



(OSID 码)

· 论 著 ·

2 型糖尿病对Ⅳ期肺癌患者生存期的影响研究

程小龙¹, 韩一平², 叶建花¹

【摘要】 背景 2 型糖尿病 (T2DM) 是多种肿瘤及其预后不良的危险因素, 但目前关于 T2DM 与肺癌预后关系的研究较少且研究结论存在争议。目的 探讨 T2DM 对Ⅳ期肺癌患者生存期的影响。方法 选取 2011—2015 年海军军医大学附属长海医院呼吸内科收治的Ⅳ期肺癌合并 T2DM 患者 52 例作为观察组, 同期Ⅳ期肺癌不合并 T2DM 患者 63 例作为对照组。两组患者均接受一线含铂类双药联合方案化疗并对两组患者进行电话随访, 随访截止时间为 2018-01-30。比较两组患者一般资料, 记录两组患者无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS); Ⅳ期肺癌患者生存期的影响因素分析采用 Kaplan-Meier 法和多元 Cox 回归分析。结果 (1) 观察组患者男性比例、有吸烟史及其他慢性疾病史者所占比例高于对照组, 年龄大于对照组 ($P < 0.05$)。 (2) 对照组患者 PFS 为 13 [95%CI (9, 17)] 个月, 观察组为 8 [95%CI (6, 9)] 个月; 两组患者 PFS 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。多元 Cox 回归分析结果显示, 性别、年龄、吸烟史、其他慢性疾病史、病理类型、T2DM 不是Ⅳ期肺癌患者 PFS 的影响因素 ($P > 0.05$)。 (3) 对照组患者 OS 为 36 [95%CI (28, 43)] 个月, 长于观察组的 18 [95%CI (15, 22)] 个月 ($P < 0.01$)。多元 Cox 回归分析结果显示, 其他慢性疾病史 [$HR=1.756$, 95%CI (1.080, 2.856)]、T2DM [$HR=2.311$, 95%CI (1.631, 3.302)] 是Ⅳ期肺癌化疗患者 OS 的影响因素 ($P < 0.05$)。结论 T2DM 及其他慢性疾病史是一线含铂类双药联合方案化疗的Ⅳ期肺癌患者 OS 的影响因素, 但 T2DM 并非此类患者 PFS 的影响因素。

【关键词】 肺癌; 糖尿病, 2 型; 无病生存; 无进展生存期; 总生存期

【中图分类号】 R 734.2 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.007

程小龙, 韩一平, 叶建花. 2 型糖尿病对Ⅳ期肺癌患者生存期的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (7): 36-40. [www.syxnf.net]

CHENG X L, HAN Y P, YE J H. Impact of type 2 diabetes mellitus on survival in patients with stage IV lung cancer [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (7): 36-40.

Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Survival in Patients with Stage IV Lung Cancer CHENG Xiaolong¹, HAN Yiping², YE Jianhua¹

1. Department of General Practice, Community Health Service Center Wujiaochang Town, Shanghai 200082, China

2. Department of Respiratory Medicine/General Practice Normalized Training Base, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: YE Jianhua, E-mail: 424287993@qq.com

【Abstract】 **Background** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of risk factors of a variety of tumor and its prognosis, however current researches about relationship between T2DM and prognosis of lung cancer is relatively few, and the conclusions are remain controversial. **Objective** To investigate the impact of T2DM on survival in patients with stage IV lung cancer. **Methods** From 2011 to 2015, a total of 52 stage IV lung cancer patients merged with T2DM were selected as observation group in the Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, meanwhile 63 stage IV lung cancer patients did not merge with T2DM were selected as control group. Patients in the two groups received first-line platinum-containing two-drug regimen chemotherapy and were followed up by telephone, and the end date for follow-up was 30 January 2018. General information was compared between the two groups, progressive free survival (PFS) and overall survival (OS) were recorded; Kaplan-Meier method and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the influencing factors of survival in patients with stage IV lung cancer. **Results** (1) Proportion of male, proportion of patients with smoking history and other chronic diseases history in observation group were statistically significantly higher than those in control group, while age in observation group was statistically significantly older than that in control group ($P < 0.05$). (2) PFS in control group was 13 months [95%CI (9, 17)], that in observation group was 8 months [95%CI (6,

