

· 综述 ·

胰岛素抵抗及高胰岛素血症促进胰腺癌发生的研究进展

李珊珊 综述; 赵钰岚 审校

浙江大学医学院附属第一医院胰腺病研究重点实验室, 浙江 杭州 310003

摘要: 胰腺癌是常见的消化道恶性肿瘤, 因其隐匿性强且缺乏早期诊断指标, 患者生存率极低。胰腺癌的发病机制尚不明确, 吸烟、家族史、糖尿病和肥胖可能与其发生相关, 其中2型糖尿病 (T2DM) 和胰腺癌常合并发生。胰岛素抵抗及代偿性高胰岛素血症是T2DM的主要代谢特征, 在胰腺癌的发生发展过程中可能起重要促进作用。本文就胰岛素抵抗及高胰岛素血症促进胰腺癌发生的分子机制进行综述, 为胰腺癌防治供依据。

关键词: 胰腺癌; 胰岛素抵抗; 高胰岛素血症; 2型糖尿病

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2021) 11-1122-05

Research progress of insulin resistance and hyperinsulinemia promoting pancreatic cancer

LI Shanshan, ZHAO Yulan

Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pancreatic Disease, the First Affiliated Hospital to School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310003, China

Abstract: Pancreatic cancer is a common digestive tract carcinoma. It is strongly occult and lack of early diagnostic indicators, and the patients have quite low survival rates. The pathogenesis of pancreatic cancer remains unclear. It has been reported that smoking, family history, diabetes mellitus and obesity are associated with the incidence of pancreatic cancer; moreover, type 2 diabetes mellitus (T2DM) often occur as a comorbidity. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia are the main metabolic characteristics of T2DM, which play an important role in the development and progression of pancreatic cancer. The molecular mechanisms of insulin resistance and hyperinsulinemia promoting pancreatic cancer are reviewed in this paper, in order to provide the evidence for the prevention and treatment of pancreatic cancer.

Keywords: pancreatic cancer; insulin resistance; hyperinsulinemia; type 2 diabetes mellitus

胰腺含有分泌胰岛素、胰高血糖素等的内分泌细胞和分泌消化酶的外分泌细胞, 由外分泌细胞癌变转化的胰腺导管腺癌占胰腺癌的 95%^[1]。由于缺乏特异的早期临床表现和敏感的诊断指标, 胰腺癌早期诊断十分困难, 大部分患者确诊时已处于晚期, 癌细胞发生远处转移^[2]。因 85% 的肿瘤不可切除、复发率高、侵袭转移早和化疗药物耐受等特点, 胰腺癌患者治愈率仅为 9%, 5 年生存率低于 5%, 肿瘤转移患者不干预的中位生存率仅 3 个月^[2-3]。全球胰腺癌死亡率呈逐年上升趋势, 2016 年胰腺癌死亡率已超过乳腺癌攀升至第三位^[2], 预计 2030 年将超过结直肠癌成为全球第二大恶性肿瘤^[4]。

胰腺癌的发病机制尚不明确, 相关的致病因素主要包括吸烟、家族史、糖尿病和肥胖等, 其中 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 被认为是胰腺癌发生的重要危险因素^[3, 5]。T2DM 的主要代谢特征为胰岛素抵抗及伴随的高胰岛素血症, 可能通过多方面的分子机制诱导胰腺癌发生发展。

1 胰岛素抵抗、高胰岛素血症与胰腺癌发病风险

大量流行病学研究发现, 糖尿病不仅增加胰腺癌的患病风险, 还与其预后不良有关^[6-7]。大样本队列研究表明 T2DM 患者患胰腺癌的风险可增加 2.17 倍^[8]。约 80% 的晚期胰腺癌患者同时患有糖尿病或胰岛素抵抗^[9]。胰岛素由胰腺 β 细胞分泌, 作用于脂肪、肌肉等外周组织, 调节葡萄糖、脂类和氨基酸代谢, 以维持正常的血糖水平。胰岛素抵抗是指外周组织对胰岛素的敏感性降低。有研究表明, 胰岛素抵

