

· 论 著 ·

葡萄糖在目标范围内时间与2型糖尿病患者 肿瘤标志物的相关性

张丹阳¹, 张东铭¹, 王莉梅², 曹会芳¹, 王茜¹

1. 郑州大学第二附属医院内分泌科, 河南 郑州 450000; 2. 郑州大学第一附属医院神经内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 研究2型糖尿病(T2DM)患者葡萄糖在目标范围内时间(TIR)与血清肿瘤标志物的相关性。**方法** 回顾性选取2021年3月至2022年3月就诊于郑州大学第二附属医院的T2DM患者共300例为研究对象,根据14 d的动态血糖监测分为未合格组($TIR \leq 70\%$)159例和合格组($TIR > 70\%$)141例,未合格组内分为控制差组($TIR \leq 40\%$)和未达标组($TIR > 40\% \sim 70\%$),合格组内分为达标组($TIR > 70\% \sim < 85\%$)和优秀组($TIR \geq 85\%$),共四个亚组。收集患者性别、年龄、病程、TIR及葡萄糖超过目标范围内时间(TAR)、葡萄糖低于目标范围时间(TBR)所占百分比、空腹血糖(FPG)、空腹C肽、糖化血红蛋白(HbA1c)、癌胚抗原(CEA)、糖原类抗原(CA)199、CA724、CA125、甲胎蛋白(AFP)、细胞白蛋白19片段(CYF211)、男性患者收集总前列腺特异性抗原(tPSA)及游离前列腺特异性抗原(fPSA)。**结果** 未合格组的病程、HbA1c、CEA、CYF211、tPSA显著高于合格组,C肽低于合格组($P < 0.05$)。而四亚组间,控制差组及未达标组病程显著长于其余组($P < 0.05$);HbA1c、FPG在控制差组显著高于其余组,且未达标组的HbA1c高于优秀组($P < 0.05$)。控制差组的AFP高于其余组($P < 0.05$);控制差组CEA高于未达标组及达标组($P < 0.05$);控制差组CYF211高于达标组及优秀组,且未达标组高于达标组($P < 0.05$)。相关性分析显示,TIR与CEA($r = -0.14, P < 0.05$)及CYF211($r = -0.17, P < 0.05$)呈负相关;TAR与CEA($r = 0.19, P < 0.01$)、CYF211($r = 0.17, P < 0.05$)及AFP($r = 0.13, P < 0.05$)呈正相关。**结论** T2DM患者提高TIR、降低TAR百分比可减少肿瘤标志物水平升高的风险,而TBR对肿瘤标志物无明显影响。

关键词: 2型糖尿病; 目标范围内时间; 血糖波动; 肿瘤标志物; 动态血糖监测; 癌胚抗原

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)05-0665-06

Correlation between glucose time-in-range and tumor markers in type 2 diabetes mellitus patients

ZHANG Danyang*, ZHANG Dongming, WANG Limei, CAO Huifang, WANG Xi

* Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China

Corresponding author: ZHANG Dongming, E-mail: zhdm@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between glucose time in range (TIR) and serum tumor markers in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The data of 300 T2DM patients treated in the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from March 2021 to March 2022 were selected. According to the 14 days of continuous glucose monitoring, the patients were divided into unqualified group ($TIR \leq 70\%$, $n = 159$) and qualified group ($TIR > 70\%$, $n = 141$). The unqualified group was divided into poor-control subgroup ($TIR \leq 40\%$) and non-standard subgroup ($TIR > 40\% \sim 70\%$). The qualified group was divided into standard subgroup ($TIR > 70\% \sim < 85\%$) and excellent group ($TIR \geq 85\%$). The clinical data of patients, including gender, age, course of disease, percentages of glucose TIR, time above range (TAR) and time below range (TBR), fasting plasma glucose (FPG), fasting C-peptide, glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 199, CA724, CA125, alpha-fetoprotein (AFP), cytokeratin 19 fragment (CYF211) and total prostate-specific antigens (tPSA) and free prostate-specific antigens (fPSA) of male patients were collected. **Results** The course of disease, HbA1c, CEA,

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.05.006

基金项目: 河南省科技攻关计划项目(17210231032)

