

sis[J]. J Endourol, 2013, 27(4): 420—426.

23 Garofalo M, Pultrone C V, Schiavina R, et al. Tubeless procedure reduces hospitalization and pain after percutaneous nephrolithotomy: results of a multivariable analysis[J]. Urolithiasis, 2013, 41(4): 347—353.

24 刘永达, 袁坚, 罗金泰, 等. 小儿无管化经皮肾镜取石术的安全性和效果分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2012, 33(7): 501—503.

25 Beiko D, Samant M, McGregor T B. Totally tubeless outpatient percutaneous nephrolithotomy: initial case report[J]. Adv Urol, 2009; 29:5825.

26 Lehmann K J, Beiko D. Outpatient tubeless percutaneous nephrolithotomy and concomitant cystolitholapaxy [J]. Can Urol Assoc J, 2014, 8(3-4): 179—180.

27 张慕淳, 朱继红, 朴奇彦, 等. 微创经皮肾镜取石术后迟发出血的原因及防治策略[J]. 2010, 31(12): 822—824.

28 Akin Y, Basara I, Yucel S, et al. Is tubeless percutaneous nephrolithotomy really less injurious than standard in the midterm[J]? J Endourol, 2013, 27(10): 1192—1196.

29 Aghamir S M, Hosseini S R, Gooran S. Totally tubeless percutaneous nephrolithotomy [J]. J Endourol, 2004, 18(7): 647—648.

30 Crook T J, Lockyer C R, Keoghane S R, et al. A randomized controlled trial of nephrostomy placement versus tubeless percutaneous nephrolithotomy[J]. J Urol, 2008, 180(2): 612—614.

31 陈景宇, 黄锐, 李富林, 等. 完全无管化和不置肾造瘘管部分无管化经皮肾镜取石术的对照研究[J]. 现代泌尿外科杂志, 2012, 17(3): 235—237.

32 刘宏伟, 左玲, 柳建军, 等. 完全无管化经皮肾镜钬激光碎石术治疗上尿路结石 42 例[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(6): 511—517.

(收稿日期:2015-02-11)

2 型糖尿病对前列腺癌发病风险和预后的影响*

刘芳¹ 王依洁¹ 单雄威² 魏强^{2△}

【摘要】 2 型糖尿病(T2DM)可增加多种恶性肿瘤的发病风险,如乳腺癌、结肠癌、胰腺癌等,但同时研究发现 T2DM 可降低前列腺癌(PCa)的发病风险,其影响 PCa 发病风险的主要因素包括:血糖水平、雄激素水平、前列腺癌特异抗原(PSA)水平、二甲双胍和胰岛素等。此外,近年来研究还发现这些因素同时也能增加 PCa 患者复发和死亡风险。本文就 T2DM 上述因素与 PCa 发病风险和预后关系做一综述。

【关键词】 前列腺癌;2 型糖尿病;发病风险;预后

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.10.024

【中图分类号】 R737.25 【文献标识码】 A

Influence of type 2 diabetes mellitus on the risk and prognosis of prostate cancer

LIU Fang¹ WANG Yijie¹ SHAN Xiongwei² WEI Qiang²

(¹First Clinical Medical College, Southern Medical University; Guangzhou, 510515, China;

²Department of Urology, Nanfang Hospital, Southern Medical University)

Corresponding author: WEI Qiang, E-mail: weiqiang0915@163.com

Abstract A large number of epidemiological studies have shown that type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a risk factor of malignant tumors, such as breast cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, etc. However, epidemiologic evidence provides strong support for the notion that T2DM can decrease the risk of prostate cancer (PCa). Hypothesized mechanisms of decreasing PCa risk among T2DM include blood glucose level, glycosylated hemoglobin (HbA1c) level, androgen level, prostate cancer specific antigen (PSA) level, metformin and insulin, etc. Moreover, T2DM is associated with the recurrence and poor prognosis of PCa. This review describes the association between T2DM and PCa from the points of the risk and prognosis of PCa.

