

糖尿病与结直肠癌及其生物学行为的关系探究

杨国华 综述, 糕元清 审校(吉林省前卫医院内分泌科, 长春 130012)

【关键词】 糖尿病; 结直肠癌; 生物学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 21. 052 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)21-2876-02

近年来国外流行病学研究发现,除食物中摄入的脂肪、肉食含量,体力活动以及遗传因素等影响因素外,糖尿病与结直肠癌的发生关系密切,且与结直肠癌的死亡率之间也存在相关性^[1-2]。国外学者对结直肠癌进行了流行病学调查,其结果显示其发病与糖尿病关系密切。现阶段,由于生活水平提高,居民生活方式改变以及诸多其他原因,国人中罹患糖尿病患者亦逐年增加,成为临床常见的内分泌疾病^[3]。目前,国内关于糖尿病及结直肠癌两者关系的研究取得一定的成果,但仍未完全明确,因此,笔者分析了国内外相关研究的成果,对其作系统性的初步探讨。

1 两者发病的关系

临床常见结直肠癌伴发糖尿病(尤指 2 型),而糖尿病患者又具有结直肠癌“易感性”。各种研究表明,在临床上,两者相互影响,在发病机制上,两者有共通之处^[4]。目前已公认,2 型糖尿病患者中结直肠癌的发病风险升高,多脂多糖饮食、体质量超标以及久坐缺乏运动等生活方式,可能为两者的共同发病背景^[5]。2 型糖尿病患者通常伴有高胰岛素血症,因此提出了高胰岛素血症假说,认为胰岛素抵抗导致血液中葡萄糖及胰岛素水平升高,后者的促有丝分裂作用导致了结直肠癌发病风险的增加(胰岛素促使机体摄取及利用葡萄糖的作用降低,引起代偿性高胰岛素血症,称为胰岛素抵抗)^[6]。目前,该假说得到了大量流行病学研究结果的支持,并且一系列国内外的研究结果也进一步为其提供了依据。也有学者认为,是因为长期胰岛素抵抗,因而出现高胰岛素血症,才导致了糖尿病与结直肠癌的发生^[7]。因为过量胰岛素发挥促肠道细胞增殖作用,最终诱发肿瘤。

1.1 结直肠癌患者中糖尿病(尤指 2 型)的患病率 有研究显示,结直肠癌患者罹患 2 型糖尿病的概率高于普通人群。孔令亨等^[8]研究发现,将国人年龄构成比依据 1990 年全国人口普查结果进行标准化后,结直肠癌患者中糖尿病患病率为 3.99(标准化值),仍高于总体糖尿病患病率 3.21(标准化值),差异有统计学意义($P < 0.01$)。有研究者解释这种相关性,可能是因为糖尿病患者常伴便秘症状,肠道上皮细胞接触肠道内致癌物质时间延长,诱发肿瘤形成^[9]。

1.2 糖尿病导致罹患结直肠癌风险增加 目前关于糖尿病及结直肠癌两者关系的研究,其关注点主要在于糖尿病是否明显增加结直肠癌的发病风险,以及是否改变其疾病进程。国外学者对糖尿病患者发生结直肠癌的风险进行了研究。瑞典一项研究结果显示,糖尿病患者相对对照人群,具有更高的结直肠癌发病风险^[10]。结肠癌和直肠癌的标准化发病比(SIR)分别为 1.39 和 1.24^[3]。其他研究结果大多高于此值,多在 1.5~3 倍^[11]。

1 项对 30~50 岁女性的前瞻性研究结果显示,标准化年龄后,糖尿病与结直肠癌发生明显相关($RR = 1.53, 95\% CI: 1.18 \sim 1.99$),进一步对体质量指数(BMI)、绝经期、激素替代治疗、饮酒量、吸烟状况、阿司匹林服用、家族性结直肠癌、体力活动以及牛羊肉摄入量等影响因素作调整后,结论仍与原先一

致^[12]。糖尿病患病时间段与结直肠癌发生有明显关系($RR = 1.43, 95\% CI: 1.10 \sim 1.87$),相对危险度最高时间段为确诊糖尿病后 11~15 年,之后的时间段则危险度降低;糖尿病与结肠癌的关联高于直肠癌^[13-15]。日前, Larsson 等采用 Meta 法分析,纳入了包括病例对照研究 6 项以及病例研究 9 项(研究对象约 260 万名)的研究数据,显示糖尿病患者中,男性患结直肠癌的危险性增加约 30% ($RR = 1.29, 95\% CI: 1.15 \sim 1.44$) 女性则超过了 30% ($RR = 1.33, 95\% CI: 1.23 \sim 1.44$),且结、直肠癌的危险性均明显增高。新加坡学者 Seow 等的研究结果显示,无论性别,糖尿病均增加其患者发生结直肠癌的危险。