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.11.010

作者简介: 李珊珊, 硕士, 助理实验师, 主要从事胰腺癌发病机制研究工作

通信作者: 赵钰岚, E-mail: yulan_zhao@zju.edu.cn

抗与胰腺癌发病率呈正相关,改善胰岛素抵抗的药物二甲双胍可明显降低糖尿病患者胰腺癌发病率,胰腺癌患者生存率在手术切除肿瘤组织后随胰岛素敏感性的改善而显著增加^[10]。因此,胰岛素抵抗可能对胰腺癌的发生发展起重要作用。

高胰岛素血症与胰岛素抵抗密切相关,胰岛素抵抗迫使胰岛 β 细胞分泌更多的胰岛素,引起高胰岛素血症,高浓度的胰岛素进一步驱动胰岛素抵抗。临床研究发现,接受胰岛素或胰岛素促泌素治疗的糖尿病患者患胰腺癌的风险更高^[10]。每日餐次3次及以上人群患胰腺癌的风险较1次者增加1倍^[11],提示频繁诱导胰岛素分泌引起高胰岛素血症可能是胰腺癌发生的原因之一。2017年发表在《国家癌症研究所杂志》的一项队列研究发现,每增加44.4 pmol/L空腹胰岛素,胰腺癌发生风险增加66%,且在男性患者中该风险大幅增加^[12]。实验研究证明,胰岛素不仅参与能量代谢调控,还能降低胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)结合蛋白水平,增加IGF的生物利用度,共同驱动肿瘤生长^[13]。在动物模型中,高脂饮食引起的胰岛素升高可驱动胰腺癌早期上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasias, PanINs)的形成^[14]。综上所述,胰岛素可能是胰岛素抵抗或T2DM患者胰腺癌发生率增高的潜在致病因素。

2 胰岛素抵抗、高胰岛素血症引发胰腺癌的分子机制

2.1 胰岛素/IGF信号通路驱动细胞癌变

胰腺外分泌细胞位于朗格汉斯岛附近,直接暴露于高浓度的胰岛素。胰岛素不仅调节胰腺外分泌细胞的生长和功能,调节淀粉酶分泌,也为外分泌细胞的癌变提供促有丝分裂环境^[15]。T2DM引起的高胰岛素血症可能通过胰岛素/IGF信号通路驱动细胞癌变的发生。胰岛素增加能量代谢和细胞增殖的关键调节因子IGF的生物利用度。有研究表明,IGF信号系统与胰腺癌的发生发展密切相关^[16]。胰腺癌患者肿瘤组织中胰岛素样生长因子1受体(insulin like growth factor 1 receptor, IGF1R)的高表达预示着肿瘤的低分化和不良预后^[17],但针对IGF1R的靶向抗体ganitumab(AMG479)在治疗转移性胰腺癌的Ⅲ期临床试验宣告失败,主要原因是肿瘤组织存在与IGF1R结构和功能相似的胰岛素受体(insulin receptor, IR)^[16]。在正常组织中,IGF1R和IR的功能存在差异,IGF1R负责细胞增殖,IR(主要是IRB)负责胰岛素代谢调节;但在胰腺癌组织中,IRA(通常存在于胚

胎时期)的表达明显增加,功能与IGF1R类似,不仅能结合胰岛素,还能结合IGF,促进细胞快速增殖^[16]。IRs和IGFRs同属于跨膜的受体酪氨酸激酶家族,与配体结合后,受体酪氨酸激酶结构域发生自磷酸化,并进一步促进胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS1)和SHC转化蛋白1(Src homology 2 domain containing transforming protein 1, SHC1)的磷酸化和激活,启动下游信号级联反应。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)是2条主要的转导IRs和IGFRs信号的级联放大通路^[18]。KRAS是主要驱动癌变的突变基因,其突变激活存在于90%以上的胰腺癌患者中^[1]。IR/IGF1R激活为组成型活化的Ras蛋白驱动细胞癌变创造了更宽松的环境,且突变的KRAS、下游MAPK信号及IGF2配体介导的IGF1R激活是PI3K信号通路激活和胰腺导管上皮细胞增殖所必需的^[19]。

