

合并不同糖尿病病程的胰腺癌患者临床特征及相关危险因素 对胰腺癌发病年龄的影响

马明磊¹, 周美岑¹, 杨 婧^{1,2}, 张太平³, 李玉秀¹, 赵玉沛³

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院¹ 内分泌科 卫生部内分泌重点实验室³ 基本外科, 北京 100730
² 山西医科大学附属第一医院内分泌科, 太原 030000

通信作者: 李玉秀 电话: 010-69155088, E-mail: liyx@pumch.cn

赵玉沛 电话: 010-69156014, E-mail: zhao8028@263.net

【摘要】目的 分析胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 合并糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者的临床特征及不同因素对 PC 发病年龄的影响。**方法** 1985 年 1 月至 2014 年 10 月北京协和医院收治的 PC 合并 DM 且符合一定纳入标准的患者, 先分析总体人群基本特征, 再根据不同 DM 病程, 将总体人群分为新发 DM 组 (病程 ≤ 2 年) 和长病程 DM 组 (病程 > 2 年), 分析不同亚组的临床特征、肿瘤特征、既往疾病史及用药情况, 并分析不同因素包括性别、生活方式、家族史、既往史、用药情况对 PC 发病年龄的影响。**结果** 共 327 例 PC 合并 DM 患者纳入本研究。总体人群及按病程分组人群中男性比例均较高, 且发病年龄较女性更低 [(60.2 ± 9.5) 岁比 (65.7 ± 8.5) 岁, $P < 0.001$]。新发 DM 组较长病程 DM 组 PC 发病年龄更低 [(60.6 ± 9.5) 岁比 (64.4 ± 9.0) 岁, $P < 0.001$], 有 DM 家族史者比例更低 (13.8% 比 24.3%, $P = 0.016$), 平均体重下降程度更明显 (9.0 kg 比 5.0 kg, $P = 0.003$), 空腹血糖水平更低 (8.2 mmol/L 比 9.1 mmol/L, $P = 0.003$), 肿瘤平均直径更大 (4.0 cm 比 3.5 cm, $P = 0.007$), 胰岛素和降压药的使用比例均较低 (41.9% 比 71.3%, $P < 0.001$; 32.9% 比 49.6%, $P = 0.004$)。男性 ($P < 0.001$)、吸烟 ($P < 0.001$)、饮酒 ($P < 0.001$)、有 DM 家族史 ($P = 0.048$)、使用二甲双胍 ($P = 0.046$) 的患者 PC 发病年龄更低, 而服用阿卡波糖者 PC 发病年龄更高 ($P = 0.042$)。**结论** 无 DM 家族史、伴体重明显下降、有吸烟、饮酒史的新发 DM 患者, 可能是患 PC 的高危人群, 需格外警惕, 注意早期筛查。

【关键词】 胰腺癌; 糖尿病; 新发; 发病年龄

【中图分类号】 R3-3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2015)06-0419-08

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2015.06.005

Clinical Characteristics of Pancreatic Cancer with Different Duration of Diabetes and Impact of Related Risk Factors on Onset Age of Pancreatic Cancer

MA Ming-lei¹, ZHOU Mei-cen¹, YANG Jing^{1,2}, ZHANG Tai-ping³, LI Yu-xiu¹, ZHAO Yu-pei³

¹Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of Ministry of Health, ³Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

²Department of Endocrinology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding authors: LI Yu-xiu Tel: 010-69155088, E-mail: liyx@pumch.cn

ZHAO Yu-pei Tel: 010-69156014, E-mail: zhao8028@263.net

【Abstract】 Objective To identify the clinical characteristics of pancreatic cancer (PC) with diabetes mellitus (DM) and to analyze impact of different factors on the onset age of PC. **Methods** We collected the patients with PC and DM who were treated in Peking Union Medical College Hospital within the period from January