Key words prostate cancer; type 2 diabetes mellitus; risk of disease; prognosis

* 基金项目:南方医科大学 2015 年校级大学生创新训练计划项目(编号 201512121249)

¹南方医科大学第一临床医学院(广州,510515)

²南方医科大学南方医院泌尿外科

[△]审校者

通信作者:魏强,E-mail: weiqiang0915@163.com

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是中老年男性常见的恶性肿瘤之一,在欧美发达国家其发病率居男性恶性肿瘤发病率的首位,致死率居第 2 位^[1]。我国发病率虽较世界平均发病率低,约占男

性新发肿瘤的 2.6%, 居第 6 位。但近 10 年来我国 PCa 的发病率呈快速持续上升趋势, 年均增加 12.07% 左右^[2]。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 可增加多种恶性肿瘤的发病风险, 如乳腺癌、结肠癌、胰腺癌等^[3], 是 PCa 患者中最常见的并发症之一, 近年来研究发现 T2DM 能够影响 PCa 发病和预后, 这些影响因素包括: 血糖水平、雄激素水平、PSA 水平、二甲双胍和胰岛素等, 现就上述因素与 PCa 发病风险和预后关系做一综述。

1 血糖水平

高血糖水平可降低 PCa 的发病风险。研究发现高血糖是 PCa 的保护性因素, 严格血糖控制的 T2DM 患者 PCa 发病风险显著增加^[4]。高血糖降低 PCa 发病风险的保护作用在病程长的 T2DM 患者中更加明显。Darbinian 等^[5]研究发现病程 < 10 年的 T2DM 患者高血糖水平使 PCa 发病风险增加 (RR=1.42); 而病程 > 10 年的 T2DM 患者高血糖水平则与 PCa 的发病风险呈负相关 (RR=0.87)。T2DM 患者高血糖水平影响 PCa 发病风险可能与雄激素受体及 T2DM 遗传风险因子相关。Barbosa-Desongles 等^[6]在 LNCaP 细胞和激素依赖性前列腺癌的裸鼠模型中发现高血糖可通过活化 NF- κ B, 抑制雄激素受体 mRNA 和蛋白的表达, 降低 PCa 发病风险。而 Drake 等^[7]研究发现 T2DM 遗传风险因子 TCF7L2 rs7903146(T) 基因对 PCa 的发病风险并无独立的影响, 但在高血糖男性中, T 基因的表达能增加 PCa 的发病风险。

高血糖水平有增加肿瘤复发和侵袭性的风险^[7]。研究发现 PCa 患者确诊时, 高血糖水平的 PCa 患者较血糖水平正常前列腺癌根治术 (radical prostatectomy, RP) 后 PCa 复发风险增加了 50%, 提示血糖水平可作为并存 T2DM 的局限性 PCa 患者 RP 术后复发的预测因子, PCa 患者血糖升高较血糖正常在 RP 术后复发风险增加^[8]。体外实验研究发现高血糖能抑制多西他赛诱导的 PCa 细胞凋亡, 其可能的分子机制为高血糖通过增加 PCa 细胞有丝分裂原即胰岛素生长因子结合蛋白-2 (insulin-like growth factor receptor-2, IGFBP-2) 基因启动子的组蛋白乙酰化水平, 增强 IGFBP-2 表达水平, 促进 PCa 细胞分裂, 从而抑制其凋亡^[9]。

糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平是反映 T2DM 患者体内血糖水平的主要指标。研究发现伴有高 HbA1c 水平的 T2DM 男性患者 PCa 发病风险明显降低, 但高 HbA1c 水平有增加高级别 (Gleason ≥ 7) PCa 发病风险的可能^[8]。伴有 T2DM 的 PCa 患者 RP 术前 HbA1c 水平与 PCa 侵袭转移和高 Gleason 评分呈正相关, 高级别 PCa 患者中 HbA1c 水平较低级别 PCa 患者明显增高^[10]。

2 雄激素水平

雄激素和雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号在 PCa 的发生和转移中发挥着关键作用, 前列腺组织中雄激素水平升高可增加 PCa 发病风险并促进 PCa 进展^[11]。研究发现 T2DM 患者较非 T2DM 患者前列腺组织中雄性激素水平明显降低^[12]。T2DM 患者胰岛素抵抗导致的高胰岛素血症可使睾丸间质细胞的睾酮分泌降低, 而老年男性 T2DM 患者血清睾酮水平降低, 亦可促进胰岛素抵抗, 反过来抑制睾丸间质细胞的分泌, 进一步降低 T2DM 患者睾酮水平, 抑制 PCa 发生^[13]。T2DM 患者 TNF α 水平增高亦可降低雄激素水平, TNF α 通过抑制睾丸间质细胞类固醇激素的合成, 激活芳香化酶, 促进睾酮转化为雌二醇, 降低 T2DM 患者的睾酮水平^[6,14]。此外, 研究发现 T2DM 发病病程也对 PCa 发病有影响, T2DM 患者睾酮水平随着病程延长而降低, 同时 PCa 发病风险也随 T2DM 病程延长而下降^[15]。然而, Hsing 等^[16]研究发现前列腺组织中睾酮水平升高可增加 PCa 发病风险, 而 Atan 等^[17]则发现 PCa 的发病风险与血清睾酮水平无关。