2 2 型糖尿病影响结直肠癌患者的预后

Hu 等研究发现女性糖尿病患者不仅结直肠癌的患病风险较高($RR = 1.43$),而且进展期甚至致死性结直肠癌的患病风险更高(RR 分别为 1.56 和 2.39)。Meyerhardt 等通过对 3 759 名高危 B 期和 C 期的结直肠癌患者的随访,发现 2 型糖尿病患者术后 5 年生存率为 57%,明显低于非 2 型糖尿病患者的 66% ($P < 0.01$)。分析其原因,除 2 型糖尿病患者通常伴有的高胰岛素血症,还可能有多重影响其术后生存的危险因素,包括结直肠癌患者术后,因糖尿病原因出现感染等并发症的危险性增加;糖尿病致细胞免疫力低下,机体免疫系统对残留癌细胞监视不力;糖尿病致一般状况较差,不能耐受常规剂量的辅助治疗。

3 2 型糖尿病与结直肠癌生物学行为的关系

有学者将糖尿病与结直肠癌的病理特征两者进行了相关性研究。分析其研究数据,结果不支持糖尿病与肿瘤浸润深度、肿瘤细胞分化程度、淋巴结转移、远处转移以及瘤细胞致脉管栓塞等生物学行为相关^[16-18]。由此看来,尽管糖尿病可提高结直肠癌发病风险,但其促进细胞增殖及抑制肿瘤细胞凋亡的机制可能不足以影响结直肠癌的生物学行为^[19]。因而做出推测,糖尿病影响结直肠癌预后,可能并非肿瘤学角度的原因。

临床医师所面对的,是一项矛盾的命题。一方面,对 2 型糖尿病患者实施胰岛素治疗,可能会增加其罹患结直肠癌的风险;而另一方面,胰岛素治疗,对于糖尿病患者病情的控制,又是不可或缺的。并且这两种疾病都是患者所面对的严重威胁,并发时将明显影响患者生活质量甚至威胁其生命。因而有必要对糖尿病患者采取行之有效的管理。而糖尿病患者作为结直肠癌的高危人群,应推荐其进行结直肠癌的筛选试验。通过结直肠癌的筛选,实现早期发现,便于及早治疗。

参考文献

- [1] 叶帅, 陈明卫, 李永, 等. 胰岛素抵抗与结直肠癌关系的临床研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2012, 20(4): 378-381.
- [2] 胡水清, 汤哲, 张玫, 等. 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, 2007, 15(1): 88-91.
- [3] 王锡山. 结直肠癌综合治疗的规范化实施[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(4): 260-264.

- [4] 吴苏冬, 聂青, 杨平, 等. 2 型糖尿病与结直肠癌关系的回顾性分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2009, 16(2): 108-110.
- [5] 张旭慧, 王强, 盛萍, 等. 糖尿病与结直肠癌关系的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(4): 888-889.
- [6] 曾春平, 陈幼萍, 杨清水, 等. 糖尿病与结直肠癌及其生物学行为的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(3): 196-198.
- [7] 梁君林, 万德森, 潘志忠, 等. T1 和 T2 期直肠癌术后复发转移分析[J]. 结直肠肛门外科, 2008, 14(2): 75-77.
- [8] 孔令亨, 万德森, 潘志忠, 等. 2 型糖尿病与结直肠癌的关系[J]. 结直肠肛门外科, 2007, 13(1): 4-7.
- [9] 于键春. 血糖控制在术后病人应用的循证评价[J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(11): 947-950.
- [10] 陈增蓉, 戴红霞. 腹腔镜低位直肠癌全直肠系膜切除保肛根治术的护理[J]. 中华护理杂志, 2002, 37(12): 897-899.
- [11] 徐霞, 万珊珊. 直肠癌合并糖尿病患者围手术期的护理干预[J]. 医学理论与实践, 2011, 24(23): 66-67.
- [12] 胡水清, 汤哲, 张玫. 结直肠癌患病的糖尿病相关因素研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(3): 253-255.
- [13] 李莉, 黄河浪, 张熙赞, 等. 代谢综合征与结直肠癌的相关性研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(12): 33-34.
- [14] 姚业祥. 糖尿病与结直肠癌关系的 Meta 分析[J]. 卫生研究, 2011, 40(4): 529-530.
- [15] 王鹤, 乔永林. 老年恶性肿瘤流行病学、病因及预防[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2009, 4(3): 170-172.
- [16] 张鹏东, 徐卫国. 糖尿病与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 临床肿瘤杂志, 2008, 13(9): 856-859.
- [17] 卢瑜, 方勇, 王青青, 等. 糖尿病与恶性肿瘤关系的回顾性临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(3): 183-187.
- [18] 张华, 吴晓葵, 李冰, 等. 恶性肿瘤与糖尿病的相互影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 11(30): 3187-3188.
- [19] 王爱平, 刘超, 蒋克春, 等. 关于 2 型糖尿病患者合并伴发恶性肿瘤临床特点的调查[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(1): 102-105.