1985 to October 2014 and met the inclusion criteria. We collected and analyzed basic information of the patients. The patients were divided into two subgroups according to the duration of DM: new-onset DM (≤ 2 years) and long-term DM (> 2 years). We analyzed the clinical characteristics, cancer features, medical history, and medication history of the two subgroups, and the association between the onset age of PC and various factors including sex, life style, family history, past history, and medication. **Results** A total of 327 cases of PC with DM were included in this study. The proportion of male was higher and with a younger age of onset compared with female [(60.2 \pm 9.5) years vs. (65.7 \pm 8.5) years, $P < 0.001$]. Compared with the patients with long-term DM, the new-onset DM patients were younger at onset of PC [(60.6 \pm 9.5) years vs. (64.4 \pm 9.0) years, $P < 0.001$], with a lower proportion of positive family history of DM (13.8% vs. 24.3%, $P = 0.016$), more loss of weight (9.0 kg vs. 5.0 kg, $P = 0.003$), lower fasting blood glucose (8.2 mmol/L vs. 9.1 mmol/L, $P = 0.003$), larger average tumor diameter (4.0 cm vs. 3.5 cm, $P = 0.007$), and a lower proportion of taking insulin and anti-hypertensive drugs (41.9% vs. 71.3%, $P < 0.001$; 32.9% vs. 49.6%, $P = 0.004$). The onset age of PC were younger in patients who were male ($P < 0.001$), smokers ($P < 0.001$), drinkers ($P < 0.001$), having family history of DM ($P = 0.048$), and taking metformin ($P = 0.046$), while the patients taking acarbose had older onset age of PC ($P = 0.042$). **Conclusions** Patients newly diagnosed with DM might be at a high risk to develop PC if they have no family history of DM, experienced obvious weight loss, or are drinkers or smokers, thus demanding further investigation for PC.

【Key words】 pancreatic cancer; diabetes mellitus; new-onset; onset age

Med J PUMCH, 2015,6(6):419-426

胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 是一种高度恶性的消化系统肿瘤, 是美国第 4 大致死性恶性肿瘤^[1]。2007 年中国肿瘤登记显示 PC 的发病率为 7.28/10 万, 位居恶性肿瘤第 7 位, 死亡率位居恶性肿瘤第 6 位^[2]。PC 病死率高, 每年因 PC 死亡的人数与新发病例数大致相等, 中位生存期约 4~6 个月, 5 年生存率仅 5%^[1,3]。虽然手术切除是 PC 较为有效的治疗手段, 但因其起病隐袭、缺乏有效特异的早期筛查手段, 发现时多为晚期, 而失去手术时机, 故死亡率极高, 预后很差^[4]。

多项研究显示, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 可增加 PC 的发生风险, PC 的发生风险与 DM 的病程呈负相关, 诊断 DM 1 年内发生 PC 的风险最高^[5]。不同研究对新发 DM 的定义不同, 多数研究将 2 年作为新发与长病程的界限, 认为新发 DM 患者 (≤ 2 年) 相比较长病程患者 (> 2 年) 患 PC 的风险显著增高。而 DM 与 PC 之间的关系是双向、复杂的, DM 可能是 PC 的危险因素, 也可能是 PC 的早期表现^[6-7]。因此需要更多研究了解 PC 与 DM 的关系, 并以 DM 为关注点, 对合并有其他 PC 高危因素的高危人群进行 PC 的早期筛查, 这将对改善 PC 患者的生存及预后意义重大。

本研究对北京协和医院近 30 年收治的 PC 合并

DM 患者的临床资料进行分析, 以期发现 DM 合并 PC 的临床特点, 提高临床认识并为后续研究提供线索。

资料和方法

研究资料

通过病历检索系统, 以“胰腺癌 and 糖尿病”为关键词, 检索 1985 年 1 月至 2014 年 10 月北京协和医院收治的所有 PC 合并 DM 患者, 排除未找到病历、数据明显不完整、复发, 以及除胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 外的其他病理类型的患者。

研究数据收集和疾病定义

通过回顾性病历查找方式, 获取患者的基本信息如年龄、性别、身高、体重、体重指数 (body mass index, BMI) 等, 因 PC 病情进展快, 生存期短, 本研究将 PC 患者就诊年龄近似等同发病年龄; 生活方式包括吸烟、饮酒史、体重变化情况, 肿瘤相关信息包括肿块位置、大小、是否行手术治疗及手术方式, 是否行化疗, 肿瘤标志物如 CA19-9、CEA、CA242, 既往疾病如高血压与血脂异常史, DM 及 PC 家族史, 用药情况如降压药、降脂药、口服降糖药、胰岛素等。

