabetes Mellitus and Colorectal Cancer

ZHAO Ming, XI Yang, BU Shi-zhong*

(Diabetes Research Center, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang, China)

Abstract: Domestic and international epidemiological researches have shown that the incidence rates of both type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer are increasing gradually, and there may exist a correlation between these two diseases. To clarify this, the studies concerning the relationship between diabetes and colorectal cancer were summarized here, including their common risk factors, such as gender differences, unhealthy lifestyle, the family history of diseases, insulin treatment, etc., and the related molecular mechanisms such as insulin-like growth factor, hyperinsulinemia, chronic inflammation and oxidative stress, long non-coding RNA and autophagy.

Key words: type 2 diabetes mellitus (T2DM); colorectal cancer (CRC); risk factor; long non-coding RNA (lncRNA); autophagy

(Life Science Research, 2016, 20(4): 365~370)

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一组由于胰岛素分泌缺陷和/或胰岛功能受损所致的以血糖升高为主要特征的代谢性疾病, 成为近几十年来严重威胁人类健康的重大公共卫生问题。随着经济快速发展、人均寿命的提高及生活方式的改变, 糖尿病的患病率在世界范围内大幅度提高。据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)统计(<http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>), 2015 年全世界约有糖

尿病患者 4.15 亿, 预计 2040 年将达到 6.42 亿, 而且在中国 20~79 岁年龄段人群中, 糖尿病患者约占 1.01 亿, 在 2040 年将达到 1.51 亿。

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的消化道恶性肿瘤之一。截至 2012 年, 在世界范围内 CRC 新发病例 1 360 000 例, 发病率约为 9.7%, 在所有癌症发病中排第三^[1]。在过去的几十年, CRC 的发病率与死亡率在亚洲地区呈稳固上升趋势, 尤其在中国。据中国癌症登记处统计,

收稿日期: 2016-03-18; 修回日期: 2016-05-08

基金项目: 国家自然科学基金(81370165, 31301068); 宁波市科技创新团队资助项目(2014B82002); 宁波市自然科学基金(2013A610209); 宁波大学王宽诚基金资助项目和香港方润华基金资助项目

作者简介: 赵明(1991-), 女, 安徽淮北人, 硕士研究生, 主要从事糖尿病与肿瘤相关分子流行病学研究; *通讯作者: 步世忠(1962-), 男, 上海人, 宁波大学医学院教授, 博士, 主要从事糖尿病研究, Tel: 0574-87609607, E-mail: bushizhong@nbu.edu.cn。

2010 年中国 CRC 的粗发病率为 20.90/100 000, 约占所有新发癌症病例的 8.89%, 死亡率约占 6.75%^[2]。此外, 在中国女性人群中, CRC 是继乳腺癌之后, 5 年发病率最高的肿瘤, 同时在男性中排名第三^[3]。

美国糖尿病学会和癌症学会在 2010 年联合发表了 *Diabetes and Cancer: A Consensus Report*, 表明糖尿病和癌症是对世界公众健康具有极大影响的常见疾病, 且 T2DM 相关的并发症已严重影响到人们的生活质量和生存状况^[4]。近年来相关研究表明, T2DM 与 CRC 有许多相同的危险因素, 并有流行病学证据显示, 糖尿病患者罹患 CRC 等恶性肿瘤的风险是正常人群的 1.5 倍以上^[5]。本文将从两种疾病相关的危险因素及可能机制的研究进展予以综述。

1 T2DM 和 CRC 的相关性

大量研究证据表明, T2DM 患者患 CRC 的危险度增加^[6-8]。有学者分别从流行病学、组织病理学及预后等角度, 探讨糖尿病与 CRC 之间的相关性。

1.1 流行病学方面的分析

在一项包含 29 个研究(10 个病例对照研究和 19 个队列研究)的 meta 分析结果中发现, 糖尿病患者患 CRC 的相对危险度 (relative risk, RR) 为 1.35[95% 可信区间(confidence interval, CI)=1.28~1.42]^[9]。Woo 等^[10]对从 2010 年 8 月到 2013 年 6 月收集的 1 070 例 CRC 病例及 2 775 例对照做了相关研究, 结果发现, 糖尿病可增加 CRC 的发病风险, 其中男性比值比(odds ratio, OR)=1.47 (95% CI=1.13~1.90), 女性 OR=1.92 (95% CI=1.24~2.98)。也有学者对 CRC 患者的糖尿病发病率做了随访研究, 在第一年的随访诊疗中发现 CRC 患者患糖尿病的几率较对照人群高 53%, 危险比(hazard ratio, HR) 为 1.53 (95% CI=1.42~1.64), 第五年时糖尿病发病率又增加了 19%, 表明 CRC 也是糖尿病发生的危险因素^[11]。

1.2 组织病理学及预后层面的分析

将 534 例 CRC 病人按血糖水平分为糖尿病组与非糖尿病组, 并从淋巴管浸润、肿瘤位点、浸润深度、肿瘤分期、分化程度及组织类型等方面进行分析, 结果发现伴有糖尿病的 CRC 患者的淋巴管浸润程度较高、肿瘤浸润程度深, 且肿瘤的分期较高 ($P<0.001$), 表明伴有糖尿病的病人具有较差的 CRC 组织病理学特征^[12]。