(收稿日期: 2013-01-21 修回日期: 2013-04-11)

West 综合征动物模型建立的研究进展

谭明贤, 胡海艳 综述, 李波[△]审校(重庆三峡中心医院儿童分院 404000)

【关键词】 West 综合征; 动物模型; 癫痫

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.21.053 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)21-2877-02

West 综合征是发生在婴儿时期的一种年龄依赖性难治性癫痫性脑病, 往往能发展成 Lennox-Gastaut 综合征, 与患儿相伴的将是终身癫痫与不同程度的智力低下。目前, 对于 West 综合征的治疗, 大部分抗癫痫药物无效, 仅硝西泮、氯硝西泮、丙戊酸、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 及个别新型抗癫痫药物能一定程度地控制癫痫发作。因此, 寻找合适的 West 综合征模型, 并在此基础上研究 West 综合征病因、发病机制以及测试药物对 West 综合征的疗效已成为国内外研究的热点。本文就建立 West 综合征动物模型的研究进展及有待完善解决的问题和前景展望作一综述。

1 West 综合征动物模型建立的意义

West 综合征, 由 West 于 1841 年首先报道, 其病因多种多样, 除症状型、特发型外, 越来越多的基因突变, 连续的基因缺失被认为是早期癫痫综合征发病的根本原因^[1]。West 综合征的发病机制尚未完全清楚。目前可归纳为三个理论: Dulac 等提出的痉挛的脑干起源是由于胆碱能和血清系统改变的理论; Lado 等提出了免疫系统功能障碍理论; Frost 等提出的皮层-皮层下互动异常理论。

West 综合征治疗的主要目标是痉挛发作减少和脑电图相对正常化, 最终改善疾病预后^[2]。由于 West 综合征的治疗结果主要取决于潜在的病因, 因此, 许多情况下, 即使治疗成功, 癫痫发作被控制、异常脑电图得到改善亦不能保证疾病的发展结局。因此, 寻找到一个或多个合适的模型, 并在此基础上探究 West 综合征病因、发病机制以及进一步测试药物对 West 综合征的疗效, 显得尤为迫切^[3]。

2 West 综合征动物模型的鉴定

一个合格的模型, 最基本的目标即能模拟人类发病时的一些特征, 阐明疾病的病理生理过程, 解释为何不同的病因能导

致一组相同或相似临床症状, 从本质上证明或反驳发病的理论^[4]。West 综合征的临床特征为屈曲性婴儿痉挛发作、精神运动发育停滞、脑电图节律失调^[5]。

屈曲性婴儿痉挛发作表现为短促的强直性痉挛, 以屈肌较显著, 常呈突然的屈颈、弯腰动作, 也可涉及四肢。发作时, 颈、躯干及肢体双侧对称的肌肉突然收缩, 因伸肌和屈肌受累的数目、分布和程度不同而分为三型: 屈曲型最具特征性, 约占 34%, 表现为头、躯干特别是腹肌收缩、腿屈曲内收、臂屈曲内收或外展; 伸展型约占 23%, 表现为颈与躯干突然伸展, 上臂伸直外展; 混合型约占 42%, 表现为颈、躯干及臂屈曲, 腿伸直, 有时为腿伸直而臂屈曲。一次发作, 痉挛常成簇出现, 痉挛成簇发作是本病的特征之一^[6]。

70%~90% 的患儿在痉挛发作出现前即有发育障碍和神经系统体征, 原来发育正常的患儿在患病后精神运动发育变得迟缓甚至倒退。表现为对周围环境的反应减弱、主动的抓握能力消失、易激惹、情感淡漠、肌张力低下等^[7]。

脑电图示弥漫高电位不规则慢活动, 杂有棘波的尖波, 痉挛时则出现短促低平电位。这种发作在 2~3 岁时消失, 但症状性者和治疗无效的特发性者渐有明显智能障碍, 半数以上转化为不典型失神发作、GTCS 或精神运动性发作^[8]。

有文献^[9]报道, West 综合征动物模型至少应该满足三个基本条件: 开始在产后时期的自发性痉挛发作或肌阵挛性发作、异常脑电图和认知功能障碍。国外亦有文献^[10]分得更为细致, 提出 West 综合征动物模型应满足七个标准: (1) 在生长发育的特定时期自发性的癫痫发作; (2) 痉挛性的癫痫发作 (屈曲型、伸展型、混合型); (3) 弥漫非特异性的发作间期脑电图改变; (4) 正常脑功能发育受到重大损害; (5) 常见的抗癫痫药难以治愈; (6) 对皮质醇、促肾上腺皮质激素、丙戊酸钠、维生素

[△] 通讯作者, E-mail: rambler2@sina.com。