·论著·

2型糖尿病合并结直肠癌的临床病理特征

韩子翰[1] 陈佳佳[1] 冯楠[2] 牛鹏飞[2] 宋灿[3] 高兆亚[2] 高庆坤[2] 吉登波[1] 王闻博[2] 雷福明[2] 顾晋[1,2]

[1]北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠外科三病区,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142;[2]北京大学首钢医院胃肠外科 100144;[3]清华大学生命科学院,北京 100084

通信作者:顾晋,Email:zlgujin@126.com,电话:010-88196238

扫码阅读电子版

【摘要】 **目的** 分析2型糖尿病合并结直肠癌患者的临床病理特征。**方法** 采用病例对照研究方法。病例纳入标准:(1)均为住院患者,接受纤维结肠镜检查;(2)病理学诊断腺癌和黏液腺癌;(3)进行术前cTNM临床分期;(4)接受手术治疗;(5)进行pTNM分期;(6)无吸烟、饮酒嗜好。排除标准:(1)家族性腺瘤性息肉病(FAP);(2)Lynch综合征;(3)肛管癌及肛门周围癌;(4)多原发肿瘤;(5)结直肠癌合并严重心脑血管疾病,多脏器功能衰竭患者。回顾性收集2017年12月至2018年12月期间于北京大学首钢医院诊治的32例2型糖尿病合并结直肠癌患者临床病理资料;同时,按照相似的男女比例和年龄差<5岁的条件,选取同期入院的40例单纯结直肠癌患者作为对照组。采用t检验及χ^2检验,比较两组患者基本临床病理资料、临床检验结果、肿瘤标志物情况以及肿瘤免疫微环境T细胞浸润状态之间的差异。**结果** 2型糖尿病合并结直肠癌组32例患者中,男24例,女8例,年龄(63.0±1.7)岁;单纯结直肠癌组40例患者中,男30例,女10例,年龄(60.5±1.6)岁。2型糖尿病合并结直肠癌组患者糖尿病病程为(9.2±1.3)年(病程计算按照确诊2型糖尿病起,至确诊结直肠癌止),体质指数高于单纯结直肠癌组[(24.8±0.6) kg/m^{2}比(23.2±0.4) kg/m^2,t=2.372,P=0.020];两组患者其余基本临床病理资料(性别、年龄、肿瘤原发部位、R_0切除率、肿瘤病理分期、病理类型、肿瘤分化程度、术前肠梗阻)比较,差异均无统计学意义(均P>0.05)。2型糖尿病合并结直肠癌组血清甘油三酯高于单纯结直肠癌组[(2.1±0.2) mmol/L比(1.5±0.1) mmol/L,t=3.085,P=0.003],而血红蛋白[(120.3±5.2) g/L比(132.7±2.8) g/L,t=−2.224,P=0.029]、抗凝血酶Ⅲ[(94.2±3.7)%比(103.5±2.4)%,t=−2.197,P=0.031]和红细胞计数[(4.2±0.1)×10^{12}/L比(4.5±0.1)×10^{12}/L,t=−2.055,P=0.044]均低于单纯结直肠癌组;其他临床检验指标比较,差异均无统计学意义(均P>0.05)。2型糖尿病合并结直肠癌组患者的术前癌胚抗原较单纯结直肠癌组高[(50.3±21.8) μg/L比(5.6±1.0) μg/L,t=2.339,P=0.022];两组间其余4类肿瘤分子标记物[糖类抗原(CA)199、CA242、CA724和CA125]术前水平比较,差异无统计学意义(均P>0.05)。2型糖尿病合并结直肠癌组肿瘤部位Foxp3[CD4+、CD25+调节性T细胞(Treg)的特异性标志]表达高于单纯结直肠癌组[(82.7±6.2)个/高倍视野比(62.6±4.9)个/高倍视野,t=2.586,P=0.012]。两组间CD4、CD8、PD-1、PD-L1阳性细胞浸润比较,差异均无统计学意义(均P>0.05)。**结论** 2型糖尿病合并结直肠癌在确诊结直肠癌时,患者的平均糖尿病史为接近10年之久,具有更高的体质指数和血清癌胚抗原水平,其肿瘤部位Treg细胞浸润较高,在临床治疗中应予以关注。