通信作者: 张东铭, E-mail: zhdm@126.com

出版日期: 2023-05-20

CYF211 and TPSA levels in unqualified group were significantly higher than those in qualified group, while C-peptide level was lower than that in qualified group ($P<0.05$). Among the four subgroups, the courses of disease in poor-control subgroup and non-standard subgroup were significantly longer than those in standard subgroup and excellent subgroup ($P<0.05$). HbA1c and FPG levels in poor-control subgroup were significantly higher than those in the other subgroups, and HbA1c in non-standard subgroup was statistically higher than that in excellent subgroup ($P<0.05$). AFP in poor-control subgroup was significantly higher than that in the other subgroups ($P<0.05$), and CEA in poor-control subgroup was higher than that in non-standard subgroup and standard subgroup ($P<0.05$). CYF211 in poor-control group was higher than that in standard and excellent groups and it was also higher in non-standard group compared than that in standard group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that TIR was negatively correlated with CEA ($r=-0.14$, $P<0.05$) and CYF211 ($r=-0.17$, $P<0.05$), and there were positive correlations between TAR and CEA ($r=0.19$, $P<0.01$), CYF211 ($r=0.17$, $P<0.05$) and AFP ($r=0.13$, $P<0.05$). **Conclusion** In T2DM patients, increasing the percentage of TIR and reducing the percentage of TAR can reduce the risk of elevated tumor markers, while TBR has no significant impact on tumor markers.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Time in range; Glucose fluctuation; Tumor marker; Continuous glucose monitoring; Carcinoembryonic antigens

Fund program: Science and Technology Research Plan Project of Henan Province(17210231032)

随着人们生活水平及健康意识的提高,2型糖尿病(T2DM)作为一种慢性代谢性疾病,检出率逐年上升。截至2022年,我国已经成为世界上T2DM第一大国。与此同时,我国癌症检出率同样呈逐年上升趋势。而糖尿病与癌症有许多共同危险因素,如腹型肥胖、年龄、家族史^[1]。已有研究表明,糖尿病是胰腺癌、肝细胞癌、结直肠癌发病的危险因素;同时,已有流行病学证据支持糖尿病是癌症发病率和死亡率增加的危险因素^[1]。既往对T2DM患者血糖波动水平的了解多依赖于糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)及餐后2h血糖(2hPG)。近年来,动态血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)的普及使用及葡萄糖在目标范围(即3.9~10.0 mmol/L)内时间(time in range, TIR)概念的提出,让人们了解血糖波动的了解多了一个新的、更准确的指标。

高血糖本身可以为癌细胞提供高营养环境及良好的增殖条件,在此基础上,血糖波动幅度高加重血管内皮细胞及线粒体损伤导致活性氧(ROS)和自由基增加,而ROS和自由基是促进肿瘤转移性增加的危险因素^[2-3];同时,ROS生成过多同样可造成氧化应激水平上升,而氧化应激与癌症发生发展也具有一定关系^[4]。由于高血糖波动状态可促进人胰岛素样生长因子1(insulin like growth factor, IGF-1)释放,而IGF-1不仅作为一种炎症因子增加人体全身炎症反应,还可以促进细胞分化和增殖,从而增加肿瘤细胞分化增殖风险^[5]。虽然T2DM与癌症发生的具体机制尚未完全了解,但多项研究表明高血糖、胰岛素—胰岛素样生长因子轴、慢性炎症等均是糖尿病患者发

生恶性肿瘤的危险因素^[6]。本研究旨在通过分析TIR以及葡萄糖超过目标范围内时间(time above range, TAR)、葡萄糖低于目标范围时间(time below range, TBR)与T2DM患者肿瘤标志物的关系,确定不同的血糖波动对患者的危害程度,为临床预防T2DM患者肿瘤标志物升高、发生肿瘤相关并发症及控制肿瘤患者血糖范围方面提供一定的参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2021年3月至2022年3月就诊于郑州大学第二附属医院内分泌科的T2DM患者共300例。本研究经过医学伦理委员会同意(伦理批号:2022192)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合T2DM诊断标准(1999年世界卫生组织公布的糖尿病诊断标准);(2)均使用常规降糖药物治疗;(3)均进行为期14d的CGM。

1.2.2 排除标准 (1)1型糖尿病;(2)T2DM并发症急性期(如酮症酸中毒、低血糖昏迷);(3)已经确诊肿瘤或癌症;(4)严重肝肾功能不全;(5)服用其他激素类药物影响血糖波动。