1.200082 上海市五角场镇社区卫生服务中心全科

2.200433 上海市, 海军军医大学附属长海医院呼吸内科 / 全科规培基地

通信作者: 叶建花, E-mail: 424287993@qq.com

9)] ; there was no statistically significant difference in PFS between the two groups ($P>0.05$) . Multivariate Cox regression analysis results showed that, gender, age, smoking history, other chronic diseases history, pathological type or T2DM was not influencing factors of PFS in patients with stage IV lung cancer ($P>0.05$) . (3) OS in control group was 36 months [95%CI (28, 43)] , which was statistically significantly longer than that in control group of 18 months [95%CI (15, 22)] ($P<0.01$) . Multivariate Cox regression analysis results showed that, other chronic diseases history [HR=1.756, 95%CI (1.080, 2.856)] and T2DM [HR=2.311, 95%CI (1.631, 3.302)] were influencing factors of OS in patients with stage IV lung cancer ($P<0.05$) .

Conclusion T2DM and other chronic diseases history were influencing factors of OS in patients with stage IV lung cancer and treated by first-line platinum-containing two-drug regimen chemotherapy, but T2DM was not the influencing factor of PFS.

【 Key words 】 Lung neoplasms; Diabetes mellitus, type 2; Disease-free survival; Progression-free survival; Overall survival

目前肺癌是全球范围内发病率及肿瘤相关死亡率均最高的恶性肿瘤, 占所有癌症相关死亡人数的 27%, 估计每年有 220 万例新发病例和 160 万例死亡病例^[1]。随着经济的高速发展, 生产、生活方式及饮食结构的改变, 近 30 多年来我国糖尿病 (DM) 的发病率显著上升, 1994 年为 2.4%^[2], 2007—2008 年上升到 9.7%^[3], 2013 年已经达 10.9%, DM 前期状态更是达到了 35.7%^[4], 其中绝大部分为 2 型糖尿病 (T2DM)。肺癌和 DM 发病率均随年龄增长而升高, 随着人口老龄化进程加剧, 临床上两病共存的现象越来越常见。有研究表明 T2DM 可能通过高糖血症、慢性炎症反应以及高胰岛素 / 胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 等机制促进肿瘤细胞增殖及转移^[5-6]。然而也有研究表明, 血管基底膜细胞外基质经 DM 所致的糖基化终产物修饰后可阻碍肺癌细胞的侵袭性转移, 从而延缓肺癌进展^[7]。本研究旨在探讨 T2DM 对 IV 期肺癌患者生存期的影响, 以期为此类患者的综合健康管理提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 检索海军军医大学附属长海医院病案管理系统, 选取 2011—2015 年海军军医大学附属长海医院呼吸内科收治的 IV 期肺癌合并 T2DM 患者 52 例作为观察组, 同期 IV 期肺癌不合并 T2DM 患者 63 例作为对照组。纳入标准: 观察组患者需满足以下条件中的 (1)~(8), 对照组患者需满足以下条件中的 (1)~(6): (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 通过组织或细胞学标本, 明确肺癌诊断; (3) 根据第八版肺癌 TNM 分期系统^[8], 明确肿瘤分期为 IV 期; (4) 接受一线含铂类双药联合方案化疗; (5) 既往无其他肿瘤病史; (6) 既往未接受过放疗; (7) 肺癌确诊时间晚于 T2DM 确诊时间; (8) T2DM 患者为内分泌科专家诊断明确者。本研究经海军军医大学附属长海医院伦理委员会审核, 所有患者及其家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察指标 收集两组患者性别、年龄、吸烟史、其他慢性疾病 (如高血压、高脂血症、心脑血管疾病等) 史、病理类型 [包括小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC)]。

本研究意义:

肺癌和 2 型糖尿病是两大常见的慢性非传染性疾病, 随着人口老龄化现象的加剧, 目前临床上两病共存的现象越来越普遍。大多数肺癌被诊断时已属晚期, 失去了根治性手术的机会。已有部分研究表明, 合并糖尿病可能对肺癌等恶性肿瘤的预后产生影响, 但结论仍存在争议。本研究通过对接受标准方案化疗的 IV 期肺癌患者进行预后分析, 旨在探讨合并 2 型糖尿病对 IV 期肺癌患者预后的影响, 以期为此类患者的综合健康管理提供新的思路。

1.3 治疗及随访 两组患者均接受一线含铂类双药联合方案化疗并对两组患者进行电话随访, 每 3 个月随访 1 次, 随访截止时间为 2018-01-30。记录两组患者无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS), 其中 PFS 指从肺癌确诊时间至出现疾病进展 (PD) 时间或死亡时间或最后一次随访时间或随访截止时间; PD 指靶病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$, 其绝对值增加 ≥ 5 mm, 或出现新病灶, 需经至少 1 名呼吸科专家或影像学专家确认。OS 指从肺癌确诊时间至患者死亡时间或最后一次随访时间或随访截止时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; IV 期肺癌患者生存期的影响因素分析采用 Kaplan-Meier 法和多元 Cox 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 观察组患者男性比例、有吸烟史及其他慢性病史者所占比例高于对照组, 年龄大于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患者病理类型比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1)。

2.2 T2DM 对 IV 期肺癌患者 PFS 的影响 对照组患者 PFS 为 13 [95%CI (9, 17)] 个月, 观察组为 8 [95%CI (6, 9)] 个月; 两组患者 PFS 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=2.23, P=0.14$, 见图 1)。以 PFS 为因变量, 以性别 (赋值: 男 =1, 女 =2)、年龄 (实际值)、

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟史 (有/无)	其他慢性疾 病史(是/否)	病理类型 (SCLC/NSCLC)
对照组	63	32/31	61 ± 8	18/45	21/42	3/60
观察组	52	38/14	64 ± 7	25/27	30/22	5/47
$\chi^2(t)$ 值		5.939	2.669*	4.630	6.849	0.422
P 值		0.015	0.009	0.031	0.009	0.516

注: *为 t 值; SCLC= 小细胞肺癌, NSCLC= 非小细胞肺癌

吸烟史(赋值:有=1,无=2)、其他慢性病史(赋值:有=1,无=2)、病理类型(赋值:SCLC=1, NSCLC=2)、T2DM(赋值:有=1,无=2)为自变量进行多元 Cox 回归分析,结果显示,性别、年龄、吸烟史、其他慢性病史、病理类型、T2DM 不是 IV 期肺癌患者 PFS 的影响因素($P > 0.05$, 见表 2)。

2.3 T2DM 对 IV 期肺癌患者 OS 的影响 对照组患者 OS 为 36 [95%CI (28, 43)] 个月, 观察组为 18 [95%CI (15, 22)] 个月, 对照组患者 OS 长于观察组, 差异有统计学意义($\chi^2=14.95, P < 0.01$, 见图 2)。以 OS 为因变量, 以性别(赋值:男=1,女=2)、年龄(实际值)、吸烟史(赋值:有=1,无=2)、其他慢性病史(赋值:有=1,无=2)、病理类型(赋值:SCLC=1, NSCLC=2)、T2DM(赋值:有=1,无=2)为自变量进行多元 Cox 回归分析, 结果显示, 其他慢性病史、T2DM 是 IV 期肺癌患者 OS 的影响因素($P < 0.05$, 见表 3)。