【关键词】 糖尿病,2型; 结直肠肿瘤; 病理学; 临床

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.10.012

Clinicopathological characteristics of type 2 diabetes mellitus complicated with colorectal cancer

Han Zihan[1], Chen Jiajia[1], Feng Nan[2], Niu Pengfei[2], Song Can[3], Gao Zhaoya[2], Gao Qingkun[2], Ji Dengbo[1], Wang Wenbo[2], Lei Fuming[2], Gu Jin[1,2]

[1]Ward III of Gastrointestinal Surgery, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; [2]Department of Gastrointestinal Surgery, Shougang Hospital, Peking University, Beijing 100144, China; [3]Academy of Life

Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China
Corresponding author: Gu Jin, Email: zlgujin@126.com, Tel: 010-88196238

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the clinicopathological features of type 2 diabetes mellitus complicated with colorectal cancer (DCRC). **Methods** A case-control study was conducted. Inclusion criteria: (1) hospitalized patients receiving fibrocolonoscopy; (2) adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma diagnosed by pathology; (3) with preoperative cTNM clinical staging; (4) colorectal cancer patients undergoing surgical treatment; (5) with postoperative pTNM staging; (6) no smoking or drinking habits. Exclusion criteria: (1) familial adenomatous polyposis (FAP); (2) Lynch syndrome; (3) carcinoma of anal canal and perianal carcinoma; (4) multiple primary cancer; (5) with serious cardiocerebrovascular diseases or multiple organ failure. Clinicopathlogical data of 32 DCRC patients who were diagnosed and treated in Peking University Shougang Hospital from December 2017 to December 2018 were retrospectively collected and analyzed. Forty nondiabetic colorectal cancer (CRC) patients during the same period were selected as control group according to the sex ratio and the age difference less than 5 years. Student′s *t* test and χ^2 test were used to compare the difference between the two groups in baseline clinicopathological data, clinical test results, tumor markers and infiltration status of T cells in tumor immune microenvironment. **Results** Among 32 DCRC patients, 24 were males and 8 were females with a mean age of (63.0±1.7) years; among 40 CRC patients, 30 were males and 10 were females with a mean age of (60.5±1.6) years. The duration of diabetes mellitus in DCRC patients (from the diagnosis of diabetes mellitus to the diagnosis of colorectal cancer) was (9.2±1.3) years. The body mass index (BMI) of DCRC group was significantly higher than that of CRC group [(24.8±0.6) kg /m^2 vs. (23.2±0.4) kg/m^2, t=2.372, P=0.020]. There were no significant differences in other baseline data (sex, age, primary site of tumor, R0 resection rate, pathological stage, pathological type, differentiation degree of tumor, preoperative intestinal obstruction) between the two groups (all P>0.05). Serum triglyceride level in DCRC group was higher than that in CRC group [(2.1±0.2) mmol/L vs. (1.5±0.1) mmol/L, t=3.085, P=0.003], while hemoglobin [(120.3±5.2) g/L vs. (132.7±2.8) g/L, t=−2.224, P=0.029], anti- thrombin III [(94.2±3.7)% vs. (103.5±2.4)%, t=−2.197, P=0.031], and red blood cell count [(4.2±0.1)×10^{12}/L vs. (4.5±0.1)×10^{12}L, t=−2.055, P=0.044] were all lower than those in CRC group. The preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) level in DCRC group was higher than that in CRC group [(50.3±21.8) μg/L vs. (5.6±1.0) μg/L, t=2.339, P=0.022]. There were no significant differences in preoperative levels of other four tumor molecular markers (CA199, CA242, CA724 and CA125) between the two groups (all P>0.05). The expression of Foxp3 [specific markers of CD4+, CD25+ regulatory T cells (Treg)] in DCRC group was higher than that in CRC group [(82.7±6.2) cell/ HPF vs. (62.6±4.9) cell/HPF, t=2.586, P=0.012]. There were no significant differences in the infiltration of CD4, CD8, PD-1 and PD-L1 positive cells between two groups (all P>0.05). **Conclusions** The average diabetic history of DCRC patients is nearly 10 years. They have higher BMI and serum CEA level, and more Treg cell infiltration in the tumor. Close attention should be paid to these patients in clinical practice.