1.3 检测方式 采用CGM系统(辅理善瞬感医院用,雅培),其感应探头均位于左上臂或右上臂皮下,连续14d检测组织液中葡萄糖浓度;每隔1d以空腹指尖血糖进行校对,动态血糖与指尖血糖数值差距小于1.0 mmol/L可继续使用,通过软件专用应用程序下载每日图谱,分析患者14d内TIR、TAR、TBR所占百分比。根据TIR在14d内所占百分比分为未合格

组 (TIR ≤ 70%) 和合格组 (TIR > 70%) 两组, 未合格组又分为控制差亚组 (TIR ≤ 40%) 和未达标亚组 (TIR > 40% ~ 70%), 合格组内分为达标亚组 (TIR > 70% ~ < 85%) 和优秀亚组 (TIR ≥ 85%), 共四个亚组。

1.4 研究指标 收集患者性别、年龄、病程等基本信息及入院次日早晨 7 点由静脉血清测得的空腹 C 肽、FPG、HbA1c、癌胚抗原 (CEA)、糖原类抗原 199 (CA199)、糖原类抗原 724 (CA724)、糖原类抗原 125 (CA125)、甲胎蛋白 (AFP)、细胞白蛋白 19 片段 (CYF211), 男性患者的总前列腺特异性抗原 (TPSA) 和游离前列腺特异性抗原 (FPSA) 指标。

1.5 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 22.0 软件分析。计数资料以例数表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组样本间比较采用独立样本 t 检验, 多组样本间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 $LSD-t$ 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 并采用独立样本非参数检验进行各组间差异性比较; TIR、TAR、TBR 与肿瘤标志物的关联性分析采用 Pearson 线性相关分析及线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

300 例患者中未合格组共 159 例, 其中控制差组 45 例, 未达标组 114 例; 合格组 141 例, 其中达标组 91 例, 优秀组 50 例。

2.1 两组患者一般临床特征比较 未合格组和合格组患者年龄、性别、FPG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 未合格组的病程显著长于合格组, HbA1c 高于合格组, C 肽低于合格组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组患者肿瘤标志物水平对比 两组 CA199、CA724、CA125、AFP、FPSA、TPSA 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 未合格组的 CEA、CYF211 均显著高于合格组 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 四个亚组患者结果对比

2.3.1 四亚组的一般临床特征比较 四亚组在年龄、

性别方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而病程比较, 控制差组和未达标组长于达标组及优秀组 ($P < 0.05$); HbA1c 比较, 控制差组高于未达标组、达标组及优秀组, 同时未达标组高于优秀组 ($P < 0.05$); 空腹 C 肽比较, 控制差组及未达标组低于优秀组 ($P < 0.05$); FPG 比较, 控制差组高于未达标组、达标组、优秀组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3.2 四亚组肿瘤标志物水平比较 CA199、CA724、CA125、AFP 及 FPSA、TPSA 在四亚组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); CEA 比较, 控制差组高于未达标组及达标组 ($P < 0.05$); CYF211 比较, 控制差组高于达标组及优秀组, 同时未达标组高于达标组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组一般临床特征比较
Tab. 1 Comparison of general clinical characteristics between the two groups

项目	未合格组 (n=159)	合格组 (n=141)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
男/女(例)	104/55	85/56	0.84	0.36
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.27 ± 13.07	59.62 ± 12.00	1.82	0.07
C 肽(ng/mL) ^a	2.20(1.38, 2.86)	2.75(2.07, 3.58)	3.78	<0.01
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	8.52 ± 1.94	7.87 ± 1.90	2.87	<0.01
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	13.26 ± 9.56	9.66 ± 7.37	3.67	<0.01
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.50 ± 3.89	8.73 ± 3.08	1.90	0.06

注: ^a 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

表 2 两组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

肿瘤标志物	未合格组 (n=159)	合格组 (n=141)	t/Z 值	P 值
CA199(u/mL)	17.13 ± 12.63	15.05 ± 9.92	1.55	0.12
CA125(u/mL)	11.19 ± 7.63	11.88 ± 11.37	0.56	0.58
CA724(u/mL) ^a	2.30(0, 5.63)	2.27(0, 5.03)	0.11	0.92
FPSA(ng/mL) ^a	0.27(0.20, 0.41)	0.25(0.18, 0.41)	0.91	0.36
CEA(ng/mL)	2.53 ± 1.40	2.10 ± 0.93	3.10	<0.01
CYF211(ng/mL)	3.31 ± 1.74	2.64 ± 0.78	3.52	<0.01
AFP(ng/mL)	3.11 ± 3.45	2.95 ± 1.64	0.52	0.60
TPSA(ng/mL) ^a	0.76(0.57, 1.67)	0.84(0.52, 1.13)	0.38	0.71