Bella 等^[13]对 2003~2005 年确诊的 1 039 例 CRC 患者进行了随访观察, 结果发现合并糖尿病的 CRC 患者的死亡率高于单纯 CRC 患者($HR=1.36$, 95% CI=1.11~1.67)。此外, 在 CRC 肝转移患者切除术后随访 39 个月发现, 合并糖尿病的患者其总生存期较差 ($HR=3.298$, 95% CI=1.306~8.330)^[14]。以上均表明, 糖尿病患者合并 CRC 的预后差。

2 T2DM 和 CRC 相关的危险因素

糖尿病患者高发 CRC 可能与诸多因素有关, 如性别差异、不良的生活方式、疾病家族史及胰岛素治疗情况等。

2.1 性别

现有研究证据表明, CRC 在糖尿病患者中的高发生率有着性别差异^[15-17]。Diaz-Algorri 等^[18]对 451 个西班牙人进行了一项前瞻性的队列研究, 其中糖尿病发病率为 25.1%, 调整潜在的混杂因素后, 发现 T2DM 女性患者相对于非糖患者患结肠肿瘤的危险高达 2.74 倍, 但在男性研究对象中未发现 T2DM 与 CRC 之间的相关性。在韩国进行的一项包含 1 070 例 CRC 病例及 2 775 名健康人群的病例对照研究中, 经统计分析发现, 男女性 CRC 患者中糖尿病的患病率均较对照人群高, 并且糖尿病患者的 CRC 患病危险均有所增加, 其中男性 OR=1.47, 女性 OR=1.92^[19]。但在另一项研究中发现, 空腹血糖值在 126 mg/dL 及以上的男性更易高发 CRC, 其 $HR=1.51$ (95% CI=1.12~2.05)^[19]。出现以上性别差异可能与男女体内激素的分泌水平不同有关, 有研究发现内源性雌二醇与 CRC 的发生具有强相关性, 但也有报道指出雌激素可抵抗高胰岛素血症带来的不良作用, 从而具有保护作用^[20, 21]。

2.2 不良的生活方式

久坐不动、高热量饮食导致的肥胖是糖尿病的高危因素。将 1997~1999 年在瑞典糖尿病中心登记且基线体质指数 (body mass index, BMI) ≥ 18.5 kg/m² 的 25 268 名 T2DM 患者按 BMI 值分为正常体重组 (18.5~24.9 kg/m²)、超重组 (25~29.9 kg/m²)、肥胖组 (≥ 30 kg/m²), 在所有糖尿病患者中, 发现在基线 BMI 的基础上每增加 5 个单位, 患 CRC 的调整风险比例为 1.11 (95% CI=1.01~1.21)。进一步对 BMI 与 T2DM 的癌症发生危险关系做研究, 结果显示, 超重男性糖尿病患者患 CRC 和

胃癌的危险增加,而女性患者则患胃癌与乳腺癌的危险度升高^[22]。在 Martinez 等^[23]进行的 Nurses' Health 研究中,研究对象每周的身体活动时间固定,并用代谢当量 (metabolic equivalents, MET) 表示其每周能量消耗的情况,经多变量分析发现,每周身体活动时间超过 21 MET-小时相对于活动时间少于 21 MET-小时的女性,其患 CRC 的 $RR=0.54$ ($95\%CI=0.33\sim0.90$),说明高的身体活动量可降低患 CRC 的风险;当对受试者体力活动情况分层分析时,观察到体力活动水平较低的糖尿病患者其患 CRC 的 $RR=1.5$ ($95\%CI=1.2\sim1.9$)^[24]。以上研究表明肥胖可增加 CRC 的患病风险,而体力活动水平与 CRC 患病风险呈负相关,间接地阐明糖尿病与 CRC 之间有一定的关联。

2.3 疾病家族史及胰岛素治疗情况

Sandhu 等^[25]采用非条件多因素 logistic 回归模型,分析了 T2DM 与有无 CRC 家族史对 CRC 发病情况的影响,发现无 CRC 家族史的糖尿病患者 $OR=2.53$ ($95\%CI=1.16\sim5.55$),而那些有疾病家族史的糖尿病患者 $OR=4.80$ ($95\%CI=1.01\sim22.90$)。此外,数据还表明,在均有 CRC 家族史的情况下,糖尿病患者患 CRC 的风险相对于非糖尿病患者增加了将近 5 倍。与此同时,我国科学家采用病例对照的分析方法,研究 CRC 组、非肿瘤组和糖尿病相关危险因素的关系,发现糖尿病及 CRC 的家族史对 CRC 的发生均具有显著的影响($P<0.02$)^[26]。Chung 等^[27]对 2003~2006 年在 Hallym 大学圣心医院接受全结肠镜检的 325 例 T2DM 患者进行了一项病例-对照研究,显示结直肠肿瘤患者组具有更长的慢性胰岛素治疗史($P=0.018$),而且多元回归分析表明,接受慢性胰岛素治疗的病人患 CRC 的风险增加了两倍 ($P=0.04$),进而该研究认为对 T2DM 患者进行慢性胰岛素治疗可以增加其 CRC 的发病率。

3 T2DM 诱发 CRC 可能的相关机制

糖尿病诱导 CRC 发生发展的机制十分复杂,其中研究较多的是胰岛素样生长因子、高胰岛素血症、慢性炎症和氧化应激等。同时,本文也将从近几年的研究热点长链非编码 RNA 及自噬的角度探讨两者的相关机制。