【**Key words**】 Diabetes mellitus, type 2; Colorectal neoplasms; Pathology; Clinical
DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.10.012

近年来,随着我国居民生活方式和饮食结构的改变,结直肠癌发病率和死亡率呈现上升趋势,中国结直肠癌的发病率居所有肿瘤中的第3位,死亡率居第5位[1]。据统计,我国糖尿病患者约占全部人群的10.9%,并且发病具有年轻化的趋势,40岁以下患病者高达5.9%,其中2型糖尿病发病年龄较1型糖尿病更晚,多在40岁以后[2-3]。2型糖尿病患者占全部糖尿病患者的90%以上,而且其发病机制更多地与机体代谢异常有关,而2型糖尿病患者的这一特点目前也被认为是肿瘤的危险因素之一[2,4]。已有的关于糖尿病增加结直肠癌患病风险的流行病学研究,仅把糖尿病作为一类疾病,但没有进一步对糖尿病进行分型[5]。而结直肠癌患者的临床血液学指标和局部的免疫状态可能会影响其治疗和预后[6]。故本研究选取了2型糖尿病合并结直肠癌与单纯结直肠癌的患者资料进行病例对照研究,比

较两组患者的临床病理特征以及外周血检测指标和免疫学指标，以更好地理解2型糖尿病合并结直肠癌的特点，并在临床治疗中予以关注。

资料与方法

一、研究对象

采用病例对照研究方法。病例纳入标准：(1)均为住院患者，接受纤维结肠镜检查；(2)病理学诊断腺癌和黏液腺癌；(3)进行术前cTNM临床分期；(4)接受手术治疗；(5)进行pTNM分期；(6)无吸烟、饮酒嗜好。排除标准：(1)家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)；(2)Lynch综合征；(3)肛管癌(carcinoma of anal canal)及肛门周围癌；(4)多原发肿瘤；(5)结直肠癌合并严重心脑血管疾病，多脏器功能衰竭患者。回顾性收集2017年12月至2018年12月间于北京大学首钢医院胃肠外科收治的2型糖尿病合并结直肠癌患者临床病理资料；同时，按照相似的男女比例和年龄相差<5岁的条件选取同期入院的单纯结直肠癌患者。

按照上述标准，共收集32例2型糖尿病合并结直肠癌患者，其中男性24例，女性8例，年龄(63.0±1.7)岁；40例单纯结直肠癌患者，其中男性30例，女性10例，年龄(60.5±1.6)岁。所有患者均签署知情同意书，本研究经北京大学首钢医院伦理委员会审批(审批号：IRB-AF-25-02)。

二、诊断标准

结直肠癌的诊断依据中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[7]。肿瘤临床分期参照美国癌症联合委员会临床分期(第8版)[8]。2型糖尿病的诊断标准依据1999年世界卫生组织的诊断标准：随机血糖≥11.1 mmol/L或空腹血糖≥7.0 mmol/L，或口服葡萄糖耐量试验2 h血糖≥11.1 mmol/L，排除1型糖尿病[8]。

三、检测指标

1.外周静脉血生化学检验指标：选取临床检验项目“血常规”和“血生化”，包括如下指标：甘油三酯、血红蛋白、抗凝血酶Ⅲ、红细胞、C反应蛋白、总蛋白、白蛋白、总胆红素、直接胆红素、凝血酶原时间、D二聚体、肌酐、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总胆固醇、白细胞、血小板、淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞。

2.外周静脉血清肿瘤分子标志物检测：血清肿瘤标志物检测选取和单纯结直肠癌相关的5个常见指标，分别是癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199、CA242、CA724和CA125。

3.肿瘤免疫微环境评估：取患者手术切除标本的病理切片，对肿瘤组织中CD4、CD8、PD-1、PD-L1、叉状头转录因子(forkhead box protein 3, Foxp3)共5个指标进行免疫组织化学检测。其中，Foxp3是CD4+、CD25+调节性T细胞(Treg)的特异性标志，用以比较两组间肿瘤免疫微环境T细胞浸润的状态[9]。

四、统计学方法

应用SPSS 23.0软件进行数据分析，计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较用t检验。计数资料用[例(%)]表示，两组间比较采用χ^2检验或Fisher精确概率法。$P<0.05$认为差异有统计学意义。