注: ^a 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

表 3 四个亚组一般临床特征比较

Tab. 3 Comparison of general clinical characteristics of four subgroups

项目	控制差组(n=45)	未达标组(n=114)	达标组(n=91)	优秀组(n=50)	$F/\chi^2/H$ 值	P 值
男/女(例)	34/11	70/44	54/37	31/19	3.71	0.29
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.98 ± 14.90	63.18 ± 12.22	59.59 ± 11.07	59.66 ± 13.66	1.80	0.15
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	14.68 ± 11.79 ^{abc}	12.70 ± 8.50 ^a	10.14 ± 7.14	8.77 ± 7.76	5.23	<0.01
C 肽[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.00(1.33, 2.92) ^a	2.27(1.53, 2.84) ^a	2.61(1.84, 3.44)	3.14(2.21, 3.91)	18.13	<0.01
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	9.00 ± 1.93 ^{ab}	8.32 ± 1.91 ^{ab}	8.05 ± 1.99	7.55 ± 1.71	<0.01	<0.01
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	11.23 ± 4.60 ^{abc}	8.81 ± 3.34	8.97 ± 3.19	8.30 ± 2.85	6.94	<0.01

注: 与优秀组比较, ^a $P < 0.05$; 与达标组比较, ^b $P < 0.05$; 与未达标组比较, ^c $P < 0.05$ 。

表 4 四亚组肿瘤标志物水平比较

Tab. 4 Comparison of tumor marker levels in four subgroups

肿瘤标志物	控制组(n=45)	未达标组(n=114)	达标组(n=91)	优秀组(n=50)	F/H值	P值
CA199(u/mL, $\bar{x}\pm s$)	16.00±11.21	17.59±13.18	14.56±9.46	15.91±10.73	1.14	0.33
CA125[u/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	11.50(7.45, 13.60)	8.49(4.51, 13.10)	7.26(5.59, 10.40)	9.57(5.65, 11.13)	1.30	0.73
CA724[u/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.41(0, 4.19)	2.40(0, 6.93)	2.04(0, 4.92)	2.77(1.65, 7.23)	2.29	0.51
FPSA(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	0.26(0.12, 0.44)	0.26(0.22, 0.92)	0.25(0.17, 0.40)	0.27(0.14, 0.36)	1.03	0.79
CEA(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	2.63±1.60 ^{bc}	2.44±1.25	1.90±0.85	2.27±0.99	3.43	0.02
CYF211(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	3.38±1.63 ^{ab}	3.17±1.72 ^b	2.58±0.75	2.74±0.85	3.48	0.02
AFP[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.62(1.64, 3.89)	2.17(1.65, 3.23)	2.39(1.91, 3.10)	2.85(2.14, 3.68)	7.65	0.06
TPSA[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.75(0.37, 1.82)	0.77(0.64, 2.32)	0.89(0.59, 1.32)	0.71(0.43, 0.86)	2.77	0.43

注:与优秀组比较,^a $P<0.05$;与达标组比较,^b $P<0.05$;与未达标组比较,^c $P<0.05$ 。

2.4 TIR、TAR、TBR 与肿瘤标志物相关性比较

2.4.1 TIR 与肿瘤标志物相关性比较 Pearson 相关分析显示, TIR 与 AFP、CA199、CA724、CA125 及 TPSA、FPSA 未见明显相关性, 与 CEA($r=-0.14, P=0.01$)及 CYF211($r=-0.17, P=0.02$)存在负相关性; 进一步回归分析显示, TIR 每增加 10%, CEA ($R=0.15, R^2=0.02$)、CYF211($R=0.17, R^2=0.03$)数值均下降 0.01。