2.2 高胰岛素血症促进组织纤维化和结缔组织增生

高度纤维化、结缔组织过度增生的胰腺癌肿瘤微环境极大影响了现有化疗药物的治疗效果。T2DM患者可能通过胰岛素激活胰腺星状细胞,引起胰腺纤维化、结缔组织生成,促进胰腺癌的发生发展^[20]。在正常组织中,静息状态的星状细胞可分泌少量细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)参与组织修复。在人和小鼠的胰腺癌panINs时期,小部分星状细胞已被激活,并快速增殖分泌大量ECM,与肿瘤细胞共同构建调控网络,在胰腺癌发展、转移、耐药和免疫逃逸等方面发挥促进作用^[21]。高脂、高热量饮食喂养的小鼠活化星状细胞数量、组织纤维化程度和肿瘤病变程度明显增加^[22]。体外试验研究表明,高浓度胰岛素可激活星状细胞,加速细胞增殖和ECM分泌^[23]。控制胰岛素水平,抑制胰腺癌肿瘤微环境促纤维增生反应可能是改善胰腺癌患者不良预后的重要探索点。

2.3 高胰岛素血症抑制PPAR γ /PGC-1 α 通路

过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated-receptor, PPAR)是一类由配体激活的核转录因子,属于受体超家族成员,其中PPAR γ 主要分布在脂肪组织,被内源性和外源性配体识别、结合并激活后,调节靶基因表达^[13]。PPAR γ 激活后可增加外周组织对胰岛素的敏感性,包括促进外周组织摄取和利用葡萄糖,抑制肝脏糖异生和脂肪组织脂肪酸分解,促进脂肪合成^[24]。以罗格列酮为代表的噻唑烷

二酮类是 PPAR γ 的激动剂,可改变脂肪组织代谢,改善胰岛素抵抗,减少组织炎症反应,已被广泛用于治疗 T2DM。

PPAR γ 对正常胰腺的发育和功能起重要调节作用。胰十二指肠同源盒 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX1) 是胰腺发育、胰岛细胞分化和胰岛素合成的重要转录因子,在胚胎发育时期可促进胰腺导管细胞转变为胰岛 β 细胞,在胰腺大部分切除的情况下具有明显促增生作用,还能抑制胰岛细胞凋亡^[25]。实验证明, PDX1 是 PPAR γ 的靶基因, PPAR γ 间接调控胰岛 β 细胞合成和分泌胰岛素,而 PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮类还可上调 NKX6-1 等多个胰岛素转录调控因子的表达^[26]。在胰腺癌中, PPAR γ 激动剂可诱导肿瘤细胞凋亡,降低肿瘤的运动和侵袭能力,改善由核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 介导的促炎反应和促纤维增生性反应,增强吉西他滨的抗肿瘤效果等^[27-28],抑制胰腺星状细胞激活和结缔组织过度增生的独特肿瘤微环境的形成^[13]。PPAR γ 辅助活化因子 1 α (PPAR γ co-activator 1 α , PGC-1 α) 受胰岛素/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB 或 AKT) 信号通路负向调节,在高胰岛素血症状态下,胰岛素信号通路过度活化,抑制 PGC-1 α 转录,降低机体脂肪酸氧化和葡萄糖摄取等,增强胰岛素抵抗^[29]。综上所述, PPAR γ /PGC-1 α 通路是胰岛素抵抗/高胰岛素血症患者预防和治疗胰腺癌的重要靶点。

2.4 炎症因子是介导胰岛素抵抗和胰腺癌发生的重要枢纽 炎症反应对胰岛素抵抗过程起重要促进作用。慢性炎症环境募集大量巨噬细胞,并刺激产生大量肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor α , TNF- α)。TNF- α 不仅能抑制 IR 的酪氨酸自动磷酸化,还能通过诱导 IRS1 的丝氨酸磷酸化,引起 IR 的丝氨酸磷酸化以抑制其酪氨酸磷酸化^[30];在人主动脉内皮细胞中, TNF- α 可抑制 IR 自身的表达^[31]; TNF- α 可增强脂肪分解,下调 PPAR γ 介导的三酰甘油合成和储存,导致游离脂肪酸水平增加,还通过激活促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 4 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4, MAP4K4) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 抑制胰岛素刺激下的葡萄糖转运体-4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 对葡萄糖的转运作用^[32],从而促进胰岛素抵抗。