DM: 出院诊断为 DM, 除外 1 型 DM 及妊娠期

DM, 包括既往诊断 DM, 或服用降糖药物治疗, 或入院后查空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) $\geq 6.5\%$ 或口服糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 者。DM 病程为诊断 PC 距确诊为 DM 的时间间隔。

PC: 出院诊断为 PC, 包括临床表现及影像学高度提示为 PC, 且经手术或胰腺穿刺病理证实为 PDAC 者; 部分病例未获取病理, 主要为临床诊断 PC。PC 手术方式: 根治性手术包括 Whipple 术、胰体尾切除、全胰切除术; 姑息性手术包括剖腹探查、胆囊切除、胆肠吻合术; 内镜下治疗包括行内镜逆行胰胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、内镜下 Oddi 括约肌切开术 (endoscopic sphincterotomy, EST)、经皮经肝胆管引流术 (percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD) 等。病理类型: PDAC 是最常见的胰腺外分泌肿瘤, 根据分化情况分为高分化、中分化、低分化; 部分病例仅为胰腺穿刺、腹水穿刺或肝脏穿刺找到瘤细胞, 未进一步行肿瘤分级。

高血压: 既往有高血压病史或服用降压药, 或入院测血压 $\geq 140/90$ mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 者; 血脂异常: 既往有血脂异常病史或服用降脂药, 或入院查总胆固醇 > 5.7 mmol/L, 甘油三酯 > 1.7 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 > 2.3 mmol/L。

研究方法

首先分析总体人群基本信息、既往疾病、用药情况、肿瘤相关指标及 DM 相关指标, 了解总体人群特征。进一步根据不同 DM 病程, 将总体人群分为新发 DM 组 (病程 ≤ 2 年) 和长病程 DM 组 (病程 > 2 年), 比较分析不同亚组的临床特征、肿瘤特征、既往疾病史及用药情况, 以明确 DM 病程与 PC 的关系。并分析 DM 病程、性别、生活方式、家族史、既往史、用药情况对 PC 发病年龄的影响, 以明确 PC 的高危发病因素。

统计学处理

符合正态分布的连续性变量用均值 \pm 标准差表示, 组间比较采用 *t* 检验, 不符合正态分布者用中位数 (四分位间距) 表示, 组间比较采用非参数 Mean-Whitney *U* 检验。分类变量用频数 (有效百分比) 描述, 组间比较采用卡方检验。所有统计分析均采用 SPSS 20.0 软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般情况

1985 年 1 月至 2014 年 10 月北京协和医院收治 PC 合并 DM 患者 443 例, 排除未找到病历者 54 例、数据明显不完整 5 例、复发 1 例, 并排除 PDAC 以外的其他病理类型 56 例: 导管内黏液性乳头状瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) ($n = 15$)、黏液性囊肿 (mucinous cystic neoplasm, MCN) ($n = 12$)、胰腺神经内分泌瘤 (pancreatic neuroendocrine tumor, PNET) ($n = 12$)、胰腺癌 ($n = 5$)、黏液腺癌 ($n = 2$)、多发内分泌腺瘤病 1 型 (multiple endocrine neoplasia, type 1, MEN1) ($n = 1$)、PDAC 合并 IPMN ($n = 2$)、胰腺小细胞癌 ($n = 2$)、腺鳞癌 ($n = 2$)、腺泡细胞癌 ($n = 1$)、胰升糖素瘤 ($n = 1$)、胰多肽瘤 ($n = 1$), 最终共纳入 327 例 PC 合并 DM 患者。

PC 合并 DM 患者基本特征

PC 平均发病年龄 (62.5 ± 9.5) 岁, 男性患者比例高于女性 (58.7% 比 41.3%, $P = 0.002$), 吸烟者比例为 42.3%, 饮酒者 31.4%, 半数以上合并有高血压 (51.9%) 及血脂异常 (55.8%), 有 DM 家族史 (19.0%) 及 PC 家族史者 (2.5%) 比例不高。绝大多数患者有体重下降, 体重平均下降 7.0 kg, 最高可达 25 ~ 30 kg。因部分患者身高、体重信息缺失, BMI 缺失较多, 平均 BMI 为 23.1 kg/m^2 ($n = 197$) (表 1)。