2.4.2 TAR 与肿瘤标志物相关性比较 Pearson 相关分析显示, TAR 与 CEA($r=0.19, P<0.01$)、CYF211($r=0.17, P=0.02$)及 AFP($r=0.13, P=0.03$)存在正相关性; 回归分析显示, TAR 每增加 10%, CEA ($R=0.19, R^2=0.04$)、CYF211($R=0.17, R^2=0.03$)数值增加 0.01, AFP 数值则增加 0.02 ($R=0.13, R^2=0.02$)。而 TAR 与 CA199、CA724、CA125 及 TPSA、FPSA 未见明显相关性($P>0.05$)。

2.4.3 TBR 与肿瘤标志物相关性比较 TBR 的 Pearson 相关性分析显示其与各肿瘤标志物未见明显相关性($P>0.05$)。

3 讨论

近些年来,人们对血糖波动幅度的研究逐渐从以月为单位的 HbA1c 到平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE),再到以分钟为单位的 CGM,最后发展到现在, TIR 已经逐渐成为公认的 T2DM 患者血糖控制标准。研究证实 TIR 与 HbA1c 关系可大致换算为 TIR 每上升 10%, HbA1c 下降 0.5%~0.8%^[7]。既往多用 HbA1c 作为评价 T2DM 患者血糖控制水平的标准,目前 TIR 国际共识将 TIR 70%作为达标的标准,也正是基于 TIR 70%可与 HbA1c 6.7%~7.0%对应。

而在戴冬君等^[8]研究中, TIR <40% 的患者与 TIR >85% 的患者发生 T2DM 视网膜病变及颈动脉内膜中层厚度(CIMT)增加的风险具有趋势性,以 40%

及 85% 为切点不仅可评价血糖控制水平,而且可以对 T2DM 慢性并发症风险进行预测与评估。因此,本文将 TIR 按照 40%、70%、85% 三个切点,将 T2DM 患者分为四亚组进行相关分析预测。

TIR 可独立预测 T2DM 患者视网膜病变的严重程度,与蛋白尿的发生发展独立相关,并且对动脉粥样硬化的进展有预测作用,由此可见 TIR 作为一个血糖控制指标对糖尿病并发症有一定的预测作用^[7]。同样,肿瘤标志物作为肿瘤的预测因子,对肿瘤的确诊有一定辅助作用。

越来越多研究表明, T2DM 与肿瘤存在诸多相似的危险因素,甚至血糖的平稳可能降低某些恶性肿瘤(例如结直肠癌)的进展风险,使得预测 T2DM 血糖波动与肿瘤间的关系显得愈发重要^[3]。虽然本研究由于样本量有限,分析出 TIR 和 TAR 与肿瘤标志物水平变化的关系较为微弱,但不难从中做出合理推断,控制 T2DM 患者血糖波动有利于减少肿瘤标志物升高的风险。

对于 T2DM 患者,目前公认为低血糖状态比高血糖状态对身体的损伤更为严重,尤其是老年患者,低血糖发生后可能造成认知功能损害、心律失常发生率增加等^[9]。然而对于 T2DM 患者肿瘤标志物升高及肿瘤发生的可能性,本研究的分析结果显示,处于高血糖状态更为不利, TAR 与 CEA、CYF211、AFP 均存在正相关性,而 TBR 则未见与肿瘤标志物存在明显相关性,说明同样存在血糖波动时,高血糖状态的 T2DM 患者比低血糖状态的 T2DM 患者肿瘤标志物升高的风险更大,发生肿瘤的可能性更大。

高血糖状态本身即可以为癌细胞提供能量,提供适宜的生长、增殖、迁徙环境^[2]。因为细胞大多数通过线粒体内有氧途径的糖代谢来获取能量,而癌细胞则通过无氧酵解,比普通细胞更易获取葡萄糖,高糖环境对其更加有利^[10]。长期处于高血糖状态可能改变细胞某些基因表达,这些基因有关增殖、迁徙与细

胞黏附^[6]。高血糖与基因改变间的关系从促进线粒体功能障碍开始,导致线粒体生成 ROS 和自由基增加^[11]。ROS 不仅可以直接损伤 DNA 导致基因突变,增加癌细胞生成风险,还可以调节丝裂原活化的蛋白激酶和 p21 活化的激酶、氧化蛋白激酶 C 和蛋白酪氨酸磷酸酶。活化的激酶可促进肿瘤转移,氧化的激酶及磷酸酶参与癌细胞侵袭并帮助癌细胞适应不利环境^[12]。除此之外,线粒体功能障碍可触发晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)的形成,AGEs 存在于多种癌细胞中,可以激活蛋白激酶 C 异构体并且导致慢性炎症^[1]。

