

· 论著 ·

胰岛素样生长因子 1 受体在结直肠癌合并 2 型糖尿病患者中的表达情况及其与临床特征的关系研究



扫描二维码
查看更多

牛姝¹, 孙政¹, 高海娜², 冯岚³, 郝慧斌¹, 董丽娜¹, 张梦瑶¹, 金康¹, 赵志刚¹, 吕小梅⁴

【摘要】 **目的** 探讨胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)在结直肠癌合并2型糖尿病患者中的表达情况及其与临床特征的关系。**方法** 回顾性收集2014年3月至2017年1月石家庄市人民医院收治的结直肠癌患者59例,根据患者是否合并2型糖尿病将其分为合并组29例与对照组30例。收集患者的性别、年龄、肿瘤最大直径、临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况,采用免疫组化法检测结直肠癌组织中IGF-1R表达情况。术后随访36个月,随访截至2020-01-30,记录患者生存情况。比较两组临床资料及结直肠癌组织中IGF-1R表达情况,不同临床特征患者结直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率。结果 两组肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、结直肠癌组织中IGF-1R表达情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同年龄、临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况患者结直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同性别、肿瘤最大直径患者结直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组不同性别、年龄、肿瘤最大直径、临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况患者结直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。合并组不同年龄、临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况患者结直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);合并组不同性别、肿瘤最大直径患者结直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。合并组死亡率高于对照组($P < 0.05$)。结论 结直肠癌合并2型糖尿病患者IGF-1R表达阳性率升高,且其与性别及肿瘤最大直径有关,结直肠癌合并2型糖尿病患者死亡率升高。

【关键词】 结直肠肿瘤; 2型糖尿病; 胰岛素样生长因子1受体; 临床特征; 预后

【中图分类号】 R 541.4 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.086

Expression of Insulin-like Growth Factor 1 Receptor in Patients with Colorectal Cancer Complicated with Type 2 Diabetes Mellitus and Its Relationship with Clinical Characteristics

NIU Shu¹, SUN Zheng¹, GAO Haina², FENG Lan³, HAO Huibin¹, DONG Lina¹, ZHANG Mengyao¹, JIN Kang¹, ZHAO Zhigang¹, LYU Xiaomei⁴

1. Department of Endocrinology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050011, China

2. Department of Endocrinology, Shijiazhuang Second Hospital, Shijiazhuang 050000, China

3. Medical Records Department, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050011, China

4. Department of Pathology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: NIU Shu, E-mail: niushucccc@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) in patients with colorectal cancer (CRC) complicated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its relationship with clinical characteristics. **Methods** A total of 59 patients with CRC admitted in the Department of Pathology of Shijiazhuang People's Hospital from March 2014 to January 2017 were retrospectively collected. The patients were divided into combined group ($n=29$) and control group ($n=30$) according to whether they had T2DM. The gender, age, maximum diameter of tumor, clinical stage, degree of differentiation and lymph node metastasis of the patients were collected, and the expression of IGF-1R in colorectal cancer tissues was detected by immunohistochemistry. The patients were followed up for 36 months after surgery, and the follow-up time up to January 30, 2020, and the survival condition of the patients was recorded. The clinical data and IGF-1R expression in colorectal cancer tissues were compared between the two groups, the IGF-1R expression positive rate in colorectal cancer tissues were compared in patients with different clinical characteristics. **Results** There was statistically significant difference in maximum diameter of tumor, degree of differentiation and IGF-1R expression in colorectal cancer tissues between the two groups ($P < 0.05$). There

基金项目: 2019年度河北省医学科学研究重点课题计划项目(20190161)

作者单位: 1.050011河北省石家庄市人民医院内分泌二科 2.050000河北省石家庄市第二医院内分泌科 3.050011河北省石家庄市人民医院病案科 4.050011河北省石家庄市人民医院病理科