3.1 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和高胰岛素血症

IGF-1 是具有胰岛素样代谢效应的因子,可

促进细胞生长^[28],受营养状态、激素、遗传等因素调节,在肿瘤、心血管及内分泌代谢性疾病等的病理生理过程中发挥重要作用。组织胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 能促进细胞凋亡,通过与 IGF-1 受体竞争性结合,调节细胞局部 IGF-1 的浓度而起作用^[29]。Wei 等^[30]研究结果表明,IGF-1 和 IGFBP-3 的摩尔比值与结肠癌的发生危险呈正相关,其 $RR=2.85$ ($95\%CI=1.35\sim5.80$)。此外,有两项前瞻性流行病学研究均表明,糖尿病患者血浆内高水平的 IGF-1 和低水平的 IGFBP-3 与 CRC 风险增高有关^[31, 32]。

由于胰岛素抵抗是 T2DM 发生发展的重要因素^[33],故在疾病的早期阶段,机体为了克服胰岛素抵抗,往往代偿性分泌过多胰岛素,引起高胰岛素血症,因此高胰岛素血症也是胰岛素抵抗的重要标志^[5, 34, 35]。在胰岛素众多信号传导通路中,其中一条是通过胰岛素受体激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 途径实现的。在胰岛素抵抗状态下,胰岛素受体与受体底物结合激活 PI3K, PI3K 催化其活化底物 PIP2 产生 PIP3 作为第二信使,并通过磷酸化激活蛋白激酶 (protein kinase, PKB/Akt),发挥抗肿瘤细胞凋亡的作用^[36]。Johnson 等^[37]发现, Akt1、Akt2 在肠癌病人中表达水平升高,提示 Akt 可促进细胞增殖,抑制细胞凋亡。此外, IGF-1 参与促细胞增殖和有丝分裂的信号转导途径部分是通过激活 Ras 蛋白来介导的^[38],而 Ras 蛋白需要法尼基转移酶 (farnesyl transferase) 修饰才能结合于细胞膜并发挥其信号传导作用。胰岛素可影响法尼基转移酶活性,使 Ras 蛋白处于持续活化状态,信号传导紊乱,最终导致细胞持续增生而发生癌变^[39]。

3.2 慢性炎症和氧化应激

一些研究表明抗炎治疗可以改善 T2DM 患者的血糖和胰岛 β 细胞功能^[40]。正常情况下 TNF- α 具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用,但在病理条件下则主要作为炎性细胞因子促进肿瘤的发生和进展^[41],可诱导 IL-1 和 IL-6 的合成。Hsu 等^[42]发现, IL-6 可有效地刺激人结肠癌细胞集落的生成和细胞侵袭。

氧化应激是导致炎症的另一途径,主要通过激活 Jun N-端激酶、核转录因子 kappa B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 和 P38 促分裂原活化蛋白激酶发挥作用。NF- κ B 是一种普遍存在于组织细

胞内连接炎症和肿瘤并诱导核转录激活的因子,是炎症启动、调节的关键因素。其中抑制蛋白激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK)是关键调节因子 NF- κ B 的激活物,也是炎症信号干扰胰岛素信号转导的联系枢纽,当其与靶基因上的 NF- κ B 特异性结合后,可促进包括调控增殖、凋亡的多种相关基因的转录^[43]。在 CRC 小鼠模型中将 NF- κ B 从肠上皮细胞中剔除,炎症反应虽未减轻,但肠上皮细胞的凋亡增加,结肠肿瘤的发生率降低,提示 NF- κ B 参与了 CRC 的发生^[44]。同时,慢性炎症反应也可诱导氧化/亚硝化应激和脂质过氧化,产生过量活性氧和活性氮等物质,引起 DNA 损伤突变,最终导致癌症发生^[45-47]。

3.3 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)

LncRNA *ANRIL* (antisense non-coding RNA in the *INK4* locus)是一段位于 *INK4* 位点的反义编码 RNA,同时, *CNKN2A/B* 也位于此位点,并包含了 *p15*、*p16* 和可变读框 (alternative reading frame, *ARF*) 基因等几个重要的肿瘤抑制基因。这些基因在对肿瘤有重要抑制作用的 PRB 和 p53 信号通路中发挥了一定的调控作用^[48]。*p15* 和 *p16* 结合可抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK) 4 和 6 的活性,进而激活 PRB 使细胞周期停滞在 G1 期^[49]。*ARF* 可与 MDM2 结合参与调节 p53 信号通路,稳定 p53 的功能^[50]。沉默 *ANRIL* 可增加 *p15* 和 *p16* 的表达,抑制细胞分化,使人类成纤维细胞老化^[51]。有学者用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 寡核苷酸转染 HCT116 人肠癌细胞,使 *ANRIL* 沉默,发现 *ANRIL* 沉默后可极大地抑制 HCT116 细胞的分化,而且当用 siRNA 剔除 *ANRIL* 时, G0/G1 期的细胞数量减少,而 S 期细胞比例增大,表明 *ANRIL* 沉默可以使细胞停滞在 S 期;同时研究还发现 *ANRIL* 能直接影响胰岛细胞中 CDK4 的表达,并通过减少 CDK4 的表达阻碍细胞从 G1 期进入 S 期^[52]。此外,有 GWAS 数据表明 *ANRIL* 也是 T2DM 的遗传易感位点, 9p21 区域糖尿病相关危险变异子与 *ANRIL* 表达的下调相关^[53]。

肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, *MALAT1*) 在肿瘤进展中起着关键作用,并作为多种基因的转录调节因子,调节细胞的分化和转移等^[54]。有研究在人 CRC 组织中发现了突变的 *MALAT1* 基因,

这些突变主要富集在 *MALAT1* 的 3' 端,突变的 *MALAT1* 高表达时可加强 SW480 肠癌细胞的侵袭能力^[55]。此外,在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病大鼠和 db/db 小鼠视网膜中,人们发现 *MALAT1* 的表达水平上升,并且其可通过激活 p38/MAPK 信号通路调节视网膜上皮细胞的功能;当敲除 *MALAT1* 时,可显著改变磷酸化的 p38 MAPKs 水平,但对磷酸化的 ERK1/2 或 JNK1/2 水平没有显著影响,与此同时,糖尿病视网膜病变的周皮细胞损伤、毛细血管变性和视网膜炎症却明显改善;值得注意的是, *MALAT1* 诱导细胞增殖的功能可被 p38/MAPK 通路抑制剂或 p38 的 siRNA 所阻断^[56]。糖尿病引起的 *MALAT1* 表达上调也是糖尿病微血管并发症的一个重要的致病机理,因此,抑制 *MALAT1* 的表达可作为糖尿病相关微血管病变的新的治疗策略。

3.4 自噬

当细胞受到营养缺乏、病原体感染、低氧环境等外环境的应激原刺激时,自噬可使胞内蛋白和细胞器降解,使细胞适应、生存或者死亡,进而维持细胞内环境稳态^[57]。腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 在细胞生长、蛋白质合成、细胞凋亡和自噬中均发挥着重要的作用。它主要通过磷酸化和活化自噬相关基因 *ULK1/Atg1* 来诱导自噬的发生^[58]。在高糖培养的心肌细胞中发现,给予二甲双胍处理的细胞,其 AMPK 途径被激活,刺激 JUN 蛋白氨基末端激酶 1 (Jun NH₂-terminal kinase 1, JNK1)-B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 信号通路,此时自噬相关蛋白 Beclin1 与抗凋亡蛋白 Bcl-2 复合物发生分离,进而调控细胞自噬,抑制心肌细胞在高糖诱导下的凋亡。此外,二甲双胍处理引发的自噬还能保护由 STZ 制成的糖尿病模型小鼠的心脏结构和功能^[59]。自噬在癌症中也发挥着一定的作用^[60]。有研究指出, Beclin1 与 Bcl-2 结合的复合物可抑制肿瘤的发生,诱导肿瘤细胞自噬性死亡^[61]。Zhang 等^[62]研究发现, *Beclin1* 在 CRC 中呈高表达状态,上调的 *Beclin1* 可以抑制 CRC 上皮细胞的恶性转化。在 HT29 肠癌细胞中转染 *Beclin1*,发现异位过表达的 *Beclin1* 减缓了细胞的生长速度,使 cyclin E 和磷酸化的 Rb 表达下调进而使细胞阻滞在 G1 期^[63]。综合以上研究结果表明, *Beclin1* 可作为结直肠癌的抑制基因,其过表达可逆转肠癌细胞的侵袭性表型。

3.5 其他原因

1)脂肪细胞因子。脂肪组织在胰岛素抵抗的形成过程中起着重要作用^[64]。脂肪组织可产生游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)、纤溶酶原激活物抑制因子-1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)、瘦素(leptin, LEP)等,这些因子均起到调节细胞恶变或者促进癌症发生的作用^[4]。LEP是肥胖基因的蛋白质产物,可直接抑制脂肪合成,对胰岛素合成、分泌发挥负反馈调节。有研究发现其具有促进多种细胞增殖与分化的作用,比如Hardwick等^[65]研究表明,血清LEP水平升高有利于结肠细胞增生,可促进癌的发生。

2)免疫系统损害。在人类免疫调节系统中,CD4⁺与CD8⁺是人类免疫系统中重要的免疫调节细胞,CD4⁺、CD8⁺的比值平衡(正常范围介于1.5~2.5之间)是机体免疫系统正常的表现。一般认为循环中CD4⁺减少、CD4⁺/CD8⁺比值降低是免疫缺陷的重要特征。T2DM患者的 β 细胞凋亡及胰岛素分泌缺陷,与自身免疫性胰岛炎有关,其发生可能是固有免疫系统激活的结果^[66]。糖尿病患者的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值明显降低,免疫功能下降,转化的肿瘤细胞可逃脱宿主的免疫监视而存活,导致恶性肿瘤的发生^[67]。

3)糖尿病性胃肠动力障碍。糖尿病患者常伴发神经病变,引起神经传导速度降低,肠道内容物传输减缓,排空时间延长^[68],致使肠道细胞与内容物中致癌物质的接触时间延长,增加了CRC患病危险^[69,70]。此外,膳食脂肪可诱导胆酸分泌,胆酸通过肠道细菌转换成二、三级的胆汁酸,这些胆汁酸的产物可增加结肠细胞增殖或突变,促进肿瘤发生^[71]。