PC 合并 DM 患者肿瘤相关情况

手术切除率为 46.6%, 其中行根治性手术者占 32.4%, 34.6% 的患者因发现远处转移或不能耐受或家属拒绝而未行手术治疗。化疗信息完整的患者 ($n = 137$) 中, 81.8% 接受化疗, 包括接受手术治疗及未行手术者。约 60% 的患者病理类型提示 PDAC, 多为经手术切除可取得完整病理诊断者, 以中、低分化腺癌居多, 高分化腺癌仅 11.6%。35.4% 的患者行腹腔穿刺、胰腺穿刺或肝脏穿刺找到瘤细胞, 但无法明确瘤细胞类型及分化程度。55% 的肿块位于胰头, 40.1% 位于胰腺体尾部。肿瘤平均直径为 4.0 cm, 最大可达 10.0 cm。肿瘤标志物: CA19-9 波动范围较大, 最高可达数千 U/ml, 其中 17.7% 的患者 CA 19-9 在正常范围内 (0 ~ 37 U/ml); 仅 50% 患者 CEA 水平升高, 50% 在正常范围内 (0 ~ 5 ng/ml); CA242 升高的比例为 70% (参考值 0 ~ 20 U/ml), 波

动范围亦较大(表2)。

不同DM病程的PC患者组间比较

患者基本特征:除DM病程不详的9例患者外,根据DM病程将总体人群分为新发DM组($n=167$, 52.5%)与长病程DM组($n=151$, 47.5%),分析不同DM病程PC患者的人群特征。新发DM组较长病程组发病年龄更低[(60.6±9.5)岁比(64.4±9.0)岁, $P<0.001$]。新发DM组与长病程DM组男性比例均较高,但两组间男女比例差异无统计学意义。吸烟、饮酒情况组间差异无统计学意义。长病程DM组

合并高血压者比例明显高于新发DM组(60.4%比44.7%, $P=0.005$)。血脂异常情况组间差异无统计学意义。长病程DM组较新发DM组有DM家族史者比例更高(24.3%比13.8%, $P=0.016$)。两组有PC家族史者均不多,组间差异无统计学意义。新发DM组平均体重下降程度较长病程DM组更明显(9.0 kg比5.0 kg, $P=0.003$)。两组患者的BMI差异无统计学意义。血糖水平:长病程DM组的空腹血糖水平更高(9.1 mmol/L比8.2 mmol/L, $P=0.003$), HbA1c差异无统计学意义(表1)。

表1 总体及不同DM病程PC患者的基本特征

特征	总体人群 ($n=327$)	DM病程		P值
		≤2年($n=167$)	>2年($n=151$)	
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	62.5±9.5	60.6±9.5	64.4±9.0	<0.001
性别[例(%)]				0.682
男	192(58.7)	100(59.9)	87(57.6)	
女	135(41.3)	67(40.1)	64(42.4)	
吸烟[例(%)]				0.386
是	126(42.3)	66(44.6)	57(39.6)	
否	172(57.7)	82(55.4)	87(60.4)	
不详	29			
饮酒[例(%)]				0.266
是	93(31.4)	50(34.0)	40(28.0)	
否	203(68.6)	97(66.0)	103(72.0)	
不详	31			
高血压[例(%)]				0.005
有	154(51.9)	67(44.7)	84(60.4)	
无	143(48.1)	83(55.3)	55(39.6)	
不详	30			
血脂异常[例(%)]				0.397
有	164(55.8)	84(57.1)	78(54.9)	
无	130(44.2)	63(42.9)	64(45.1)	
不详	33(10.1)			
DM家族史[例(%)]				0.016
有	56(19.0)	20(13.8)	35(24.3)	
无	239(81.0)	125(86.2)	109(75.7)	
不详	32			
PC家族史[例(%)]				0.168
有	8(2.5)	6(3.8)	2(1.4)	
无	306(97.5)	153(96.2)	245(98.6)	
不详	13			
Wt($\bar{x}\pm s$, kg)	64.4±10.0	64.5±1.7	64.3(10.5)	0.794
ΔWt [$M(Q_R)$, kg]	7.0(5.0)	9.0(7.0)	5.0(5.0)	0.003
Ht($\bar{x}\pm s$, cm)	166.2±7.7	165.2±7.54	166.3(7.3)	0.305
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.1±3.0	23.2±3.1	23.1±2.9	0.701
FPG[$M(Q_R)$, mmol/L]	8.6(3.5)	8.2(3.1)	9.1(3.5)	0.003
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	7.9±1.8	8.1±2.0	7.8±1.6	0.470