3 PSA 水平

T2DM 能降低血清 PSA 水平, 导致 PCa PSA 筛查的假阴性率增加, 不利于 PCa 早期诊断^[18]。研究发现 PCa 伴 T2DM 患者血清 PSA 水平较非 T2DM 患者显著降低^[18,19], 且 T2DM 降低 PSA 水平与病程长短相关, T2DM 病程长 (> 10 年) 的患者 PSA 水平较非 T2DM 患者降低程度更为显著^[19]。然而, RP 术后病理结果却发现伴有 T2DM 的 PCa 患者较非 T2DM 患者发生高级别 PCa 可能性明显增大, 表明 T2DM 降低 PCa PSA 水平有增加 PCa 患者死亡风险的可能^[10]。

PCa 治疗后 PSA 水平及 PSA 倍增时间 (PSA doubling time, PSADT) 是临床监测 PCa 生化复发的重要指标之一^[20], PSADT < 9 个月被认为是侵袭性 PCa 复发的危险因素。研究发现 T2DM 能显著缩短 PCa 的 PSADT^[21]。PCa 伴有 T2DM 的患者较非 T2DM 患者 RP 术后 PSADT 明显缩短, 患者无生化复发生存率降低, PCa 侵袭性和生化复发风险增加^[18,21]。Patel 等^[22]研究发现患 T2DM 的 PCa 患者 RP 术后较非 T2DM 患者生化复发风险增加了 55%。此外, T2DM 与 PSADT 的关系可能还受肥胖和种族影响, 研究发现肥胖男性较非肥胖男性 PSA 水平明显升高, 且肥胖 PCa 患者较非肥胖患者 PSADT 明显缩短, 生化复发风险明显增加。Jayachandran 等^[23]研究发现在白种人中伴有 T2DM 的 PCa 肥胖患者 PSADT 较对照人群 (非肥胖的白种人和黑种人) 缩短且生化复发风险增加 2.5 倍, 然而, 在非肥胖人群中, T2DM 能延长

PSADT 并使复发风险降低 23%，且这一数据并不存在种族差异。

4 二甲双胍

二甲双胍是双胍类降糖药，通过抑制肝葡萄糖的产生和增加周围组织对胰岛素的敏感性来降低血糖。近年来研究发现二甲双胍能降低 T2DM 患者的 PCa 发病风险：Preston 等^[24]研究发现丹麦 T2DM 患者中，二甲双胍组较未用药组 PCa 发病风险明显降低，且二甲双胍降低 PCa 的发病风险与用药时间长短相关，二甲双胍使用时间 >6 年的患者 PCa 发病风险明显降低，但用药时间 ≤6 年的患者两组间无明显差异。研究发现二甲双胍降低 PCa 发病风险可能与其抑制 PCa 细胞的生长和增殖相关。Lee 等^[25]研究发现二甲双胍可上调小异源二聚体相互作用的亮氨酸拉链 (SMILE) 蛋白表达水平，SMILE 竞争抑制 AR 共激活因子 SRC-1 的激活效应，降低 LNCaP 细胞内源性 AR 的转录水平，抑制 PCa 细胞生长和增殖。

二甲双胍能够改善 T2DM PCa 患者预后：Stopsack 等^[26]对二甲双胍与 PCa 死亡率的关系进行了 Meta 分析，研究结果显示二甲双胍可降低 PCa 患者的生化复发风险，延长 PCa 患者总生存期。同时二甲双胍的使用强度和累积剂量对 PCa 的预后也有较大影响，Margel 等^[27]研究发现增加二甲双胍的累积使用剂量能降低 T2DM 患者的 PCa 特异性死亡率。二甲双胍改善 PCa 预后亦可能与其激活 AMPK 信号通路及抑制癌基因 c-myc 的表达相关：Belda-Iniesta 等^[28]研究发现二甲双胍通过作用于肝 LKB1 激酶诱导 AMP 依赖的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK) 磷酸化，抑制 mTOR 信号通路，降低其下游效应分子 S6K、rpS6 和 4E-BP1 磷酸化，降低 PCa 细胞株的增殖。此外，Akinyeke 等^[29]研究发现二甲双胍还可通过下调致癌基因 c-myc 的表达，抑制前列腺上皮内瘤变，从而减少 PCa 细胞的生长。