4)高血糖症。高血糖会导致能量平衡异常及削弱抗坏血酸在细胞内的代谢作用,而这些可能会降低免疫系统的有效性^[72]。此外,高血糖可使过量的葡萄糖发生糖酵解,而癌细胞所需的能量主要由糖酵解提供,因此,高血糖本身也可以促进恶性肿瘤细胞的增殖^[73]。

4 总结与展望

综上所述,T2DM与CRC之间存在紧密相关性,T2DM患者是CRC好发的高危人群,肥胖、高脂饮食及久坐的生活方式是CRC与糖尿病共同的危险因素,对于糖尿病患者,加强体育锻炼、控

制饮食,可在一定程度上减少患CRC的危险。目前对于糖尿病与CRC的机制研究关注较多的是IGF、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、慢性炎症与氧化应激等方面,并取得了一定的研究成果。但有些机制研究尚不能解释所有的现象,比如伴有糖尿病的CRC患者的患病存在着性别的差异、慢性胰岛素治疗后更易患CRC等,因此其分子机制仍需进一步探索。此外,在关注这些疾病发生机制的同时,也要不断改进现有的诊断和治疗策略。LncRNA与细胞自噬是近些年生命科学领域的研究热点,我们可以通过寻找与CRC或糖尿病相关的LncRNA或自噬基因,分析其在糖尿病诱发的CRC中的表达情况,探索其相关作用机制,进而作为生物靶点,这对疾病的诊断、治疗及预后判断均具有重要的临床价值。但此类研究较少,仍需要做进一步的深入研究。

参考文献(References):

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. International Journal of Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] ZHENG Z X, ZHENG R S, ZHANG S W, *et al.* Colorectal cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014, 15(19): 8455-8460.
- [3] ZHENG R S, ZENG H M, ZHANG S W, *et al.* National estimates of cancer prevalence in China, 2011[J]. Cancer Letters, 2016, 370(1): 33-38.
- [4] GIOVANNUCCI E, HARLAN D M, ARCHER M C, *et al.* Diabetes and cancer: a consensus report[J]. Diabetes Care, 2010, 33(7): 1674-1685.
- [5] OGUNLEYE A A, OGSTON S A, MORRIS A D, *et al.* A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes[J]. British Journal of Cancer, 2009, 101(7): 1199-1201.
- [6] SZABLEWSKI L. Diabetes mellitus: influences on cancer risk[J]. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2014, 30(7): 543-553.
- [7] PANDEY A, FORTE V, ABDALLAH M, *et al.* Diabetes mellitus and the risk of cancer[J]. Minerva Endocrinologica, 2011, 36(3): 187-209.
- [8] YUHARA H, STEINMAUS C, COHEN S E, *et al.* Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? [J]. The American Journal of Gastroenterology, 2011, 106(11): 1911-1922.
- [9] GURAYA S Y. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(19): 6026-6031.
- [10] WOO H, LEE J, LEE J, *et al.* Diabetes mellitus and site-specific colorectal cancer risk in Korea: a case-control study[J]. Journal of Preventive Medicine and Public Health, 2016, 49(1): 45-52.
- [11] SINGH S, EARLE C C, BAE S J, *et al.* Incidence of diabetes in colorectal cancer survivors[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2016, 108(6): djv402.
- [12] SHARMA A, NG H, KUMAR A, *et al.* Colorectal cancer: histopathologic differences in tumor characteristics between patients with and without diabetes[J]. Clinical Colorectal Cancer, 2014, 13(1): 54-61.
- [13] BELLA F, MINICOZZI P, GIACOMIN A, *et al.* Impact of diabetes on overall and cancer-specific mortality in colorectal cancer patients[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2013, 139(8): 1303-1310.
- [14] AMPTOULACH S, GROSS G, KALAITZAKIS E. Differential impact of obesity and diabetes mellitus on survival after liver resection for colorectal cancer metastases[J]. The Journal of Surgical Research, 2015, 199: 378-385.