DM: 糖尿病; PC: 胰腺癌; Wt: 体重; ΔWt : 体重变化; Ht: 身高; BMI: 体重指数; FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白

肿瘤相关情况：新发 DM 组手术切除率更高，行根治性手术比例相对更高，但差异无统计学意义（38.0% 比 28.0%， $P=0.210$ ）；化疗情况、病理分型及肿块位置差异均无统计学意义。新发 DM 组肿瘤平均直径相对较大（4.0 cm 比 3.5 cm， $P=0.007$ ）。肿瘤标志物包括 CA19-9、CEA、CA242 两组比较差异均无统计学意义（表 2）。

用药情况：口服药物使用信息缺失较多。DM 药物包括二甲双胍、阿卡波糖、磺脲类药物使用比例两组间差异均无统计学意义。长病程 DM 组胰岛素的使用比例明显偏高（71.3% 比 41.9%， $P<0.001$ ）。与长病程 DM 组高血压患病比例更高的情况类似，长病程 DM 组降压药的服用比例亦较高（49.6% 比 32.9%， $P=0.004$ ）。调脂药物的服用比例组间差异

无统计学意义（表 3）。

不同因素对 PC 发病年龄的影响

新发 DM 组患者 PC 发病年龄较长病程 DM 组更低。男性 PC 发病年龄较女性更低（ $P<0.001$ ）；吸烟者 PC 发病年龄较不吸烟者更低（ $P<0.001$ ）；饮酒者 PC 发病年龄较非饮酒者更低（ $P<0.001$ ）；有 DM 家族史者 PC 发病年龄较无 DM 家族史者更低（ $P=0.048$ ）；有 PC 家族史者发病年龄亦相对较低，但差异无统计学意义（ $P=0.067$ ）。高血压及血脂异常对 PC 发病年龄的影响无统计学意义。服用二甲双胍者 PC 发病年龄较未服用者低（ $P=0.046$ ）；相反，服用阿卡波糖者 PC 发病年龄相对较高（ $P=0.042$ ）；使用胰岛素、磺脲类药物对患者 PC 发病年龄无明显影响（表 4）。

表 2 总体及不同 DM 病程 PC 患者的肿瘤相关特征

特征	总体人群 ($n=327$)	DM 病程		P 值
		≤ 2 年 ($n=167$)	>2 年 ($n=151$)	
手术 [例 (%)]				0.210
根治性手术	100 (32.4)	60 (38.0)	40 (28.0)	
姑息性手术	44 (14.2)	23 (14.6)	20 (14.0)	
内镜下治疗	58 (18.8)	29 (18.4)	27 (18.9)	
无	107 (34.6)	46 (29.1)	56 (39.2)	
缺失	18			
化疗 [例 (%)]				0.461
有	112 (81.8)	59 (84.3)	50 (79.4)	
无	25 (18.2)	11 (15.7)	13 (20.6)	
缺失	190			
病理 [例 (%)]				0.574
高分化腺癌	22 (11.6)	11 (10.8)	11 (13.6)	
中分化腺癌	56 (29.6)	35 (34.3)	19 (23.5)	
低分化腺癌	35 (18.5)	18 (17.6)	17 (21.0)	
瘤细胞	67 (35.4)	34 (33.3)	29 (35.8)	
其他	9 (4.8)	4 (3.9)	5 (6.2)	
缺失	138			
肿块位置 [例 (%)]				0.574
胰头	176 (55.5)	87 (54.4)	83 (55.7)	
胰颈	14 (4.4)	7 (4.4)	7 (4.7)	
胰体	31 (9.8)	14 (8.8)	17 (11.4)	
胰尾	30 (9.5)	13 (8.1)	16 (10.7)	
体尾部	66 (20.8)	39 (24.4)	26 (17.4)	
不详	10			
肿瘤直径 [$M(Q_R)$, cm]	4.0 (2.0)	4.0 (2.0)	3.5 (1.8)	0.007
CA19-9 [$M(Q_R)$, U/ml]	229.3 (423.0)	214.6 (366.3)	240.0 (419.0)	0.110
CEA [$M(Q_R)$, ng/ml]	5.0 (8.1)	4.4 (6.7)	5.4 (10.4)	0.117
CA242 [$M(Q_R)$, U/ml]	62.8 (135.9)	47.7 (140.8)	81.5 (130.8)	0.169