3 讨论

早在 1932 年 WILSON 就注意到 T2DM 可能增加多

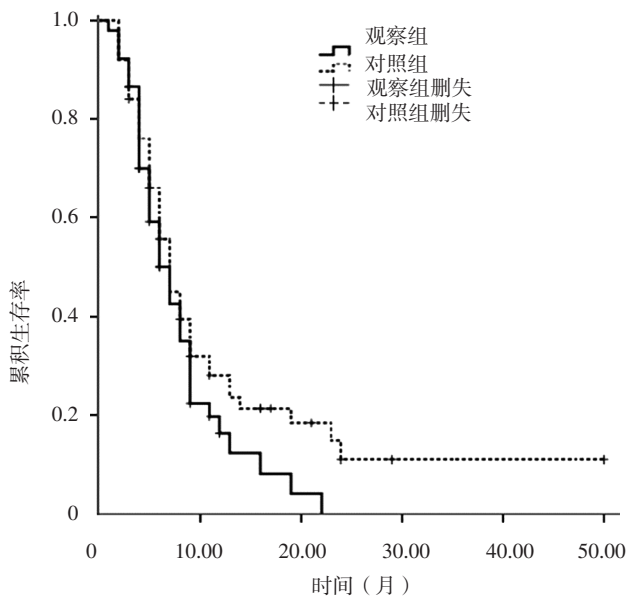


图 1 两组患者 PFS 的生存曲线比较

Figure 1 Comparison of survival curve for PFS between the two groups

表 2 IV 期肺癌患者 PFS 影响因素的多元 Cox 回归分析

Table 2 Multivariate Cox regression analysis on influencing factors of PFS in patients with stage IV lung cancer

变量	β	SE	Wald χ^2 值	HR	95%CI	P 值
性别	0.415	0.237	3.070	1.514	(0.952, 2.408)	0.080
年龄	-0.014	0.015	0.785	0.986	(0.957, 1.017)	0.376
吸烟史	-0.279	0.265	1.114	0.756	(0.450, 1.271)	0.291
其他慢性病史	0.165	0.241	0.470	1.179	(0.736, 1.890)	0.493
病理类型	0.156	0.445	0.123	1.169	(0.488, 2.799)	0.726
T2DM	-0.330	0.238	1.928	0.719	(0.451, 1.145)	0.165

注: T2DM=2 型糖尿病

表 3 IV 期肺癌患者 OS 影响因素的多元 Cox 回归分析

Table 3 Multivariate Cox survival regression analysis on influencing factors of OS in patients with stage IV lung cancer

变量	β	SE	Wald χ^2 值	HR	95%CI	P 值
性别	0.199	0.256	0.602	1.220	(0.738, 2.017)	0.438
年龄	-0.008	0.016	0.280	0.992	(0.961, 1.023)	0.597
吸烟史	-0.418	0.246	2.894	0.658	(0.407, 1.066)	0.089
其他慢性 疾病史	0.516	0.227	3.701	1.756	(1.080, 2.856)	0.023
病理类型	-0.317	0.439	0.521	0.729	(0.308, 1.722)	0.471
T2DM	0.628	0.208	4.010	2.311	(1.631, 3.302)	0.018

种恶性肿瘤发病风险^[9], 但直到最近 10 多年才有较多的流行病学资料显示合并 DM 可以增加肝癌、胰腺癌、子宫内膜癌、结直肠癌、乳腺癌及膀胱癌等多种恶性肿瘤发病风险^[10], 但目前有关 T2DM 与肺癌预后之间关系的研究资料相对较少, 且结论缺乏一致性。