通信作者: 牛姝, E-mail: niushucccc@163.com

was no statistically significant difference in IGF-1R expression positive rate in colorectal cancer tissues in patients with different age, clinical stage, degree of differentiation and lymph node metastasis ($P > 0.05$). There was statistically significant difference in IGF-1R expression positive rate in colorectal cancer tissues in patients with different gender and maximum diameter of tumor ($P < 0.05$). There was not statistically significant difference in IGF-1R expression positive rate in colorectal cancer tissues in patients with different gender, age, maximum diameter of tumor, clinical stage, degree of differentiation and lymph node metastasis in the control group ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in IGF-1R expression positive rate in colorectal cancer tissues in patients with different age, clinical stage, degree of differentiation and lymph node metastasis in the combined group ($P > 0.05$). There was statistically significant difference in IGF-1R positive expression rate in colorectal cancer tissues in patients with different gender and maximum diameter of tumor in the combined group ($P < 0.05$). The mortality rate in the combined group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The IGF-1R expression positive rate in CRC complicated with T2DM patients is increased, and it is related to gender and tumor maximum diameter. The mortality rate of patients with CRC complicated with T2DM is increased.

【 Key words 】 Colorectal cancer; Type 2 diabetes mellitus; Insulin-like growth factor 1 receptor; Clinical characteristics; Prognosis

结直肠癌是全球常见的消化道恶性肿瘤之一,近年来,我国结直肠癌发病率呈明显上升趋势^[1]。2018年全球肿瘤统计报告显示,全球结直肠癌的发病率和死亡率在恶性肿瘤中分别居第4位和第3位,均居消化道肿瘤首位^[2]。研究显示,2型糖尿病患者结直肠癌的发病风险明显高于普通人群,2型糖尿病影响结直肠癌的发生、发展、治疗及预后^[3-5],但其机制仍不十分明确。胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)是重要的促有丝分裂因子,具有强烈的促细胞增殖和抗细胞凋亡作用^[6]。来自G蛋白家族的Ras是一种低分子蛋白,而胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)可通过激活Ras信号通路而促进肿瘤的发生、发展^[7]。此外,IGF-1R还可协调复杂的炎症下游信号通路,其可通过激活磷脂酰激酶-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)和Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路而促进结直肠癌细胞的增殖和存活^[8-9]。但是关于IGF-1R在结直肠癌合并2型糖尿病患者中表达情况的报道很少见,因此,本研究探讨IGF-1R在结直肠癌合并2型糖尿病患者中的表达情况及其与临床特征的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2014年3月至2017年1月石家庄市人民医院收治的结直肠癌患者59例,其中男37例,女22例;年龄 ≤ 50 岁4例, > 50 岁55例;肿瘤最大直径 < 5 cm 19例, ≥ 5 cm 40例;临床分期: $T_1 \sim T_2$ 期7例, $T_3 \sim T_4$ 期52例;肿瘤分化程度:低分化12例,中、高分化47例;无淋巴结转移34例,有淋巴结转移25例。纳入标准:(1)符合2010年《WHO消化系统肿瘤分类》^[10]中结直肠癌的诊断标准,并经术后组织病理检查确诊;(2)采取结直肠癌手术治疗;(3)术前

未接受化疗、放疗以及其他抗肿瘤治疗。排除标准:

(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)合并1型糖尿病患者。根据患者是否合并2型糖尿病将其分为合并组29例与对照组30例。

1.2 临床资料收集 收集患者的性别、年龄、肿瘤最大直径、临床分期、肿瘤分化程度、有无淋巴结转移。

1.3 IGF-1R检测 采用免疫组化法检测结直肠癌组织中IGF-1R表达情况:取结直肠癌组织蜡块,4 μ m厚度连续切片,常规脱蜡至水,采用乙二胺四乙酸缓冲液修复,采用3% H_2O_2 溶液阻断内源性过氧化物酶活性,加入5%~10%正常山羊血清封闭。滴加一抗(IGF-1R 1:400),置于4 $^{\circ}C$ 冰箱内过夜。滴加聚合物增强剂和酶标抗鼠/兔聚合物,加入DAB溶液以显色,显微镜下观察IGF-1R表达情况。以已知阳性组织切片作为阳性对照,以磷酸盐缓冲液替代一抗作为阴性对照。IGF-1R阳性产物主要定位于细胞质,呈棕黄色或棕褐色颗粒。分别按照阳性细胞百分比和染色强度进行评分:阳性细胞百分比 $< 5\%$ 为0分,5%~10%为1分,11%~50%为2分,51%~75%为3分, $> 75\%$ 为4分;无色为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。阳性细胞百分比评分与染色强度评分相乘得出最终评分:评分 ≤ 3 分为阴性, > 3 分为阳性^[11]。由2位病理科医师双盲阅片,2位专家意见不一致时请第3位病理科医师阅片,确定最终结果。

