

**·综述·**

# 糖尿病与恶性肿瘤关系的研究进展

李文洁,商春雨,桑慧,周颖,朱宏

南京医科大学第一附属医院消化内科,江苏南京210029

**【摘要】**研究发现糖尿病与包括肝癌、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤的发生及死亡风险相关。其病理生理学机制可能涉及到高血糖状态、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、胰岛素生长因子-1途径的改变、氧化应激、增强的炎症过程以及类固醇激素的失调等。本文主要针对糖尿病与恶性肿瘤发生发展的相关性及其可能机制的相关研究进展进行综述。

**【关键词】**糖尿病; 恶性肿瘤; 相关性; 机制

## Advances in Research on the relationship between Diabetes and Malignant Tumors

LI Wen-jie, SHANG Chun-yu, SANG Hui, ZHOU Ying, ZHU Hong

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital With Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**【Abstract】** Studies have founded that diabetes is associated with the developing risk of malignancies including liver, pancreatic, colorectal, breast and bladder cancer. Its pathophysiological mechanisms may be involved in hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, changes in the insulin growth factor-1 pathway, oxidative stress, enhanced inflammatory processes, and steroid hormone disorders. This article reviewed the correlation between diabetes and the development of malignant tumors. Also the possible mechanisms of malignant tumor progression caused by diabetes were analysed in this review.

**【Key words】** Diabetes; Malignant Tumors; Correlation; Mechanisms

糖尿病是以胰岛素分泌或功能异常而引起的以持续性高血糖为特征的一种慢性疾病。随着生活饮食的改变,糖尿病成为全球范围内主要的公共卫生问题之一。根据WHO<sup>[1]</sup>预测,到2035年,全球糖尿病患病人数将由2015年的3.82亿增至5.92亿。持续的高血糖会导致各种组织器官损伤或功能障碍,容易引起多种急慢性并发症,急性并发症如感染、糖尿病酮症酸中毒、高渗昏迷等,慢性并发症如大血管病变、微血管病变、神经病变等,从而致残、致死。此外,恶性肿瘤的发病率和死亡率也逐渐上升,成为目前的致死原因之一。近年的研究发现,糖尿病与恶性肿瘤的发生和发展有着密切关系,且相关程度因恶性肿瘤的种类而有所差异。本文主要针对糖尿病与恶性肿瘤发生发展的相关性及其可能机制的研究进展进行综述。

## 1 糖尿病与恶性肿瘤发生发展的相关性

1.1 糖尿病与肝癌 原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。近年对原发性肝癌的病因学研究发现,肝癌的发生除了与病毒性肝炎、酗酒、黄曲霉素等因素有关外,糖尿病已被视为肝癌发生发展的一个独立的危险因素<sup>[2]</sup>。

Yang等<sup>[3]</sup>在对美国700多例肝硬化患者病因分析中发现,糖尿病明显增加无慢性丙型肝炎的肝硬化患者中发生原发性肝癌的机率。Petrick等<sup>[4]</sup>在一项队列研究发现,糖尿病患者患肝癌的发生率是不患糖尿病的4.25倍,且发生肝癌的风险还与糖尿病的病程有关,且糖尿病病程大于10年肝癌患病风险最高<sup>[5]</sup>。关于糖尿病导致肝癌的发生是由于激素水平紊乱(胰岛素、IGF-1等)引起,还是持续的代谢紊乱(高血糖)导致,目前尚不明确,仍需进一步研究证实。

1.2 糖尿病与胰腺癌 胰腺是胰岛素和胰高血糖素的分泌器官,糖尿病与胰腺可能存在双向关联,即胰腺癌可能导致糖代谢异常引起糖尿病,而糖代谢异常又可能导致胰腺癌的发生。Er等<sup>[6]</sup>在一项队列研究中发现,血糖控制不佳的糖尿病患者罹患胰腺癌的风险显著增加。Pang等<sup>[7]</sup>对50万中国成年人的前瞻性研究发现,糖尿病使患胰腺癌的风险增加2倍,且血糖每增加1 mmol/L,胰腺癌发病率增加15%。

1.3 糖尿病与结直肠癌 结直肠癌是全球范围发病率排名第三,死亡率排名第二的常见恶性肿瘤<sup>[8]</sup>,且发病率和病死率呈不断上升的趋势。Woo等<sup>[9]</sup>通过对韩国人群的研究得出,糖尿病与男女结直肠癌发病风险增高有关。这与Xu<sup>[10]</sup>等人对上海市进行的一项回顾性研究结果不一致,Xu等发现只有男性糖尿病患者与结直肠癌风险增加具有