5 胰岛素

T2DM 的病因主要为胰岛素抵抗或分泌不足。研究发现 T2DM 患者胰岛素抵抗可导致体内高胰岛素水平，增加 PCa 发病风险，并且 T2DM 患者血清胰岛素水平可作为监测 PCa 疾病进展的重要标志^[30]，但胰岛素分泌不足的 T2DM 患者体内血清胰岛素水平降低可延缓 PCa 的疾病进展^[31]。目前，临床治疗胰岛素分泌不足的 T2DM 患者主要采用胰岛素进行治疗，研究发现使用高剂量胰岛素可增加 PCa 发病风险。Hitron 等^[32]研究发现 T2DM 人群中胰岛素组较空白对照组 (未使用任何降糖药物) 和正常人群 PCa 发病风险明显增加，且使用高剂量胰岛素的 T2DM 患者其发生高级别

PCa (Gleason ≥ 7) 的风险增加，高剂量胰岛素还能加快 PCa 进展。此外，Tseng 等^[33]对 T2DM 患者进行随访 (平均随访 6 年) 研究发现采用多变量调整后，人类胰岛素的使用与 T2DM 患者 PCa 发病风险不相关。我们认为产生这一结果的原因可能与该研究设计中将使用人胰岛素制剂和甘精胰岛素的 T2DM 患者均纳入胰岛素组，且甘精胰岛素使用者比例相对较高。而 Lind 等^[34]研究发现长期使用甘精胰岛素能显著降低 T2DM 患者的 PCa 发病风险。因此我们认为关于胰岛素使用和 PCa 发病风险的关系还有待进一步研究。

研究发现胰岛素促进 PCa 发病及进展可能与胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 信号通路相关。胰岛素样生长因子 1 型受体 (IGF receptor-1, IGFR-1) 表达水平升高能升高 PSA 水平和 Gleason 评分，导致 PCa 患者预后不良^[32]。胰岛素通过激活和增强 IGFR-1 在 PCa 细胞表面的表达，活化 PI3K/Akt 和 Ras/Raf/MAPK 信号通路，促进细胞有丝分裂和血管生成，抑制细胞凋亡，增强细胞增殖和浸润能力^[30,32]。

6 展望

随着经济和社会发展，老龄化社会的到来，PCa 和 T2DM 的发病率呈不断上升趋势，尽管关于 T2DM 与 PCa 发病和预后的研究取得了一些成就，但仍然有许多问题需要解决：①胰岛素治疗能否增加 PCa 发病风险及其作用的分子机制有待进一步研究^[32]。②HbA1c 水平是监测 T2DM 血糖控制效果的重要指标，降低 HbA1c 水平能够减少 T2DM 患者的 PCa 发病风险，然而其分子作用机制尚待研究^[1,10]。这些都可成为今后的研究方向。

[参考文献]

- 1 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5—29.
- 2 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(4): 330—334.
- 3 Fall K, Garmo H, Gudbjornsdottir S, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk; a nationwide case-control study within PCBaSe Sweden[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013, 22(6): 1102—1109.
- 4 Onitilo A A, Stankowski R V, Berg R L, et al. Type 2 diabetes mellitus, glycemic control, and cancer risk [J]. Eur J Cancer Prev, 2014, 23(2): 134—140.
- 5 Darbinian J A, Ferrara A M, Van Den Eeden S K, et al. Glycemic status and risk of prostate cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(3): 628—635.
- 6 Barbosa-Desongles A, Hernandez C, De Torres I, et al. Diabetes protects from prostate cancer by downregulating androgen receptor: new insights from LNCaP