1.4 随访 患者术后随访36个月,采用门诊及电话随访,随访截至2020-01-30,记录患者生存情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料及结直肠癌组织中IGF-1R表达情况

比较 两组性别、年龄、临床分期、淋巴结转移情况比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、结肠直肠癌组织中IGF-1R表达情况比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表1。免疫组化染色结果显示, 合并组较对照组细胞质中可看到更多的棕黄色颗粒, 见图1。

2.2 不同临床特征患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较 不同年龄、临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 不同性别、肿瘤最大直径患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。对照组不同性别、年龄、肿瘤最大直径、临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表3。合并组不同年龄、临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 合并组不同性别、肿瘤最大直径患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表4。

2.3 两组预后比较 术后随访36个月, 对照组死亡12例, 死亡率为40.0%; 合并组死亡23例, 死亡率为79.3%。合并组死亡率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.443, P=0.002$)。

3 讨论

由于糖尿病与结肠直肠癌患者具有相似的生活方式, 即高热量、高脂肪饮食、肥胖、久坐不动等, 因此临床常见糖尿病与结肠直肠癌合并存在, 这两种疾病可相互影响、相互促进, 导致病情进展^[12]。结肠直肠癌发病及病程进展与2型糖尿病的高糖血症、胰岛素抵抗、高胰岛素血症等均有较密切的关联^[13]。胰岛素抵抗和高胰岛素血症对肿瘤发生的影响被认为是由胰岛素受体介导的, 胰岛素受体信号通路的激活可促进细胞增殖和抗细胞凋亡^[14-15]。研究显示, IGF-1及IGF-1R在结肠直肠癌、子宫平滑肌瘤等中呈高表达^[14]。

本研究结果显示, 合并组结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率高于对照组, 提示结肠直肠癌合并2型糖尿病可能与IGF-1R表达阳性密切相关, IGF-1R在结肠直肠癌合并2型糖尿病的发生及发展中起重要作用。研究发现, IGF-1与其相关受体如IGF-1R、胰岛素受体或混合受体结合可激活多个下游信号通路如PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、PI3K/Akt/forkhead box O和Ras/MAPK/细胞外信号调节激酶 (extracellular-signal regulated kinase, ERK) 1/2, 这些信号通路在肿瘤细胞增殖和癌变中发挥着重要作用^[16]。

Ras/Raf/MAPK信号通路可能与雌性激素直接或间接相关, 雌性激素对乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌等致病已经定论^[17]。本研究结果显示, 女性患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率为54.5%, 高于男性的16.2%; 但雌性激素是否会导致结肠直肠癌组织中IGF-1R高表达, 尚需大量临床试验数据进一步验证。本研究结果显示, 肿瘤最大直径 ≥ 5 cm者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率高于肿瘤最大直径 < 5 cm者; 在单纯结肠直肠癌患者中, 不同临床特征患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较无统计学差异; 而在结肠直肠癌合并2型糖尿病患者中, 女性及肿瘤最大直径 ≥ 5 cm者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率更高, 提示IGF-1R表达阳性可能与2型糖尿病的发病相关。

MEYERHARDT等^[18]研究结果显示, 与未合并2型糖尿病的结肠直肠癌患者相比, 结肠直肠癌合并2型糖尿病患者治愈率及总体生存率更低, 平均生存时间较未合并

表1 两组临床资料及结肠直肠癌组织中IGF-1R表达情况比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of clinical data and IGF-1R expression in colorectal cancer tissues between the two groups

组别	例数	性别		年龄		肿瘤最大直径		
		男	女	≤ 50 岁	> 50 岁	< 5 cm	≥ 5 cm	
对照组	30	17 (56.7)	13 (43.3)	1 (3.3)	29 (96.7)	6 (20.0)	24 (80.0)	
合并组	29	20 (69.0)	9 (31.0)	3 (10.3)	26 (89.7)	13 (44.8)	16 (55.2)	
χ^2 值		0.954		0.306		4.162		
P值		0.329		0.580		0.041		
组别	临床分期		肿瘤分化程度		淋巴结转移		结肠直肠癌组织中IGF-1R表达	
	T ₁ ~T ₂ 期	T ₃ ~T ₄ 期	低分化	中、高分化	有	无	阳性	阴性
对照组	1 (3.3)	29 (96.7)	10 (33.3)	20 (66.7)	12 (40.0)	18 (60.0)	10 (33.3)	20 (66.7)
合并组	6 (20.7)	23 (79.3)	2 (6.9)	27 (93.1)	13 (44.8)	16 (55.2)	19 (65.5)	10 (34.5)
χ^2 值	2.750		6.361		0.141		6.111	
P值	0.097		0.012		0.708		0.013	