DM、PC：同表 1；CA19-9：癌抗原 19-9；CEA：癌胚抗原；CA242：癌抗原 242

表 3 总体及不同 DM 病程 PC 患者的用药情况 [例 (%)]

用药	总体人群 (n=327)	DM 病程		P 值
		≤2 年 (n=167)	>2 年 (n=151)	
二甲双胍				0.554
有	52 (25.9)	27 (26.2)	25 (26.0)	
无	149 (74.6)	76 (73.8)	71 (74.0)	
不详	126			
阿卡波糖				0.330
有	51 (25.4)	23 (22.3)	28 (29.2)	
无	150 (74.6)	80 (77.7)	68 (70.8)	
不详	126			
磺脲类				0.272
有	46 (14.1)	21 (20.4)	24 (25.0)	
无	155 (77.1)	82 (79.6)	72 (75.0)	
不详	126			
胰岛素				<0.001
有	129 (58.6)	39 (41.9)	87 (71.3)	
无	91 (41.4)	54 (58.1)	35 (28.7)	
不详	107			
降压药				0.004
有	113 (40.6)	46 (32.9)	66 (49.6)	
无	165 (59.4)	94 (67.1)	67 (50.4)	
不详	49			
降脂药				0.356
有	10 (3.7)	4 (3.0)	6 (4.6)	
无	259 (96.3)	130 (97.0)	124 (95.4)	
不详	58			

DM、PC：同表 1

讨 论

本研究显示，PC 合并 DM 人群中，男性多于女性，且男性 PC 发病年龄低于女性；吸烟、饮酒患者 PC 的发病年龄明显低于不吸烟、不饮酒者，提示吸烟、饮酒可能为 PC 高危因素；据此，不除外男性患者多于女性的现象与男性患者吸烟及饮酒比例明显高于女性有关：男女吸烟比例为 63.1% 比 12.35% ($P < 0.001$)，男女饮酒比例为 50.6% 比 3.3% ($P < 0.001$)。

总体人群中，新发 DM 组与长病程 DM 组患者比例大致相当。而有研究发现合并 DM 的 PC 患者中 75% ~ 80% 为新发 DM^[7-8]。本研究中新发 DM 组 ($n = 169$, 51.7%) PC 发病年龄相对更低，有相当一部分患者是同时诊断 PC 与 DM ($n = 51$, 15.6%)，提示同时发

表 4 不同因素对 PC 发病年龄的影响

因素	例数	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	95% 可信区间	P 值
DM 病程				<0.001
新发	167	60.6 ± 9.5	59.2 ~ 62.1	
长病程	151	64.4 ± 9.0	63.0 ~ 65.9	
性别				<0.001
男	192	60.2 ± 9.5	58.9 ~ 61.6	
女	135	65.7 ± 8.5	64.3 ~ 67.1	
吸烟				<0.001
有	126	59.5 ± 9.4	57.9 ~ 61.1	
无	172	65.0 ± 8.7	63.6 ~ 66.3	
饮酒				<0.001
有	93	57.2 ± 8.6	55.4 ~ 59.0	
无	203	65.0 ± 8.7	63.9 ~ 66.2	
DM 家族史				0.048
有	56	60.2 ± 9.5	57.8 ~ 62.6	
无	239	63.0 ± 9.5	61.7 ~ 64.2	
PC 家族史				0.067
有	8	56.5 ± 9.8	49.8 ~ 63.8	
无	306	62.7 ± 9.5	61.7 ~ 63.9	
高血压				0.052
有	154	65.5 ± 9.8	61.9 ~ 65.0	
无	143	61.3 ± 9.2	58.7 ~ 62.8	
血脂异常				0.381
有	164	62.2 ± 9.0	60.9 ~ 63.5	
无	130	63.2 ± 10.3	61.4 ~ 65.0	
胰岛素				0.411
有	129	62.7 ± 8.7	61.2 ~ 64.3	
无	91	63.7 ± 10.0	61.6 ~ 76.8	
二甲双胍				0.046
有	52	60.4 ± 1.4	57.8 ~ 62.91	
无	149	63.5 ± 0.8	61.2 ~ 65.0	
磺脲类				0.103
有	46	64.8 ± 9.5	61.9 ~ 68.0	
无	155	62.1 ± 0.8	60.6 ~ 63.6	
阿卡波糖				0.042
有	51	65.1 ± 8.7	62.8 ~ 67.5	
无	150	61.9 ± 10.1	60.2 ~ 63.5	