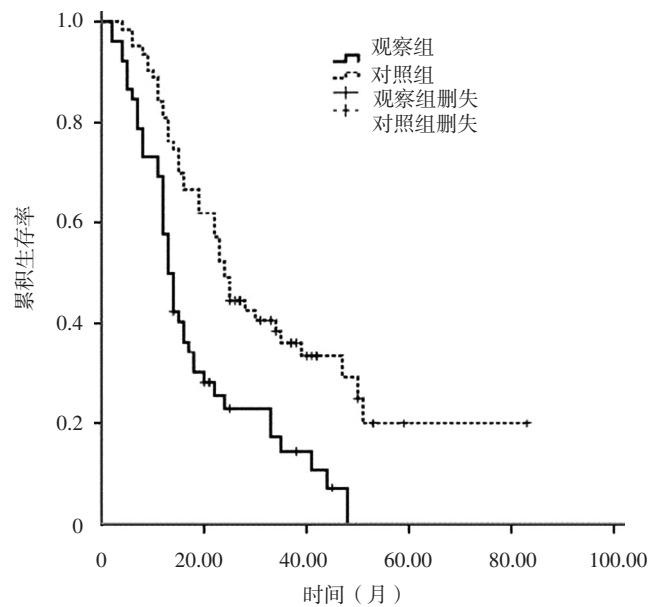


图 2 两组患者 OS 的生存曲线比较

Figure 2 Comparison of survival curve for OS between the two groups

本研究通过对 115 例接受一线含铂类双药联合方案化疗的 IV 期肺癌患者 (其中合并 T2DM 者 52 例, 不合并 T2DM 者 63 例) 进行预后分析, 结果显示, T2DM 是 IV 期肺癌患者 OS 的危险因素, 但 T2DM 与 IV 期肺癌患者 PFS 无显著相关性。本研究结论与近期一项 Meta 分析^[11] 结论相一致, 该研究共纳入 16 354 例肺癌患者, 其中 14 643 例患者用于研究 DM 对患者 OS 的影响, 1 711 例患者用于研究 DM 对患者 PFS 的影响, 结果显示合并 DM 明显缩短肺癌患者的 OS, 而对患者的 PFS 无明显影响。LUO 等^[12] 和 IMAI 等^[13] 研究也表明合并 DM 可降低肺癌患者的长期生存率。

虽然部分流行病学资料提示 DM 可能促进肺癌的发生发展^[9-13], 增加患者的死亡风险, 但确切的生物学机制尚未完全明确。高糖血症、高胰岛素血症、慢性炎症反应以及肿瘤细胞的代谢异常等被认为是促进肺癌发生发展的潜在生物学机制^[14-15]。恶性肿瘤的代谢特点为以无氧酵解为主的高葡萄糖代谢率, 即 Warburg 现象^[16], 而 DM 患者能满足恶性肿瘤快速生长所需的高糖环境, 高糖状态诱发氧化应激反应, 产生过氧化物, 导致小血管及大血管并发症, 同时可损伤 DNA 结构, 增加基因突变率或肿瘤相关基因的表达。HAN 等^[17] 研究表明, 高血糖还可以通过增加表皮生长因子 (EGF) 表达并反式激活 EGF 受体 (EGFR) 而促进肿瘤细胞增殖。DE ROSA 等^[18] 进一步研究发现, EGF 旁路与肿瘤细胞代谢相关, 抑制该旁路与针对性降糖治疗可通过逆转 NSCLC 的 Warburg 现象及再激活氧化磷酸化反应而产生协同抗肿瘤效应。WILKY 等^[19] 研究发现, 高糖血症与肿瘤细胞代谢异常均可加速肿瘤细胞的增殖。

绝大多数 DM 为 T2DM, 以胰岛素抵抗为其主要病理特点, 进而导致胰岛素反馈性分泌增多, 血液中胰岛素浓度增高。胰岛素可干扰胰岛素样生长因子结合蛋白在肝脏的合成, 从而使血液循环中游离的具有生物活性的胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 水平升高, 并促进 IGF-1 受体 (IGF-1R) 表达, 胰岛素与 IGF-1 被认为是促进肿瘤发生发展的重要因素, 胰岛素受体与 IGF-1R 激活有促进细胞有丝分裂、抑制细胞凋亡、诱导新生血管形成等效应^[16, 20]。DM 或肥胖相关的慢性炎症反应在肿瘤的形成到转移的每一个环节中均起作用。DM 相关的炎症反应由肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、核因子 κ B (NF- κ B)、信号传导及转录激活因子 3 (STAT3) 和脂肪因子等炎症细胞或炎症因子介导^[10, 14, 21-22], 特别是 STAT3 被认为是 NSCLC 患者预后的预测指标, STAT3 与 NSCLC 细胞系对细胞毒性药物的敏感性有关, STAT3 mRNA 高表达预示肿瘤细胞对铂类化疗药物耐药性高, 相反 STAT3 mRNA 表达沉默提示肿瘤对治疗反应性良好, 因此 STAT3 可能是肺癌对一线化疗敏感的