注: IGF-1R=胰岛素样生长因子1受体

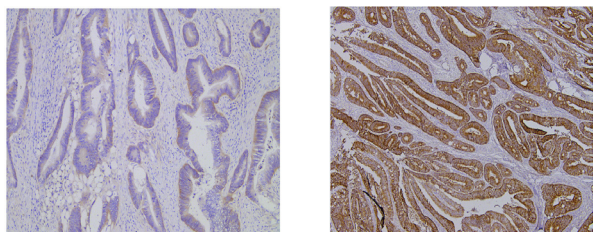


图1 对照组与合并组结肠直肠癌组织中IGF-1R表达情况(免疫组化染色, ×100)

Figure 1 Expression of IGF-1R in colorectal cancer tissues of control group and combined group

表2 不同临床特征患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of IGF-1R expression positive rate in colorectal cancer tissues in patients with different clinical characteristics

临床特征	例数	IGF-1R表达阳性	χ^2 值	P值
性别			5.083	0.024
男	37	14 (37.8)		
女	22	15 (68.2)		
年龄			0.233	0.629
≤50岁	4	2/4		
>50岁	55	27 (49.1)		
肿瘤最大直径			8.854	0.003
<5 cm	19	4/19		
≥5 cm	40	25 (62.5)		
临床分期			0.002	0.962
T ₁ ~T ₂ 期	7	4/7		
T ₃ ~T ₄ 期	52	25 (48.1)		
肿瘤分化程度			2.408	0.121
低分化	12	3/12		
中、高分化	47	26 (55.3)		
淋巴结转移			0.141	0.708
有	25	13 (52.0)		
无	34	16 (47.1)		

2型糖尿病的结肠直肠癌患者减少5.3年。DEHAL等^[19]对2 278例转移性结肠直肠癌患者进行了超过10年的随访,结果显示,合并2型糖尿病患者的死亡风险明显高于未合并2型糖尿病的患者,其机制可能为2型糖尿病的高胰岛素血症可通过影响胰岛素-IGF-1轴以及胰岛素样生长因子结合蛋白而增加血清IGF-1水平,而IGF-1可促进肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞凋亡。本研究结果显示,合并组患者死亡率高于对照组,与既往研究结果一致^[18]。

综上所述,结肠直肠癌合并2型糖尿病患者IGF-1R表达阳性率升高,且其与性别及肿瘤最大直径相关;结肠直肠癌合并2型糖尿病患者死亡率升高。但本研究样本量较少,观察指标有限,今后应进一步扩大样本量以探讨结肠直肠癌合并2型糖尿病的发生发展机制。

表3 对照组不同临床特征患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较 [n (%)]

Table 3 Comparison of IGF-1R expression positive rate in colorectal cancer tissues in patients with different clinical characteristics in control group

临床特征	例数	IGF-1R表达阳性	P值
性别			0.255
男	17	4/17	
女	13	6/13	
年龄			1.000
≤50岁	1	0	
>50岁	29	10 (35.5)	
肿瘤最大直径			0.633
<5 cm	6	1/6	
≥5 cm	24	9 (37.5)	
临床分期			1.000
T ₁ ~T ₂ 期	1	0	
T ₃ ~T ₄ 期	29	10 (34.5)	
肿瘤分化程度			0.419
低分化	10	2/10	
中、高分化	20	8 (40.0)	
淋巴结转移			0.694
有	12	3/12	
无	18	7/18	

注:均采用Fisher's确切概率法

表4 合并组不同临床特征患者结肠直肠癌组织中IGF-1R表达阳性率比较 [n (%)]

Table 4 Comparison of IGF-1R expression positive rate in colorectal cancer tissues in patients with different clinical characteristics in combined group