PC、DM：同表 1

现的 DM 可能为 PC 的一种表现，而新发的 DM 则可能是 PC 的早期表现。长病程 DM 组 PC 发病年龄相对较高，不除外与长病程 DM 患者年龄增加，心血管或其他肿瘤发生风险相对增高有关。绝大多数患者发病时有体重下降，下降幅度 1 ~ 30 kg，新发 DM 组体重下降更明显。体重下降可为 DM 典型症状之一，不过老年发病的 2 型 DM 患者不一定有此表现，故 2 型 DM

患者尤其是新发患者,若出现明显的体重下降,需警惕恶性肿瘤如PC的可能。新发DM组合并DM家族史比例低于长病程DM组,但合并PC家族史比例略高(虽然差异无统计学意义),均支持新发DM与PC相关性更高,新发DM可能为PC的早期表现。提示对新发DM患者,尤其无DM家族史者,需警惕PC的可能。有相关研究行多变量分析,发现当前吸烟且有非PC的其他肿瘤家族史的DM患者PC发病年龄更低^[9]。综上,新发DM患者,伴体重明显下降,尤其无DM家族史者,需警惕可能潜在的PC,必要时可行PC相关筛查。

PC合并DM总体人群的手术切除率为46.6%,根治性手术切除率为32.4%,其中行Whipple术者共47例,有效百分比为15.2%。新发DM组手术切除率略高,可能与新发DM组较长病程DM组相比,发病年龄更轻、合并高血压比例更低有关,虽然差异无统计学意义,但提示新发DM组可耐受手术的可能性较大,如能早期、及时发现PC,可能会对治疗及预后有较大改善。病理类型及肿块位置两组患者无明显差异,而新发DM组肿瘤相对更大,可能与肿瘤生长较快相关。本研究显示PC合并DM者肿瘤标志物波动范围较大,CA 19-9的阳性率82.3%,敏感性欠佳,CEA仅50%阳性率。临床常用的CA 19-9有一定的局限性,不能忽略假阴性和假阳性的存在;既往研究表明,CA 19-9对于诊断PC的敏感性70%~90%、特异性68%~91%;CEA的敏感性40%~92%、特异性59%~90%^[10]。CA 19-9对于PC的早期筛查作用不甚满意,寻找新的血清学标志物,作为PC的早期筛查与诊断、预后指标,显得尤为重要。目前已有相关研究,如microRNA在PC发生发展中的作用机制以及在筛查与预后中的潜在应用价值,但目前研究尚无明确、统一的结论^[11-12]。

长病程DM组胰岛素使用比例明显高于新发DM组,考虑与DM病程的延长,及长病程者血糖控制相对不佳有关;但是否使用胰岛素与PC发病年龄相关性不明显,与既往研究认为胰岛素的使用可增加PC风险不符^[13]。口服降糖药包括二甲双胍、阿卡波糖、磺脲类药物的使用两组间差异无统计学意义,但不除外与病历查找过程中口服药种类信息不全有关。服用二甲双胍者发病年龄较低,与既往研究关于二甲双胍可降低肿瘤发生风险的研究亦不相符^[13-15];但因本研究为回顾性研究,部分用药信息获取不全,且用药剂量亦无法得知,故关于降糖药与PC发病风险的相关

性,还需前瞻性研究进一步证实。既往研究认为磺脲类药物可增加PC发生风险^[13],本研究未发现磺脲类药物与PC发病年龄有显著相关性。

长病程DM组高血压患病率更高,提示长病程DM患者易合并其他心血管疾病,有高血压者PC发病年龄相对较低,差异虽无统计学意义,但仍提示合并高血压等心血管疾病者PC进展可能更快,预后可能相对更差。新发DM组合并血脂异常的比例略高,但两组差异无统计学意义。而有研究认为新发DM合并有血脂异常时更可能患PC^[16]。尚需进一步前瞻性研究或大规模回顾性研究证实。