结　果

一、基本临床病理特征比较

2型糖尿病合并结直肠癌组患者糖尿病病程为(9.2±1.3)年(病程计算按照确诊2型糖尿病起，至确诊单纯结直肠癌止)。2型糖尿病合并结直肠癌组体质指数高于单纯结直肠癌组(P=0.020)。其余基本临床病理资料两组比较，差异均无统计学意义(均P>0.05)。见表1。

二、临床检验学指标比较

2型糖尿病合并结直肠癌组的血液甘油三酯高于单纯结直肠癌组(P=0.003)；而血红蛋白(P=0.029)、抗凝血酶Ⅲ(P=0.031)和红细胞计数(P=0.029)则低于单纯结直肠癌组；其他临床检验指标比较，差异均无统计学意义(均P>0.05)，见表2。2型糖尿病合并结直肠癌组术前CEA水平高于单纯结直肠癌组(P=0.022)；两组间术后CEA以及其他临床常用的结直肠癌相关肿瘤标志物(CA199、CA242、CA125、CA724)的差异均无统计学意义(均P>0.05)，见表3。

三、肿瘤免疫微环境评估结果比较

免疫组织化学结果显示，2型糖尿病合并结直肠癌组肿瘤部位Foxp3表达高于单纯结直肠癌组(P=0.012)。两组间CD4、CD8、PD-1、PD-L1阳性细胞浸润比较，差异均无统计学意义(均P>0.05)。见表4。

讨　论

2型糖尿病患者更容易罹患结直肠癌的具体原因目前尚无统一认识[10]。有研究发现，糖尿病患者具有较高水平的胰岛素样生长因子，而胰岛素抵抗

表1 2型糖尿病合并结直肠癌组与单纯结直肠癌组患者基本临床病理资料比较

基线资料	2型糖尿病合并结直肠癌组（32例）	单纯结直肠癌组（40例）	χ^2值/t值	P值
性别[例(%)]			0	1.000
男	24(75.0)	30(75.0)		
女	8(25.0)	10(25.0)		
年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	63.0±1.7	60.5±1.6	1.082	0.283
体质指数(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	24.8±0.6	23.2±0.4	2.372	0.020
肿瘤原发部位[例(%)]			4.889	0.087
直肠	19(59.4)	20(50.0)	0.629	0.481
结肠	13(40.6)	20(50.0)		
右半结肠	8(25.0)	5(12.5)	1.877	0.222
左半结肠	5(15.6)	15(37.5)	4.240	0.063
肿瘤R_0切除[例(%)]			0.093	1.000
是	28(87.5)	34(85.0)		
否	4(12.5)	6(15.0)		
肿瘤病理分期[例(%)]			0.018	1.000
Ⅲ	26(81.2)	32(80.0)		
Ⅳ	6(18.8)	8(20.0)		
肿瘤病理类型[例(%)]			0.626	0.581
腺癌	30(93.8)	39(97.5)		
黏液腺癌	2(6.2)	1(2.5)		
肿瘤分化程度(腺癌)[例(%)]			0.705	0.703
高	2(6.7)	2(5.1)		
中	25(83.3)	35(89.7)		
低	3(10.0)	2(5.1)		
术前肠梗阻[例(%)]			0.527	0.650
有	3(9.4)	2(5.0)		
无	29(90.6)	38(95.0)		

表2 2型糖尿病合并结直肠癌组与单纯结直肠癌组患者血液检验学结果分析($\bar{x}\pm s$)