作者简介:李文洁,硕士研究生,E-mail:1124668214@qq.com

通讯作者:朱宏,主任医师,硕士生导师,E-mail:zhuhong1059@126.com

明显的关系。Rastad<sup>[11]</sup>等研究表明,两种性别患结肠癌的风险平均增加了20~30%。Ramjeesingh等<sup>[12]</sup>通过对1300多例结直肠癌患者研究发现,糖尿病与结直肠癌患者的死亡率相关。大量的回顾性研究均认为,合并糖尿病的结直肠癌患者全因死亡率明显升高,总生存期缩短<sup>[13,14]</sup>。

**1.4 糖尿病与乳腺癌、子宫内膜癌** 雌激素相关的恶性肿瘤最常见的为乳腺癌和子宫内膜癌,糖尿病患者的高胰岛素血症可能会导致人体内雌激素水平升高,可增加子宫内膜癌与乳腺癌的发病率及死亡率。Metra等<sup>[15]</sup>认为2型糖尿病是乳腺癌的危险因素。Liao等<sup>[16]</sup>认为糖尿病可显著增加乳腺癌发病风险,且在绝经后女性更为突出,同时增加了乳腺癌患者的死亡率。Lai等<sup>[17]</sup>发现高胰岛素血症和胰岛素抵抗是子宫内膜癌的危险因素,胰岛素可能是通过性激素水平参与子宫内膜癌的发生发展。

**1.5 糖尿病与膀胱癌、前列腺癌** 目前关于糖尿病与膀胱癌关系的研究较少,Xu等<sup>[18]</sup>研究表明,2型糖尿病是膀胱癌进展的独立危险因素,与患者预后密切相关。Xu等<sup>[19]</sup>认为糖尿病与男性膀胱癌的相关风险较明显。关于糖尿病与前列腺癌的关系存在较大争议,有研究认为前列腺癌是唯一与糖尿病成负相关的癌症<sup>[20]</sup>,Harding等<sup>[21]</sup>发现在糖尿病患者中,前列腺癌的发生风险降低10~20%,可能与高糖引起睾酮水平降低有关。但也有研究认为糖尿病患者中,前列腺癌发生的风险及其恶性程度明显增加<sup>[22,23]</sup>。对于此争议仍需要进一步探讨,以确定是否受到偏差或糖尿病病程及病情严重程度的影响。

糖尿病与癌症共同的潜在的不可控危险因素(年龄、性别、种族)和可控危险因素(BMI、运动、饮食、烟酒),这些共同的潜在危险因素可能部分解释了糖尿病和恶性肿瘤的相关性,下面介绍糖尿病导致恶性肿瘤发生发展的可能机制。

## 2 糖尿病影响恶性肿瘤发生发展的机制

**2.1 高血糖状态** 高血糖为肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭及凋亡抵抗提供了良好的环境。Li<sup>[24]</sup>等通过对391个前列腺癌患者研究发现,高糖状态的前列腺癌患者具有更高的Gleason评分(GS≥7);同时对前列腺癌细胞体外培养发现,高血糖诱导前列腺癌细胞中的miR-301a表达,下调p21和Smad4的蛋白水平,导致细胞体内G1/S周期转变,从而促进前列腺肿瘤细胞增殖。Zhang等<sup>[25]</sup>发现miR-301a可通过TGFBR2介导结直肠癌的侵袭和转移。Hu等<sup>[26]</sup>首次发现,miR-301a通过抑制细胞因子信号转导抑制因子5(suppressor of cytokine signaling 5, SOCS5)的表达,激活JAK/STAT3通路,促进胰腺癌的侵袭转移。此外,在有氧和缺氧条件下,高血糖可通过促进肿瘤细胞HIF-1α的转录而促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达,从而促进肿瘤的生长、侵袭和转移<sup>[27]</sup>。Li等<sup>[28]</sup>对胰腺癌细胞研究发现高血糖可以上调锰超氧化物歧化酶(SOD2)表达,提高H2O2浓度,进一步激活ERK和p38 MAPK途径,促进胰腺

癌细胞迁移。Saengboonmee等<sup>[29]</sup>发现糖尿病患者的胆管癌细胞表现出更高的STAT3活性,导致STAT3的下游基质金属蛋白酶2(MMP2)的表达增加,导致细胞外基质的分解,促进肿瘤侵袭<sup>[30]</sup>,而降低血糖水平或使用STAT3抑制剂可降低胆管癌细胞的侵袭能力。Garufi等<sup>[31]</sup>发现高血糖可减弱p53丝氨酸46(Ser46)位点的磷酸化,抑制p53促凋亡特性,促进肿瘤进展。高血糖状态促进肿瘤发生发展的机制尚无统一论,仍需大量的临床实验探讨及验证。