本研究局限性:本文为回顾性研究,部分病例信息获取不完整,并可能存在信息选择偏倚。另一方面,本文选取PC合并DM患者为研究人群,主要分析新发DM与长病程DM的人群特征,而没有涵盖PC不合并DM的人群,故分析时无法设计无DM的阴性对照,无法计算OR值与RR值。另外,北京协和医院为综合性医院且为疑难重症诊治中心,除北京市居民外,接收很多外院转诊或外地就医患者,所以可能存在转诊偏倚。

综上,新发DM患者的PC发病年龄更低、合并DM家族史比例不高、体重下降程度更明显;男性、吸烟、饮酒、有DM家族史、使用二甲双胍者PC发病年龄更低,而服用阿卡波糖者发病年龄更高。提示无DM家族史、伴体重明显下降,既往吸烟、饮酒的新发DM患者需格外警惕PC的可能。故对此类高危人群进行PC的早期筛查显得尤为重要。但目前PC早期筛查情况并不理想,还需要进一步研究寻找适用于早期发现PC的相对特异、敏感的筛查、诊断、预后指标。

参 考 文 献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62: 10-29.
- [2] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国肿瘤登记地区2007年肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2011, 20: 162-169.
- [3] Yeo TP, Lowenfels AB. Demographics and epidemiology of pancreatic cancer [J]. Cancer J, 2012, 18: 477-484.
- [4] 张太平, 王天笑, 赵玉沛. 胰腺癌诊断和治疗的瓶颈与对策[J]. 中华消化外科杂志, 2012, 11: 41-44.
- [5] Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies [J]. Eur

- J Cancer, 2011, 47: 1928-1937.
- [6] McAuliffe JC, Christein JD. Type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer [J]. Surg Clin North Am, 2013, 93: 619-627.
- [7] Chari ST, Klee GG, Miller LJ, et al. Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer [J]. Gastroenterology, 2001, 121: 640-645.
- [8] Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus [J]. Gastroenterology, 2008, 134: 981-987.
- [9] Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, et al. Smoking, family history of cancer, and diabetes mellitus are associated with the age of onset of pancreatic cancer in Japanese patients [J]. Pancreas, 2014, 43: 1014-1017.
- [10] Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33: 266-270.
- [11] Wang J, Sen S. Micro RNA functional network in pancreatic: from biology to biomarkers of disease [J]. J Biosci, 2011, 36: 481-491.
- [12] Papaconstantinou IG, Lykoudis PM, Gazouli M, et al. A review on the role of microRNA in biology, diagnosis, and treatment of pancreatic adenocarcinoma [J]. Pancreas, 2012, 41: 671-677.
- [13] Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer [J]. Gastroenterology, 2009, 137: 482-488.
- [14] Wang Z, Lai ST, Xie L, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106: 19-26.
- [15] Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort of study among people with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32: 1620-1625.
- [16] Tseng CH. New-onset diabetes with a history of dyslipidemia predicts pancreatic cancer [J]. Pancreas, 2013, 42: 42-48.

(收稿日期: 2015-07-22)

· 医学新闻 ·

北京协和医院成为全国第二批“四甲”医院

全国卫生区域和医院信息平台标准化试点建设项目近期结束,北京协和医院成为第二批荣获医院卫生信息互联互通标准化成熟度测评“四级甲等”殊荣的医疗机构。同时接受国家卫生计生委“四甲”授牌的,仅有北京协和医院、北京大学人民医院、上海市儿童医院、中国医科大学附属第一医院和吉林市中心医院五家医院。

卫生健康信息互联互通标准化成熟度测评方案,遵循基础类、数据类、技术类和管理类四大类标准体

系,从数据资源标准化、互联互通标准化、基础设施建设和互联互通应用效果四个方面对区域或医院信息系统建设进行综合测评。按测评方案,国家医院互联互通标准化成熟度测评分为五个等级,每级细分为甲、乙两个等次。目前国内医院测评最高等级为四级。

(北京协和医院宣传处 陈明雁)