TNF- α 也是胰腺癌发生、生长和转移的重要危险因素^[33],可激活 JNK,促进胰腺癌细胞增殖^[34]。

JNK 属于 MAPK 家族,高脂饮食激活的 JNK 通过下调 PPAR α /成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 表达、降低脂肪酸氧化、激活 M1 型巨噬细胞和增加炎症性 M1 细胞因子水平等途径引起胰岛素抵抗,抑制 JNK 活化可改善胰岛素敏感性^[34]。JNK 活化可促进胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,还能通过下调吉西他滨转运子平衡型核苷载体 (equilibrative nucleoside transporter, ENT1) 实现肿瘤细胞的耐药^[35-36]。

炎症反应能引起基因突变,突变活化的基因进一步引起促炎因子释放,如胰腺癌中突变的 KRAS 是白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的重要增强子,表达上调的 IL-6 可通过 JAK-1 和 JAK-2 激酶 (Janus kinase, JAK) 磷酸化 STAT-1 和 STAT-3 (signal transducer and activator of transcription, STAT), STAT-1 和 STAT-3 在肿瘤生长、存活、血管生成和转移中起重要作用^[37]。IL-6 可激活 MAPK 和 PI3K,增强细胞抗凋亡能力,可通过增强 IL-10、IL-13、IL-5、IL-7 和粒细胞-巨噬细胞刺激因子的表达,形成致瘤性肿瘤微环境^[38],也可抑制胰岛素信号的传导^[39]。炎症因子作为连接炎症、代谢、肿瘤的媒介将是胰腺癌治疗的重要探索点。

3 结论

胰腺癌具有预后差、中位生存期短和死亡率高等特点,根治性手术切除仍是目前胰腺癌患者获得长期生存的唯一方法。胰腺癌的隐匿性和侵袭性强,提示高危人群一级预防的重要性。研究证明胰岛素抵抗和高胰岛素血症与胰腺癌发生相关,因此,建议有胰岛素抵抗或高胰岛素血症的患者及时就医,缓解胰岛素抵抗或高胰岛素血症,并定期进行肿瘤标志物、影像学、病理学检查,早期诊断,为根治性手术切除提供可能,延长生存时间。

参考文献

- [1] POTHURAJU R, RACHAGANI S, JUNKER W M, et al. Pancreatic cancer associated with obesity and diabetes: an alternative approach for its targeting [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37 (2018-12-19) [2021-07-15]. <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-018-0963-4>.
- [2] TEMPERO M A. NCCN guidelines updates: pancreatic cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17 (5.5): 603-605.
- [3] VINCENT A, HERMAN J, SCHULICK R, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2011, 378 (9791): 607-620.
- [4] HUANG B Z, CHANG J I, LI E, et al. Influence of statins and cholesterol on mortality among patients with pancreatic cancer [J/

- OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 109 (5) (2016-12-31) [2021-07-15]. <https://academic.oup.com/jnci/article/109/5/djw275/2898139>. DOI: 10.1093/jnci/djw275.
- [5] ILIC M, ILIC I. Epidemiology of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (44): 9694-9705.
- [6] KIM N H, CHANG Y, LEE S R, et al. Glycemic status, insulin resistance, and risk of pancreatic cancer mortality in individuals with and without diabetes [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (11): 1840-1848.
- [7] ANDERSEN D K. Diabetes and cancer: placing the association in perspective [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 209 (2): 81-86.
- [8] MAKHOUL I, YACOUB A, SIEGEL E. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of pancreatic cancer: a veteran administration registry study [J/OL]. *SAGE Open Med*, 2016, 4 (2016-12-14) [2021-07-15]. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050312116682257?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=o.
- [9] MUTGAN A C, BESIKIOGLU H E, WANG S, et al. Insulin/IGF-driven cancer cell-stroma crosstalk as a novel therapeutic target in pancreatic cancer [J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17 (1) (2018-02-23) [2021-07-15]. <https://molecular-cancer.biomed-central.com/articles/10.1186/s12943-018-0806-0>.
- [10] LI D, YEUNG S J, HASSAN M M, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137 (2): 482-488.
- [11] BAO Y, NIMPTSCH K, WOLPIN B M, et al. Dietary insulin load, dietary insulin index, and risk of pancreatic cancer [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94 (3): 862-868.
- [12] ROBERT C T, MATTIAS J, VALERIE G, et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: a Mendelian randomization study [J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109 (9) (2018-04-28) [2021-07-15]. <https://academic.oup.com/jnci/article/109/9/djx012/3778207>.
- [13] POLVANI S, TAROCCHI M, TEMPESTI S, et al. Peroxisome proliferator activated receptors at the crossroad of obesity, diabetes, and pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (8): 2441-2459.
- [14] ZHANG A, MAGRILL J, WINTER T, et al. Endogenous hyperinsulinemia contributes to pancreatic cancer development [J]. *Cell Metab*, 2019, 30 (3): 403-404.
- [15] CUI Y F, ANDERSEN D K. Diabetes and pancreatic cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19 (5): F9-F26.
- [16] TRAJKOVIC-ARSIC M, KALIDERIS E, SIVEKE J T. The role of insulin and IGF system in pancreatic cancer [J]. *J Mol Endocrinol*, 2013, 50 (3): R67-R74.
- [17] VALSECCHI M E, MCDONALD M, BRODY J R, et al. Epidermal growth factor receptor and insulin like growth factor 1 receptor expression predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer*, 2012, 118 (14): 3484-3493.
- [18] SIDDLE K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players [J]. *J Mol Endocrinol*, 2011, 47 (1): R1-R10.
- [19] APPLEMAN V A, AHRONIAN L G, CAI J, et al. KRAS^{G12D}- and BRAF^{V600E}-induced transformation of murine pancreatic epithelial cells requires MEK/ERK-stimulated IGF1R signaling [J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10 (9): 1228-1239.
- [20] EIBL G, CRUZ-MONSERRATE Z, KORC M, et al. Diabetes mellitus and obesity as risk factors for pancreatic cancer [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2018, 118 (4): 555-567.
- [21] OMARY M B, LUGEA A, LOWE A W, et al. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (1): 50-59.
- [22] DAWSON D W, HERTZER K, MORO A, et al. High-fat, high-calorie diet promotes early pancreatic neoplasia in the conditional Kras^{G12D} mouse model [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6 (10): 1064-1073.
- [23] MOHAPATRA S, MAJUMDER S, SMYRK T C, et al. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature [J]. *Pancreas*, 2016, 45 (8): 1104-1110.
- [24] BIOCHEM A R. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR γ [J]. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77 (1): 289-312.
- [25] GUPTA D, JETTON T L, MORTENSEN R M, et al. *In vivo* and *in vivo* studies of a functional peroxisome proliferator-activated receptor gamma response element in the mouse pdx-1 promoter [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (47): 32462-32470.
- [26] GUPTA D, KONO T, EVANS-MOLINA C. The role of peroxisome proliferator activated receptor γ in pancreatic β cell function and survival: therapeutic implications for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12 (12): 1036-1047.
- [27] POLVANI S, TAROCCHI M, TEMPESTI S, et al. Nuclear receptors and pathogenesis of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (34): 12062-12081.
- [28] KOGA H, SELVENDIRAN K, SIVAKUMAR R, et al. PPAR γ potentiates anticancer effects of gemcitabine on human pancreatic cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40 (3): 679-685.
- [29] RIUS-PÉREZ S, TORRES-CUEVAS I, MILLÁN I, et al. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020 (2020-03-09) [2021-07-15]. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/1452696>. DOI: 10.1155/2020/1452696.
- [30] HOTAMISLIGIL G S, BUDAVARI A, MURRAY D L, et al. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94 (4): 1543-1549.
- [31] ALJADA A, GHANIM H, ASSIAN E, et al. Tumor necrosis factor- α inhibits insulin-induced increase in endothelial nitric oxide synthase and reduces insulin receptor content and phosphorylation in human aortic endothelial cells [J]. *Metabolism*, 2002, 51 (4): 487-491.
- [32] GUILHERME A, VIRBASIVS J V, PURI V, et al. Adipocyte dysfunction linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9 (5): 367-377.