- cells and PAC120 mouse model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): 174–179.
- 7 Drake I, Wallstrom P, Hindy G, et al. TCF7L2 type 2 diabetes risk variant, lifestyle factors, and incidence of prostate cancer[J]. *Prostate*, 2014, 74(12): 1161–1170.
- 8 Wright J L, Plymate S R, Porter M P, et al. Hyperglycemia and prostate cancer recurrence in men treated for localized prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013, 16(2): 204–208.
- 9 Biernacka K M, Uzoh C C, Zeng L, et al. Hyperglycaemia-induced chemoresistance of prostate cancer cells due to IGFBP2[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(5): 741–751.
- 10 Ozbek E, Otuncemur A, Dursun M, et al. Diabetes mellitus and HbA1c levels associated with high grade prostate cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(6): 2555–2558.
- 11 鲍文华, 陈福军, 杨泽. 前列腺癌发病机制中雄激素和雄激素受体信号的作用[J]. *中国老年保健医学*, 2015, 13(1): 9–12.
- 12 Cai H, Xu Z, Xu T, et al. Diabetes mellitus is associated with elevated risk of mortality amongst patients with prostate cancer: a meta-analysis of 11 cohort studies[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(4): 336–343.
- 13 Xia J W, Tan S J, Zhang X L, et al. Correlation of serum testosterone with insulin resistance in elderly male type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis[J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(5): 548–552.
- 14 李丹丹, 王迎宾, 李骥, 等. 前列腺癌组织中 TGF- β 1、Ki-67 的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2014, 54(31): 62–64.
- 15 Baradaran N, Ahmadi H, Salem S, et al. The protective effect of diabetes mellitus against prostate cancer: role of sex hormones[J]. *Prostate*, 2009, 69(16): 1744–1750.
- 16 Hsing A W, Chu L W, Stanczyk F Z. Androgen and prostate cancer: is the hypothesis dead[J]? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(10): 2525–2530.
- 17 Atan A, Tuncel A, Yesil S, et al. Serum testosterone level, testosterone replacement treatment, and prostate cancer[J]. *Adv Neurol*, 2013, 2013: 275945.
- 18 Turner E L, Lane J A, Donovan J L, et al. Association of diabetes mellitus with prostate cancer: nested case-control study (Prostate testing for cancer and treatment study)[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(2): 440–446.
- 19 Werny D M, Saraiya M, Gregg E W. Prostate-specific antigen values in diabetic and nondiabetic US men, 2001–2002[J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 164(10): 978–983.
- 20 刘刚, 岳明, 刘淳, 等. 血清 PSA 及 PSA 密度与前列腺癌分级分期的关系[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26(8): 597–599.
- 21 Oh J J, Hong S K, Lee S, et al. Diabetes mellitus is associated with short prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(1): 121–127.
- 22 Patel T, Hruby G, Badani K. Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with metformin[J]. *Urol J*, 2010, 5(76): 1240–1244.
- 23 Jayachandran J, Aronson W, Terris M, et al. Diabetes and outcomes after radical prostatectomy: are results affected by obesity and race? Results from the shared equal-access regional cancer hospital database[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 1(19): 9–17.
- 24 Preston M A, Riis A H, Ehrenstein V, et al. Metformin Use and Prostate Cancer Risk[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(6): 1012–1020.
- 25 Lee S Y, Song C H, Xie Y B, et al. SMILE upregulated by metformin inhibits the function of androgen receptor in prostate cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(2): 390–397.
- 26 Stopsack K H, Ziehr D R, Rider J R, et al. Metformin and prostate cancer mortality: a meta-analysis[J]. *Cancer Causes Control*, 2016, 27(1): 105–113.
- 27 Margel D, Urbach D R, Lipscombe L L, et al. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(25): 3069–3075.
- 28 Belda-Iniesta C, Pernia O, Simo R. Metformin: a new option in cancer treatment[J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(6): 363–367.
- 29 Akinyeye T, Matsumura S, Wang X, et al. Metformin targets c-MYC oncogene to prevent prostate cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(12): 2823–2832.
- 30 Hammarsten J, Damber J E, Peeker R, et al. A higher prediagnostic insulin level is a prospective risk factor for incident prostate cancer[J]. *Cancer Epidemiol*, 2010, 34(5): 574–579.
- 31 Lubik A A, Gunter J H, Hendy S C, et al. Insulin increases de novo steroidogenesis in prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17): 5754–5764.
- 32 Hitron A, Adams V, Talbert J, et al. The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer[J]. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36(4): 243–250.
- 33 Tseng C H. Human insulin does not increase prostate cancer risk in Taiwanese[J]. *Clin Genitourin Canc*, 2014, 12(1): 7–12.
- 34 Lind M, Fahlen M, Eliasson B, et al. The relationship between the exposure time of insulin glargine and risk of breast and prostate cancer: an observational study of the time-dependent effects of antidiabetic treatments in patients with diabetes[J]. *Prim Care Diabetes*, 2012, 6(1): 53–59.