此外,T2DM 患者大多数存在胰岛素抵抗所致的高胰岛素血症。高胰岛素可促进肝脏分泌过多 IGF-1。IGF-1 与其酪氨酸激酶受体 IGF-1r 结合,激活多种代谢和有丝分裂信号通路,包括 MAPK 途径、磷酸肌醇-3 激酶/AKT(PI3K/AKT)途径以及 Janus 激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)途径的激活,而这些途径可以促进蛋白质合成,减少细胞凋亡,调节癌细胞增殖、分化^[13]。例如 PI3K/AKT 途径的激活可促进癌细胞的存活及迁移^[11]。因此,胰岛素—胰岛素样生长因子轴对癌细胞的生长和转移起到一定促进作用^[6]。

高胰岛素血症同样与慢性炎症的发生发展密切相关^[14]。T2DM 患者的肥胖、AGEs 生成增加、高胰岛素血症,均能增加炎症细胞因子的产生,其中包括已被证实同时是癌症主要炎症分子的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)^[6]。虽然在正常人体内 TNF- α 是重要的抗肿瘤免疫反应中介物,可通过介导内毒素引起肿瘤细胞的坏死、凋亡,但若 TNF- α 长期暴露,可激活丝裂原活化的蛋白激酶、Jun 激酶等,从而防止癌细胞凋亡,促进癌细胞生长及转移^[6]。而 IL-6 在肿瘤的转化及转移方面起到了重要作用。

除了高血糖状态,血糖波动本身也与肿瘤的发生发展相辅相成,可增加 T2DM 患者发生肿瘤的风险。Kobayashi 等^[15]通过对非糖尿病患者的血糖波动性研究,发现可能血糖变异性越大,未来发生恶性肿瘤的风险越高,其发生的病理基础可能与氧化应激增加及激素紊乱相关。同样已有研究证实,对于 T2DM 患者,降低葡萄糖变异性对氧化应激可有明显改善^[16]。而改善氧化应激的则是降低发生肿瘤的风险的重要因素。

TIR 作为当今血糖控制水平的新标准,对葡萄糖变异性的评估更加准确、瞬时。提高 T2DM 患者 TIR

百分比,降低其葡萄糖变异性,保持血糖稳定,不仅对氧化应激可有明显改善,并且对慢性炎症、高胰岛素血症等提高肿瘤发生风险的不利因素也可有明显改善。降低 T2DM 患者 TAR 百分比,改善其高血糖状态,同样可以降低未来患者发生肿瘤的风险。

CEA、AFP、CYF211 作为目前已经较明确的肿瘤标志物,可以预测相关肿瘤发生的风险,提示 T2DM 患者人群应减少 TAR,尽可能将血糖控制在目标范围内,尤其是尽可能达到 TIR 70%~85%的目标,不仅有利于糖尿病本身和临床所熟知的眼底、肾脏等微血管并发症、神经系统并发症的预后,而且能减少肿瘤标志物升高的风险,或许有利于降低未来发生消化系统、呼吸系统等部位肿瘤和癌症的可能性。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Wang MN, Yang YY, Liao ZH. Diabetes and cancer: epidemiological and biological links [J]. World J Diabetes, 2020, 11(6): 227-238.
- [2] 唐毅,孙勤,杨婧,等.不同血糖水平人群肿瘤标志物变化[J].中国老年学杂志,2018,38(24):5923-5926.
Tang Y, Sun Q, Yang J, et al. Tumor markers changes among different blood glucose level people [J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(24): 5923-5926.
- [3] 查小雪,赵亚军,王芬,等.血糖波动与2型糖尿病合并结肠癌患者血清肿瘤标志物及炎症因子水平的关系[J].皖南医学院学报,2022,41(1):19-22.
Zha XX, Zhao YJ, Wang F, et al. Blood glucose fluctuation and serum tumor markers and inflammatory cytokines in patients of type 2 diabetes mellitus concomitant with colorectal cancer [J]. J Wannan Med Coll, 2022, 41(1): 19-22.
- [4] 马香香,李亚坤,陈慧晓,等.血糖波动对糖尿病大鼠氧化应激及神经病变的影响[J].河南医学研究,2016,25(6):966-968.
Ma XX, Li YK, Chen HX, et al. Effects of oscillating blood glucose level on oxidative stress and diabetic neuropathy in diabetic rats [J]. Henan Med Res, 2016, 25(6): 966-968.
- [5] 操轩,杨定平.早期糖尿病肾病血糖波动对尿微量白蛋白及炎症因子水平的影响[J].海南医学院学报,2016,22(20):2390-2392,2396.
Cao X, Yang DP. Influence of Glycemic excursion on urinary albumin excretion and inflammatory factor in patients with early diabetes kidney disease [J]. J Hainan Med Univ, 2016, 22(20): 2390-2392, 2396.
- [6] 韩艳萍,甄东户,甄洁玉.糖尿病与肿瘤发生风险的关系及可能机制[J].宁夏医科大学学报,2020,42(5):532-537.
Han YP, Zhen DH, Zhen JY. The relationship between diabetes and the risk of tumorigenesis and possible mechanisms [J]. J Ningxia Med Univ, 2020, 42(5): 532-537.