检验指标	2型糖尿病合并结直肠癌组（32例）	单纯结直肠癌组（40例）	t值	P值
甘油三酯(mmol/L)	2.1±0.2	1.5±0.1	3.085	0.003
血红蛋白(g/L)	120.3±5.2	132.7±2.8	−2.224	0.029
抗凝血酶Ⅲ(%)	94.2±3.7	103.5±2.4	−2.197	0.031
红细胞(×10^{12}/L)	4.2±0.1	4.5±0.1	−2.055	0.044
C反应蛋白(mg/L)	18.5±6.7	3.1±0.7	2.544	0.013
总蛋白(g/L)	65.2±1.0	65.7±1.2	−0.306	0.761
白蛋白(g/L)	41.4±0.8	41.3±0.6	0.146	0.884
总胆红素(μmol/L)	11.8±0.9	13.8±1.2	−1.271	0.208
直接胆红素(μmol/L)	3.8±0.3	3.9±0.3	−0.195	0.846
凝血酶原时间(s)	11.2±0.2	11.3±0.1	−0.401	0.689
D二聚体(mg/L)	1.1±0.1	0.9±0.1	1.210	0.230
肌酐(μmol/L)	67.0±4.2	66.3±2.3	0.183	0.855
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.0±0.1	1.1±0.0	−0.199	0.842
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.6±0.2	2.7±0.1	−0.279	0.781
总胆固醇(mmol/L)	5.1±0.7	4.6±0.1	0.977	0.332
白细胞(×10^9/L)	7.2±0.5	6.7±0.3	0.945	0.348
血小板(×10^9/L)	253.3±16.8	250.2±12.0	0.153	0.879
淋巴细胞(×10^9/L)	1.5±0.1	1.4±0.1	0.556	0.580
中性粒细胞(×10^9/L)	5.1±0.5	4.7±0.3	0.764	0.448
单核细胞(×10^9/L)	0.50±0.10	0.40±0.03	1.077	0.285
嗜酸性粒细胞(×10^9/L)	0.20±0.02	0.10±0.02	0.218	0.828
嗜碱性粒细胞(×10^9/L)	0.03±0.01	0.02±0.01	0.505	0.615

注:临床检验结果按照因结直肠癌入院后第1次检查记录

表3 2型糖尿病合并结直肠癌组与单纯结直肠癌组患者外周血肿瘤标志物比较

肿瘤标志物	2型糖尿病合并结直肠癌组(32例)	单纯结直肠癌组（40例）	χ^2值/t值	P值
癌胚抗原(CEA)				
术前检测水平(μg/L,$\bar{x}\pm s$)	50.3±21.8	5.6±1.0	2.339	0.022
术前阳性率[例(%)]	15(46.9)	11(27.5)	2.893	0.138
术后检测水平(μg/L,$\bar{x}\pm s$)	12.6±5.7	3.2±0.7	1.788	0.081
术后阳性率[例(%)]	5(15.6)	4(10.0)	0.514	0.498
糖类抗原(CA)125				
术前检测水平(U/ml,$\bar{x}\pm s$)	24.2±8.8	17.0±5.6	0.652	0.517
术前阳性率[例(%)]	3(9.4)	1(2.5)	1.601	0.317
CA199				
术前检测水平(U/ml,$\bar{x}\pm s$)	110.8±52.13	58.72±33.67	0.872	0.386
术前阳性率[例(%)]	7(21.9)	6(15.0)	0.568	0.543
CA242				
术前检测水平(U/ml,$\bar{x}\pm s$)	2.5±1.1	2.0±0.6	0.447	0.656
术前阳性率[例(%)]	2(6.2)	1(2.5)	0.626	0.581
CA724				
术前检测水平(U/ml,$\bar{x}\pm s$)	14.2±9.6	4.1±1.5	1.180	0.242
术前阳性率[例(%)]	7(21.9)	3(7.5)	3.072	0.097

注:术后肿瘤标志物为术后1个月复查时的检测值

可能促进细胞增殖,炎性因子介导的血管形成和脂代谢异常会增加结直肠癌患病风险[4]。我国糖尿病的患病率随年龄逐渐上升,发病高峰年龄在40~59岁之间,而结直肠癌发病高峰年龄则在70~75岁以上[11]。有研究认为,按照0~10年和10年以上糖尿病病程进行分组,0~10年的患者罹患结直肠癌的比例更高[12]。但也有研究认为,糖尿病病程在10~20年的患者患结直肠癌风险最高[13]。对本研究入组的2型糖尿病合并结直肠癌组患者的糖尿病病程统计发现,在确诊结直肠癌时患者的糖尿病史为(9.2±1.3)年,符合上述两疾病高发年龄之间的间隔。由此推测,两者关系中糖尿病有可能是病因之一,结直肠癌发病率的升高可能是在患有糖尿病背景下产生的结果,但这还需要进一步的研究去证实。

表4 2型糖尿病合并结直肠癌组与单纯结直肠癌组患者肿瘤免疫微环境T细胞浸润比较(个/高倍视野,$\bar{x}\pm s$)