- [15] SUN L, YU S Y. Diabetes mellitus is an independent risk factor for colorectal cancer[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2012, 57(6): 1586–1597.
- [16] KRAMER H U, SCHOTTKER B, RAUM E, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: meta-analysis on sex-specific differences[J]. *European Journal of Cancer*, 2012, 48(9): 1269–1282.
- [17] JINJUVADIA R, LOHIA P, JINJUVADIA C, *et al.* The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: systemic review and meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2013, 47(1): 33–44.
- [18] DIAZ-ALGORRI Y, LOZADA M E, LOPEZ S M, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and colorectal neoplasia risk in Hispanics: a case-control study[J]. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2015, 29(4): 502–507.
- [19] SHIN H Y, JUNG K J, LINTON J A, *et al.* Association between fasting serum glucose levels and incidence of colorectal cancer in Korean men: the Korean Cancer Prevention Study – II [J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2014, 63(10): 1250–1256.
- [20] GUNTER M J, HOOVER D R, YU H, *et al.* Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women[J]. *Cancer Research*, 2008, 68(1): 329–337.
- [21] MURPHY N, STRICKLER H D, STANCZYK F Z, *et al.* A prospective evaluation of endogenous sex hormone levels and colorectal cancer risk in postmenopausal women[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015, 107(10): djv210.
- [22] MIAO JONASSON J, CEDERHOLM J, GUDBJORNSDOTTIR S. Excess body weight and cancer risk in patients with type 2 diabetes who were registered in Swedish National Diabetes Register—register-based cohort study in Sweden[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e105868.
- [23] MARTINEZ M E, GIOVANNUCCI E, SPIEGELMAN D, *et al.* Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997, 89(13): 948–955.
- [24] SEOW A, YUAN J M, KOH W P, *et al.* Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer in the Singapore Chinese Health Study[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006, 98(2): 135–138.
- [25] SANDHU M S, LUBEN R, KHAW K T. Self reported non-insulin dependent diabetes, family history, and risk of prevalent colorectal cancer: population based, cross sectional study[J]. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2001, 55(11): 804–805.
- [26] 胡水清, 汤哲, 张玫. 糖尿病与结直肠癌患病危险关系的调查分析[J]. 世界华人消化杂志 (HU Shui-qing, TANG Zhe, ZHANG Mei. Investigation on the risks of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2007, 15(1): 88–91.
- [27] CHUNG Y W, HAN D S, PARK K H, *et al.* Insulin therapy and colorectal adenoma risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in Korea[J]. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2008, 51(5): 593–597.
- [28] OTHMAN E M, LEYH A, STOPPER H. Insulin mediated DNA damage in mammalian colon cells and human lymphocytes in vitro[J]. *Mutation Research*, 2013, 745–746: 34–39.
- [29] OCHS-BALCOM H M, VAUGHN C B, NIE J, *et al.* Racial differences in the association of insulin-like growth factor pathway and colorectal adenoma risk[J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(2): 161–170.
- [30] WEI E K, MA J, POLLAK M N, *et al.* 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[J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2005, 14(4): 850–855.
- [31] MA J, POLLAK M N, GIOVANNUCCI E, *et al.* Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, 91(7): 620–625.
- [32] GIOVANNUCCI E, POLLAK M N, PLATZ E A, *et al.* A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women[J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2000, 9(4): 345–349.
- [33] 宁友, 王宇, 尹磊森, 等. 蛋白质组学技术及其在糖尿病研究中的应用[J]. 生命科学 (NING You, WANG Yu, YIN Lei-miao, *et al.* Proteomics technique and its application in the research of diabetes[J]. *Life Science Research*, 2007, 11(suppl. 1): 19–24.
- [34] TABAK A G, JOKELA M, AKBARALY T N, *et al.* Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study[J]. *Lancet*, 2009, 373(9682): 2215–2221.
- [35] POLLAK M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12(3): 159–169.
- [36] SHAW R J, CANTLEY L C. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth[J]. *Nature*, 2006, 441(7092): 424–430.
- [37] JOHNSON S M, GULHATI P, RAMPY B A, *et al.* Novel expression patterns of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway components in colorectal cancer[J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2010, 210(5): 767–776.
- [38] PERRIN A J, GUNDA M, YU B, *et al.* Noncanonical control of *C. elegans* germline apoptosis by the insulin/IGF-1 and Ras/MAPK signaling pathways[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2013, 20(1): 97–107.
- [39] JHUN B H, MEINKOTH J L, LEITNER J W, *et al.* Insulin and insulin-like growth factor-I signal transduction requires p21^{ras}[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(8): 5699–5704.
- [40] ANANTHAKRISHNAN A N, CAGAN A, CAI T, *et al.* Diabetes and the risk of infections with immunomodulator therapy in inflammatory bowel diseases[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 41(11): 1141–1148.
- [41] BALKWILL F. Tumour necrosis factor and cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2009, 9(5): 361–371.
- [42] HSU C P, CHEN Y L, HUANG C C, *et al.* Anti-interleukin-6 receptor antibody inhibits the progression in human colon carcinoma cells[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2011, 41(3): 277–284.
- [43] HUANG J J, CHU H X, JIANG Z Y, *et al.* Recent advances in the structure-based and ligand-based design of IKK β inhibitors as anti-inflammation and anti-cancer agents[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2014, 21(34): 3893–3917.
- [44] GRETEN F R, ECKMANN L, GRETEN T F, *et al.* IKK β links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer[J]. *Cell*, 2004, 118(3): 285–296.
- [45] SAWA T, OHSHIMA H. Nitrate DNA damage in inflammation and its possible role in carcinogenesis[J]. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 2006, 14(2): 91–100.
- [46] BARTSCH H, NAIR J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair[J]. *Langenbecks Archives of Surgery*, 2006, 391(5): 499–510.
- [47] REUTER S, GUPTA S C, CHATURVEDI M M, *et al.* Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2010, 49(11): 1603–1616.
- [48] LOWE S W, SHERR C J. Tumor suppression by *Ink4a-Arf*: progress and puzzles[J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2003, 13(1): 77–83.
- [49] FADERL S, KANTARJIAN H M, ESTEY E, *et al.* The prognostic significance of *p16^{INK4a}/p14^{ARF}* locus deletion and MDM-2 protein expression in adult acute myelogenous leukemia[J]. *Cancer*, 2000, 89(9): 1976–1982.
- [50] 林静, 朱明华. ARF-mdm2-p53 的相互作用途径[J]. 癌症 (LIN Jing, ZHU Ming-hua. Interactive pathway of ARF-mdm2-p53[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2003, 22(3): 328–330.
- [51] KOTAKE Y, NAKAGAWA T, KITAGAWA K, *et al.* Long non-coding RNA *ANRIL* is required for the PRC2 recruitment and silencing of *p15^{INK4b}* tumor suppressor gene[J]. *Oncogene*, 2011, 30(16): 1956–1962.
- [52] NAEUMURA M, TSUNODA T, INOUE Y, *et al.* *ANRIL* regulates the proliferation of human colorectal cancer cells in both two- and three-dimensional culture[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2016, 412(1–2): 141–146.
- [53] CUNNINGTON M S, SANTIBANEZ KOREF M, MAYOSI B M, *et al.* Chromosome 9p21 SNPs associated with multiple disease phenotypes correlate with *ANRIL* expression[J]. *PLoS Genetics*, 2010, 6(4): e1000899.
- [54] GUTSCHNER T, HAMMERLE M, DIEDERICH S. *MALAT1*—a paradigm for long noncoding RNA function in cancer[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2013, 91(7): 791–801.
- [55] XU C, YANG M H, TIAN J, *et al.* *MALAT1*—a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis[J]. *International Journal of Oncology*, 2011, 39(1): 169–175.
- [56] LIU J Y, YAO J, LI X M, *et al.* Pathogenic role of lncRNA-*MALAT1* in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus[J]. *Cell Death & Disease*, 2014, 5: e1506.
- [57] KONDO Y, KONDO S. Autophagy and cancer therapy[J]. *Autophagy*, 2006, 2(2): 85–90.
- [58] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, *et al.* AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. *Nature Cell Biology*, 2011, 13(2): 132–141.