(下转第 674 页)

- ment of hepatic fibrosis[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(2): 794-803.
- [12] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population[J]. *BMC Gastroenterol*, 2006, 6: 33.
- [13] Chen X, Wang ZQ, Duan N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions[J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(2): 99-107.
- [14] Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, et al. Use of CTX-I and P1NP as bone turnover markers: national Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(9): 2541-2556.
- [15] Xiu L, Yao XA, Jiang T. Correlation between 25-hydroxyvitamin D level and cardiac diastolic dysfunction in Chinese adults with early-onset type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1823-1831.
- [16] Allen AJ, Snowden JM, Lau B, et al. Type-2 diabetes mellitus: does prenatal care affect outcomes? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(1): 93-97.
- [17] 中华医学会肝病病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2010, 2(4):43-48.
- Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Group, Hepatology Branch, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Chin J Liver Dis Electron Version*, 2010, 2(4): 43-48.
- [18] Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation [J]. *Hepatology*, 2012, 55(4): 1103-1111.
- [19] Nelson JE, Roth CL, Wilson LA, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of non-alcoholic steatohepatitis in adults with non-alcoholic fatty liver disease: possible role for MAPK and NF- κ B? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(6): 852-863.
- [20] Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(8): 817-825.
- [21] Mantovani A, Sani E, Fassio A, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and bone turnover biomarkers in postmenopausal women with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(4): 347-355.
- 收稿日期: 2022-05-26 修回日期: 2022-07-28 编辑: 王娜娜

(上接第 669 页)

- [7] 陆静毅,戴冬君,周健.糖尿病管理新指标:葡萄糖在目标范围内时间的研究现状及展望[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(38): 2961-2965.
- Lu JY, Dai DJ, Zhou J. Research progress and future prospective of time in range (TIR) [J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(38): 2961-2965.
- [8] 戴冬君,陆静毅,张磊,等.应用葡萄糖在目标范围内时间评价 2 型糖尿病血糖控制情况的适宜切点分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(38): 2990-2996.
- Dai DJ, Lu JY, Zhang L, et al. The appropriate cut-off point of time in range(TIR) for evaluating glucose control in type 2 diabetes mellitus[J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(38): 2990-2996.
- [9] Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3): 400-405.
- [10] Masur K, Vetter C, Hinz A, et al. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(2): 345-352.
- [11] Handelsman Y, LeRoith D, Bloomgarden ZT, et al. Diabetes and cancer—an AACE/ACE consensus statement [J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(4): 675-693.
- [12] Han L, Ma QY, Li JH, et al. High glucose promotes pancreatic cancer cell proliferation via the induction of EGF expression and transactivation of EGFR[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27074.
- [13] Duan WX, Shen X, Lei JJ, et al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 461917.
- [14] Ata N, Dal K, Kucukazman M, et al. The effect of glycemic control on CEA, CA 19-9, amylase and lipase levels [J]. *Open Med (Wars)*, 2014, 10(1): 8-13.
- [15] Kobayashi D, Noto H, Takahashi O, et al. Glycemic variability and subsequent malignancies among the population without diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 159: 107987.
- [16] Ohara M, Nagaike H, Goto S, et al. Improvements of ambient hyperglycemia and glycemic variability are associated with reduction in oxidative stress for patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 139: 253-261.
- 收稿日期: 2022-09-27 修回日期: 2022-11-04 编辑: 王娜娜