良好预测因子^[23]。此外, 合并 DM 患者产生化疗相关毒副作用的风险可能明显升高, 如中性粒细胞降低、感染等^[24]。MELLEMGAARD 等^[25] 研究发现, 合并其他慢性疾病的肺癌化疗患者预后较差, 且合并症越多影响越大 ($P=0.002$)。本研究结果显示, 观察组患者中有其他慢性病史者所占比例高于对照组, 且多元 Cox 回归分析结果提示其他慢性病史是 IV 期肺癌患者 OS 的独立危险因素之一。

本研究结果显示, 两组患者 PFS 比较无统计学差异, 且多元 Cox 回归分析结果显示 T2DM 不是 IV 期肺癌患者 PFS 的影响因素, 与 HANBALI 等^[26]、ZHU 等^[11] 研究结果一致, 这可能与晚期接受化疗的肺癌患者 PFS 常较短, 而 T2DM 的各种病理机制对肺癌病程进展的影响需要一定时间的积累才能完全体现出来有关。

需要注意的是, 目前 T2DM 对肺癌患者预后影响的研究结论并不一致, 另外一部分学者发现合并 DM 的肺癌患者生存期与未合并 DM 者相当甚至更长^[26-27]。BARTLING 等^[28] 认为, DM 血管病变可能是肺癌细胞迁移及侵袭性生长的屏障, 可延缓其转移。在一项纳入 55 例合并 DM 的肺癌患者及 111 例非 DM 肺癌患者的研究中发现, DM 组患者 20 个月生存率高于非 DM 组, 而两组患者 60 个月生存率比较无统计学差异。出现上述差异的原因可能与未统一研究人群、治疗方案、终点事件不明确等因素有关。

综上所述, T2DM 及其他慢性病史是一线含铂类双药联合方案化疗的 IV 期肺癌患者 OS 的影响因素, 但 T2DM 并非此类患者 PFS 的影响因素, 因此对于 IV 期肺癌患者, 需全面评估其整体健康状况, 制定合理的个体化治疗与管理策略, 注重对 T2DM 及其他慢性疾病的管理, 以延长患者生存期; 但本研究尚存在一些不足: 第一, 本研究是一项小样本量、单中心回顾性研究; 第二, 未评估 T2DM 病程、血糖控制情况及降糖药物使用情况对预后的影响; 第三, 可能存在选择偏倚, 因为部分潜在的 T2DM 患者未被确诊。

作者贡献: 程小龙进行文章的构思与设计, 数据收集及整理, 统计学处理, 结果的分析与解释, 撰写论文; 叶建花进行研究的实施与可行性分析, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理; 韩一平进行论文修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA: Cancer J Clin*, 2016, 66 (1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [2] PAN X R, YANG W Y, LI G W, et al. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. *National diabetes prevention and*