(下转第 376 页)

- TGF β : a sleeping giant awoken by integrins[J]. Trends in Biochemical Sciences, 2011, 36(1): 47–54.
- [34] WRANA J L, ATTISANO L, WIESER R, *et al.* Mechanism of activation of the TGF- β receptor[J]. Nature, 1994, 370(6488): 341–347.
- [35] MASSAGUE J. TGF- β signal transduction[J]. Annual Review of Biochemistry, 1998, 67: 753–791.
- [36] MAEDA T, SAKABE T, SUNAGA A, *et al.* Conversion of mechanical force into TGF- β -mediated biochemical signals[J]. Current Biology, 2011, 21(11): 933–941.
- [37] GUO F, CARTER D E, LEASK A. Mechanical tension increases CCN2/CTGF expression and proliferation in gingival fibroblasts via a TGF β -dependent mechanism[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19756.
- [38] LU F, OGAWA R, NGUYEN D T, *et al.* Microdeformation of three-dimensional cultured fibroblasts induces gene expression and morphological changes[J]. Annals of Plastic Surgery, 2011, 66(3): 296–300.
- [39] HINZ B. It has to be the α v: myofibroblast integrins activate latent TGF- β 1[J]. Nature Medicine, 2013, 19(12): 1567–1568.
- [40] 孟耀, 刘曼, 白丁. 牙周膜肌成纤维细胞的体外培养及其标志物的表达时效[J]. 国际口腔医学杂志(MENG Yao, LIU Man, BAI Ding. Culture of human periodontal myofibroblast and time-dependent effect of cell markers *in vitro*[J]. International Journal of Stomatology), 2015, 42(3): 285–289.
- [41] SEN B, XIE Z, CASE N, *et al.* Mechanical signal influence on mesenchymal stem cell fate is enhanced by incorporation of refractory periods into the loading regimen[J]. Journal of Biomechanics, 2011, 44(4): 593–599.
- [42] GUSTAFSON B, SMITH U. Activation of canonical wingless-type MMTV integration site family (Wnt) signaling in mature adipocytes increases β -catenin levels and leads to cell dedifferentiation and insulin resistance[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(18): 14031–14041.
- [43] DUPONT S, MORSUT L, ARAGONA M, *et al.* Role of YAP/TAZ in mechanotransduction[J]. Nature, 2011, 474(7350): 179–183.
- [44] AZZOLIN L, ZANCONATO F, BRESOLIN S, *et al.* Role of TAZ as mediator of Wnt signaling[J]. Cell, 2012, 151(7): 1443–1456.
- [45] PARK H W, KIM Y C, YU B, *et al.* Alternative Wnt signaling activates YAP/TAZ[J]. Cell, 2015, 162(4): 780–794.
- [46] ARAGONA M, PANCIERA T, MANFRIN A, *et al.* A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors[J]. Cell, 2013, 154(5): 1047–1059.
- [47] PICCOLO S, DUPONT S, CORDENONSI M. The biology of YAP/TAZ: hippo signaling and beyond[J]. Physiological Reviews, 2014, 94(4): 1287–1312.
- [48] LIU F, LAGARES D, CHOI K M, *et al.* Mechanosignaling through YAP and TAZ drives fibroblast activation and fibrosis[J]. American Journal of Physiology–Lung Cellular and Molecular Physiology, 2015, 308(4): L344–L357.
- [49] MANNAERTS I, LEITE S B, VERHULST S, *et al.* The Hippo pathway effector YAP controls mouse hepatic stellate cell activation[J]. Journal of Hepatology, 2015, 63(3): 679–688.
- [50] CARTHY J M, GARMAROUDI F S, LUO Z, *et al.* Wnt3a induces myofibroblast differentiation by upregulating TGF- β signaling through SMAD2 in a β -catenin-dependent manner[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19809.
- [51] AKHMETSHINA A, PALUMBO K, DEES C, *et al.* Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- β -mediated fibrosis[J]. Nature Communications, 2012, 3: 735.
- [52] LAM A P, HERAZO-MAYA J D, SENNELLO J A, *et al.* Wnt coreceptor Lrp5 is a driver of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2014, 190(2): 185–195.
- [53] LABBE E, LOCK L, LETAMENDIA A, *et al.* Transcriptional cooperation between the transforming growth factor- β and Wnt pathways in mammary and intestinal tumorigenesis[J]. Cancer Research, 2007, 67(1): 75–84.
- [54] AZZOLIN L, PANCIERA T, SOLIGO S, *et al.* YAP/TAZ incorporation in the β -catenin destruction complex orchestrates the Wnt response[J]. Cell, 2014, 158(1): 157–170.
- [55] LIU W, RUI H L, WANG J F, *et al.* Axin is a scaffold protein in TGF- β signaling that promotes degradation of Smad7 by Arkadia[J]. The EMBO Journal, 2006, 25(8): 1646–1658.
- [56] FURUHASHI M, YAGI K, YAMAMOTO H, *et al.* Axin facilitates Smad3 activation in the transforming growth factor β signaling pathway[J]. Molecular and Cellular Biology, 2001, 21(15): 5132–5141.
- [57] VARELAS X, SAKUMA R, SAMAVARCHI-TEHRANI P, *et al.* TAZ controls Smad nucleocytoplasmic shuttling and regulates human embryonic stem-cell self-renewal[J]. Nature Cell Biology, 2008, 10(7): 837–848.
- [58] HIEMER S E, SZYMANIAK A D, VARELAS X. The transcriptional regulators TAZ and YAP direct transforming growth factor β -induced tumorigenic phenotypes in breast cancer cells[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(19): 13461–13474.
- [59] FUJII M, NAKANISHI H, TOYODA T, *et al.* Convergent signaling in the regulation of connective tissue growth factor in malignant mesothelioma: TGF β signaling and defects in the Hippo signaling cascade[J]. Cell Cycle, 2012, 11(18): 3373–3379.