检测项目	2型糖尿病合并结直肠癌组(32例)	单纯结直肠癌组(40例)	t值	P值
CD4阳性细胞数	733.6±64.5	696.2±55.2	0.428	0.670
CD8阳性细胞数	362.5±30.3	327.6±37.6	0.732	0.467
PD-1阳性细胞数	116.0±10.6	96.0±9.7	1.362	0.178
PD-L1阳性细胞数	70.8±9.0	73.0±10.0	−0.162	0.871
Foxp3阳性细胞数	82.7±6.2	62.6±4.9	2.586	0.012

注:Foxp3为叉状头转录因子

血清CEA在结直肠癌中具有较高特异性[14-15]。有研究表明,CEA的水平与结直肠癌预后呈负相关[16]。Thirunavukarasu等[17]通过对数据库中16 619例结直肠癌患者按照术前CEA水平分组研究,发现术前CEA水平可以作为一种分期指标来区分结直肠癌患者的预后,其中术前CEA阳性组(血清CEA >5 μg/L)的总死亡率和疾病相关死亡风险分别上升51%和59%。2型糖尿病合并结直肠癌患者预后相比于单纯结直肠癌患者更差[18]。本研究结果显示,2型糖尿病合并结直肠癌组患者CEA水平显著高于单纯结直肠癌组患者,此结果可能是合并了2型糖尿病的结直肠癌患者预后更差的因素之一。在临床实践中,对于合并2型糖尿病的结直肠癌患者,更应重视其血清CEA水平,强调手术后的定期随访,以尽早发现可能出现的肿瘤复发或转移。

代谢综合征是指以血脂、血糖、血压异常以及肥胖为主要表现的一组疾病。有研究表明,代谢综合征人群具有更高的结直肠癌患病风险,其中肥胖人群患结肠癌的风险为正常人群的1.51倍,血糖异常人群患结直肠癌较正常人群的相对危险度分别为2.05和2.07,脂代谢异常人群患结直肠癌的相对危险度为1.36[4]。O'Sullivan等[19]在研究中指出,体质指数异常人群患结直肠癌风险较正常人群高1.3倍。在本研究中,2型糖尿病合并结直肠癌患者除血糖异常外,其体质指数以及甘油三酯水平较单纯结直肠癌患者更易出现异常。这一结果从代谢的角度解释了2型糖尿病合并结直肠癌患者预后不佳的原因,并提示对于2型糖尿病患者,除了降低血糖外,还应重视体质量控制以及血脂的调节,以降低患者发生结直肠癌的风险。此外,本研究的临床血液学检验比较表明,2型糖尿病合并结直肠癌组患者的血红蛋白水平低于单纯结直肠癌组。提示,合并了2型糖尿病的结直肠癌患者更易出现贫血,这不利于患者的手术耐受以及术后恢复,可能也是2型糖尿病合并结直肠癌预后不良的重要因素。

免疫微环境的状态在肿瘤的发生发展中起到不可忽视的作用[20-22]。免疫组织化学结果显示:Foxp3在2型糖尿病合并结直肠癌组患者的肿瘤部位高表达,这表明Treg细胞在肿瘤局部浸润增加。有研究发现,在结直肠癌患者中,肿瘤部位的Treg细胞的浸润显著高于正常结肠组织[23]。此外,Treg细胞的高表达还与肿瘤更高的恶性程度有关[24]。Kim等[25]认为,Foxp3的高表达抑制了机体的抗肿瘤免疫。本研究的2型糖尿病合并结直肠癌患者肿瘤部位Treg细胞浸润较单纯结直肠癌患者更高,这一结果可能是导致合并了2型糖尿病的结直肠癌患者预后更差的原因之一。

本研究具有一定的局限性:(1)为增强组间的可比性,临床病例在收集时设有年龄、性别、无烟酒嗜好等条件的限制,所以入组病例数相对较少。(2)本文主要从临床病理的角度对2型糖尿病与结直肠癌进行分析,病例随访时间较短,患者预后、肿瘤转移情况及并发症信息尚不完善。

综上,2型糖尿病合并结直肠癌具有如下特点:(1)在确诊结直肠癌时,患者的平均糖尿病史为接近10年之久;(2)体质指数更高;(3)血清CEA水平更高;(4)肿瘤部位Treg细胞浸润显著升高。随着研究的进展,2型糖尿病与结直肠癌的临床病理关系的研究会进一步深入,相信未来更多的临床研究将会解释和认识两者之间的相关性和因果关系,从而对于这些患者可以采取更有针对性的诊治和随访措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018,30(1):1-12. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,22(7):447-498. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004.