- control cooperative group [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20 (11): 1664–1669. DOI: 10.2337/diacare.20.11.1664.
- [3] YANG S H, DOU K F, SONG W J. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (25): 2425–2426.
- [4] WANG L M, 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.
- [5] GARCÍA-JIMÉNEZ C, GARCÍA-MARTÍNEZ J M, CHOCARRO-CALVO A, et al. A new link between diabetes and cancer: enhanced WNT/ β -catenin signaling by high glucose [J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52 (1): R51–66. DOI: 10.1530/JME-13-0152.
- [6] MORSS A S, EDELMAN E R. Glucose modulates basement membrane fibroblast growth factor-2 via alterations in endothelial cell permeability [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (19): 14635–14644. DOI: 10.1074/jbc.M608565200.
- [7] BARTLING B, DESOLE M, ROHRBACH S, et al. Age-associated changes of extracellular matrix collagen impair lung cancer cell migration [J]. *FASEB J*, 2009, 23 (5): 1510–1520. DOI: 10.1096/fj.08-122648.
- [8] CARTER B W, LICHTENBERGER J P 3rd, BENVENISTE M K, et al. Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application [J]. *Radiographics*, 2018, 38 (2): 374–391. DOI: 10.1148/rg.2018170081.
- [9] WILSON E B. A correlation curiosity [J]. *Science*, 1932, 76 (1979): 515–516. DOI: 10.1126/science.76.1979.515.
- [10] GOTO A, NOTO H, NODA M, et al. Report of the Japan diabetes society/Japanese cancer association joint committee on diabetes and cancer, Second report [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107 (3): 369–371. DOI: 10.1111/cas.12889.
- [11] ZHU L H, CAO H X, ZHANG T H, et al. The effect of diabetes mellitus on lung cancer prognosis: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (17): e3528. DOI: 10.1097/MD.0000000000003528.
- [12] LUO J H, HENDRYX M, QI L H, et al. Pre-existing diabetes and lung cancer prognosis [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115 (1): 76–79. DOI: 10.1038/bjc.2016.141.
- [13] IMAI H, KAIRA K, MORI K, et al. Prognostic significance of diabetes mellitus in locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 989. DOI: 10.1186/s12885-015-2012-4.
- [14] GIOVANNUCCI E, HARLAN D M, ARCHER M C, et al. Diabetes and cancer: a consensus report [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60 (4): 207–221. DOI: 10.3322/caac.20078.
- [15] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324 (5930): 1029–1033. DOI: 10.1126/science.1160809.
- [16] RENEHAN A G, FRYSTYK J, FLYVBJERG A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, 17 (8): 328–336. DOI: 10.1016/j.tem.2006.08.006.
- [17] HAN L, MA Q Y, LI J H, 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0027074.
- [18] DE ROSA V, IOMPELLI F, MONTI M, et al. Reversal of Warburg effect and reactivation of oxidative phosphorylation by differential inhibition of EGFR signaling pathways in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (22): 5110–5120. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0375.
- [19] WILKY B A, RUDEK M A, AHMED S, et al. A phase I trial of vertical inhibition of IGF signalling using cixutumumab, an anti-IGF-1R antibody, and selumetinib, an MEK 1/2 inhibitor, in advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112 (1): 24–31. DOI: 10.1038/bjc.2014.515.
- [20] STOELTZING O, LIU W B, REINMUTH N, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163 (3): 1001–1011. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63460-8.
- [21] GIACCO F, BROWNLEE M. Oxidative stress and diabetic complications [J]. *Circ Res*, 2010, 107 (9): 1058–1070. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
- [22] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. *Cell*, 2010, 140 (6): 883–899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [23] HARADA D, TAKIGAWA N, KIURA K. The role of STAT3 in non-small cell lung cancer [J]. *Cancers*, 2014, 6 (2): 708–722. DOI: 10.3390/cancers6020708.
- [24] VAN DE POLL-FRANSE L V, HOUTERMAN S, JANSSEN-HEIJNEN M L, et al. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120 (9): 1986–1992. DOI: 10.1002/ijc.22532.
- [25] MELLEMGAARD A, LÜCHTENBORG M, IACHINA M, et al. Role of comorbidity on survival after radiotherapy and chemotherapy for nonsurgically treated lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (2): 272–279. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000416.
- [26] HANBALI A, AL-KHASAWNEH K, COLE-JOHNSON C, et al. Protective effect of diabetes against metastasis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167 (5): 513. DOI: 10.1001/archinte.167.5.513-a.
- [27] NAKAZAWA K, KURISHIMA K, TAMURA T, et al. Survival difference in NSCLC and SCLC patients with diabetes mellitus according to the first-line therapy [J]. *Med Oncol*, 2013, 30 (1): 367. DOI: 10.1007/s12032-012-0367-9.
- [28] BARTLING B, SIMM A, SOHST A, et al. Effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with resected non-small cell lung carcinoma [J]. *Gerontology*, 2011, 57 (6): 497–501. DOI: 10.1159/000323856.

(收稿日期: 2019-04-12; 修回日期: 2019-07-04)

(本文编辑: 贾萌萌)