临床特征	例数	IGF-1R表达阳性	P值
性别			0.011
男	20	10 (50.0)	
女	9	9/9	
年龄			0.550
≤50岁	3	2/3	
>50岁	26	17 (65.4)	
肿瘤最大直径			<0.01
<5 cm	13	3/13	
≥5 cm	16	16/16	
临床分期			0.678
T ₁ ~T ₂ 期	6	4/6	
T ₃ ~T ₄ 期	23	15 (65.2)	
肿瘤分化程度			1.000
低分化	2	1/2	
中、高分化	27	18 (66.7)	
淋巴结转移			0.440
有	13	10/13	
无	16	9/16	

注:均采用Fisher's确切概率法

作者贡献：牛姝进行文章的构思与设计，撰写论文，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理；高海娜进行研究的实施与可行性分析；孙政、金康、吕小梅进行资料收集；冯岚、张梦瑶进行资料整理；郝慧斌、董丽娜进行统计学处理；牛姝、赵志刚进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 秦成洁, 舒婷, 姚强, 等. 中国人群结直肠癌个体发病风险的Rothman-Keller模型构建 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (33): 4185-4190. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.575.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [3] STEIN K B, SNYDER C F, BARONE B B, et al. Colorectal cancer outcomes, recurrence, and complications in persons with and without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55 (7): 1839-1851. DOI: 10.1007/s10620-009-0944-8.
- [4] 谭志强, 何立, 江妍霞. 二甲双胍抗糖尿病患者消化系统肿瘤分子机制的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (21): 2744-2748. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.513.
- [5] 纪佳琦, 乔虹. 糖尿病与肿瘤相关性研究进展 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47 (12): 1395-1397. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.12.45.
- [6] 卢艳辉, 刘振奎, 王雅莉, 等. 血清胰岛素样生长因子1、白介素17、白介素23水平与新生儿缺氧缺血性脑病患儿疾病严重程度及预后的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (4): 67-71. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.103.
- [7] MANARA M C, TERRACCIANO M, MANCARELLA C, et al. CD99 triggering induces methuosis of ewing sarcoma cells through IGF-1R/RAS/Rac1 signaling [J]. Oncotarget, 2016, 7 (48): 79925-79942. DOI: 10.18632/oncotarget.13160.
- [8] CHITNIS M M, YUEN J S P, PROTHEROE A S, et al. The type 1 insulin-like growth factor receptor pathway [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14 (20): 6364-6370. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4879.
- [9] YASUDA A, SAWAI H, TAKAHASHI H, et al. Stem cell factor/c-kit receptor signaling enhances the proliferation and invasion of colorectal cancer cells through the PI3K/Akt pathway [J]. Dig Dis Sci, 2007, 52 (9): 2292-2300. DOI: 10.1007/s10620-007-9759-7.
- [10] BOSMAN F T, CAMEIRO F, HRUBAN R H, et al. World Health Organization classification of tumours of the digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2010.
- [11] ZHONG H, DE MARZO A M, LAUGHNER E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases [J]. Cancer Res, 1999, 59 (22): 5830-5835.
- [12] 杨军花, 张玮, 杨安卿, 等. 社区糖尿病患者大肠癌筛查结果分析 [J]. 中国全科医学, 2020, 23 (6): 662-666. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.627.
- [13] HUANG Y, CAI X Y, QIU M Z, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis [J]. Diabetologia, 2014, 57 (11): 2261-2269. DOI: 10.1007/s00125-014-3361-2.
- [14] KEKU T O, LUND P K, GALANKO J, et al. Insulin resistance, apoptosis, and colorectal adenoma risk [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14 (9): 2076-2081. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0239.
- [15] 纪佳琦, 乔虹. 糖尿病与肿瘤相关性研究进展 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47 (12): 1395-1397. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.12.45.
- [16] BRAHMKHATRI V P, PRASANNA C, ATREYA H S. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 538019. DOI: 10.1155/2015/538019.
- [17] TROPMAIR J, BRUDER J T, MUNOZ H, et al. Mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated protein kinase activation by oncogenes, serum, and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate requires Raf and is necessary for transformation [J]. J Biol Chem, 1994, 269 (9): 7030-7035.
- [18] MEYERHARDT J A, CATALANO P J, HALLER D G, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (3): 433-440. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.125.
- [19] DEHAL A N, NEWTON C C, JACOBS E J, et al. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (1): 53-59. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0303.

(收稿日期: 2022-10-11; 修回日期: 2023-02-18)

(本文编辑: 陈素芳)