[3] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24):2515-2523. DOI:10.1001/jama.2017.7596

[4] Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, et al. Metabolic syndrome and risks of colon and rectal cancer: the European prospective

investigation into cancer and nutrition study[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2011,4(11):1873-1883. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0218.

[5] Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y, et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people [J]. J Epidemiol Community Health, 2018,72(10):919-925. DOI:10.1136/jech-2018-210651.

[6] 周玮,芦珊,杨刚. CD4、CD8、MSI表达与散发性结直肠癌预后关系的研究[J]. 实用癌症杂志,2010,25(6):575-578. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2010.06.008.

[7] 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(1):92-106. DOI:10.3760/j.issn.1671-0274.2018.01.022.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344. DOI:10.19538/j.nk2018040108.

[9] 张锦鹏,傅昭粤,宣国云,等. 肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 转化医学电子杂志,2018,5(1):1-5. DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.01.001.

[10] Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(22):1679-1687. DOI:10.1093/jnci/dji375.

[11] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2016,25(1):1-8. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001.

[12] de Kort S, Simons CC, van den Brandt PA, et al. Diabetes mellitus type 2 and subsite-specific colorectal cancer risk in men and women: results from the Netherlands cohort study on diet and cancer[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016,28(8):896-903. DOI:10.1097/MEG.0000000000000626.

[13] 滕家安,秦俭,梁远,等. 2型糖尿病与结直肠癌关系的临床研究[J]. 中国肿瘤临床,2010,37(3):152-155. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2010.03.009.

[14] Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system[J]. J Exp Med, 1965,122(3):467-481. DOI:10.1084/jem.122.3.467.

[15] 黄利军, 方佳峰, 吴珏堃, 等. 术前血清肿瘤标志物联合血常规指标对结直肠癌患者预后评估的价值[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(12):1421-1426. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.12.016.

[16] Aggarwal C, Meropol NJ, Punt CJ, et al. Relationship among circulating tumor cells, CEA and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2013,24(2):420-428. DOI:10.1093/annonc/mds336.

[17] Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, et al. Effect of incorporation of pretreatment serum carcinoembryonic antigen levels into AJCC staging for colon cancer on 5-year survival[J]. JAMA Surg, 2015,150(8):747-755. DOI:10.1001/jamasurg.2015.0871.

[18] Chen KH, Shao YY, Lin ZZ, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased mortality in Chinese patients receiving curative surgery for colon cancer[J]. Oncologist, 2014,19(9):951-958. DOI:10.1634/theoncologist.2013-0423.

[19] O' Sullivan J, Lysaght J, Donohoe CL, et al. Obesity and gastrointestinal cancer: the interrelationship of adipose and tumour microenvironments[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018,15(11):699-714. DOI:10.1038/s41575-018-0069-7.

[20] Keibel A, Singh V, Sharma MC. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression[J]. Curr Pharm Des, 2009,15(17):1949-1955.

[21] 卢永刚,刘凌云,孙秀娟,等. 大肠癌区域引流淋巴结中Treg细胞的变化及其与IL-10,TGF-β1的关系[J]. 中国普通外科杂志,2013, 22(10):1302-1306. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.10.014.

[22] 邹一丰, 蔡泽荣, 陈钰锋,等. 结直肠癌肝转移与肿瘤局部免疫微环境的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013,16(6):547-551. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.06.013.

[23] Loddenkemper C, Schernus M, Noutsias M, et al. In situ analysis of FOXP3+ regulatory T cells in human colorectal cancer [J]. J Transl Med, 2006,4:52. DOI:10.1186/1479-5876-4-52.

[24] Liu Z, Huang Q, Liu G, et al. Presence of FOXP3(+)Treg cells is correlated with colorectal cancer progression[J]. Int J Clin Exp Med, 2014,7(7):1781-1785.

[25] Kim M, Grimmig T, Grimm M, et al. Expression of Foxp3 in colorectal cancer but not in Treg cells correlates with disease progression in patients with colorectal cancer [J]. PLoS One, 2013,8(1):e53630. DOI:10.1371/journal.pone.0053630.

(收稿日期:2019-03-06)

(本文编辑:万晓梅)