(上接第 370 页)

- [59] HE C Y, ZHU H P, LI H L, *et al.* Dissociation of Bcl-2–Beclin1 complex by activated AMPK enhances cardiac autophagy and protects against cardiomyocyte apoptosis in diabetes[J]. Diabetes, 2013, 62(4): 1270–1281.
- [60] GOZUACIK D, KIMCHI A. Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism[J]. Oncogene, 2004, 23(16): 2891–2906.
- [61] DU Y, JI X K. Bcl-2 down-regulation by small interfering RNA induces Beclin1-dependent autophagy in human SGC-7901 cells[J]. Cell Biology International, 2014, 38(10): 1155–1162.
- [62] ZHANG M Y, GOU W F, ZHAO S, *et al.* Beclin 1 expression is closely linked to colorectal carcinogenesis and distant metastasis of colorectal carcinoma[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(8): 14372–14385.
- [63] KONERI K, GOI T, HIRONO Y, *et al.* Beclin 1 gene inhibits tumor growth in colon cancer cell lines[J]. Anticancer Research, 2007, 27(3B): 1453–1457.
- [64] KELLERER M, LAMMERS R, FRITSCHKE A, *et al.* Insulin inhibits leptin receptor signalling in HEK293 cells at the level of janus kinase-2: a potential mechanism for hyperinsulinaemia-associated leptin resistance[J]. Diabetologia, 2001, 44(9): 1125–1132.
- [65] HARDWICK J C, VAN DEN BRINK G R, OFFERHAUS G J, *et al.* Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells[J]. Gastroenterology, 2001, 121(1): 79–90.
- [66] BONI-SCHNETZLER M, EHSES J A, FAULENBACH M, *et al.* Insulinitis in type 2 diabetes[J]. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2008, 10(suppl. 4): 201–204.
- [67] ZHANG Q L, ZANG S F. Correlation of T lymphocyte subsets with blood glucose level and the first-phase insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2012, 34(3): 254–257.
- [68] EL-SALHY M, MAZZAWI T, GUNDERSEN D, *et al.* The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review)[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2013, 31(2): 275–282.
- [69] AHMADI A, MOBASHERI M, HASHEMI-NAZARI S S, *et al.* Prevalence of hypertension and type 2 diabetes mellitus in patients with colorectal cancer and their median survival time: a cohort study[J]. Journal of Research in Medical Sciences, 2014, 19(9): 850–854.
- [70] HABIB S L, ROJNA M. Diabetes and risk of cancer[J]. ISRN Oncology, 2013, 2013: 583786.
- [71] RAUFMAN J P, DAWSON P A, RAO A, *et al.* Slc10a2-null mice uncover colon cancer-promoting actions of endogenous fecal bile acids[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(10): 1193–1200.
- [72] VIGNERI P, FRASCA F, SCIACCA L, *et al.* Diabetes and cancer[J]. Endocrine-Related Cancer, 2009, 16(4): 1103–1123.
- [73] KRONE C A, ELY J T. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy[J]. Integrative Cancer Therapies, 2005, 4(1): 25–31.