**2.2 高胰岛素血症** 高胰岛素血症在2型糖尿病患者中普遍存在,可能是内源性胰岛素抵抗,也可能是外源性胰岛素注射或胰岛素分泌增多。胰岛素与胰岛素受体结合,激活胰岛素受体底物-1(IRS-1)和下游丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,磷酸肌醇-3激酶/Akt(PI3K-Akt)途径以及Janus激酶/转录因子和转录激活因子(JAK/STAT)途径,这些途径的激活可促进细胞增殖和蛋白质合成,抑制细胞的凋亡,促进癌症的进展<sup>[32]</sup>。在结直肠癌中,胰岛素触发的细胞增殖和转移即是通过IRS-1/PI3K/Akt和MAPK的信号传导通路<sup>[33]</sup>。在乳腺癌中,胰岛素与胰岛素受体(IR)结合,诱导PI3K/AKT/mTOR和Ras/MAPK途径促进乳腺癌细胞的分裂增殖<sup>[34]</sup>。在肝癌细胞中,高胰岛素血症和激活的胰岛素受体(IR)引起IRS-1磷酸化,通过PI3K/PTEN/AKT/mTOR途径传递胰岛素信号。该途径诱导肝癌细胞的侵袭和转移可能与MMP-9的上调相关<sup>[35]</sup>,MMP-9是MMPs家族的成员,可导致细胞外基质的分解,促进肿瘤侵袭<sup>[30]</sup>。

胰岛素抵抗是指胰岛素在外周靶组织中的作用受损,导致血液中胰岛素水平增加。在2型糖尿病患者中,胰岛素抵抗和高胰岛素血症常同时存在,所以在癌症的发生和死亡风险增加等方面,胰岛素抵抗和高胰岛素血症可能存在协调促进作用,直接或间接的促进肿瘤的增殖、侵袭和迁移。

**2.3 胰岛素生长因子-1(IGF-1)** IGF-1是一种在结构和功能上与胰岛素类似的多肽激素,可通过与胰岛素相互作用,即胰岛素/IGF-1途径,直接或间接地促进肿瘤的增殖和迁移。糖尿病患者的高胰岛素血症可导致IGF结合蛋白-1(IGFBP-1)和IGFBP-2(其通常结合并抑制IGF-1)的水平降低,游离的IGF-1的水平及生物活性相应增加<sup>[32]</sup>,高水平及高活性的IGF-1被认为是结直肠癌、肝癌、绝经前乳腺癌发生的易感因素。Teng等<sup>[36]</sup>对小鼠结肠癌细胞MC38研究发现,胰岛素和IGF-1促进细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)和c-Jun N末端激酶(JNK)的磷酸化,激活ERK1/2-JNK途径,促进肿瘤细胞的增殖和抑制肿瘤细胞凋亡,这一机制部分解释了2型糖尿病促进结肠癌进展的原因。Yan等<sup>[37]</sup>在对大鼠肝癌模型研究中发现,(IGF-1R)在肝癌细胞中过表达,过表达的IGF-IR可能参与了大鼠肝癌的发生发展,这可作为临床肝细胞恶化的早期诊断标志物。此外,研究发现IGF-1可与其受体结合,激活胰岛素受体底物,进一步激活PI3K/AKT/mTOR和Ras/MAPK

通路,参与肿瘤细胞的增殖和迁移<sup>[38]</sup>。高胰岛素血症和IGF-1在促进癌症的发生和发展过程中存在胰岛素/IGF-1-IRS-PI3K/AKT/mTOR和Ras/MAPK等共同的信号通路,至于是否还存在其他的共同通路仍需进一步研究发现。

**2.4 氧化应激** 糖尿病是以慢性高血糖为特征的多种代谢紊乱的结果,机体的代谢紊乱增加了氧化应激,诱导活性氧(ROS)生成,损伤DNA导致基因突变而诱导癌症的发生,还可氧化肿瘤细胞侵袭的关键分子如蛋白激酶C(PKC)和蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP),调节有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)和p21激活激酶(PAK),促进肿瘤细胞转移<sup>[39]</sup>。高血糖通过ROS激活促进诱导乳腺肿瘤细胞增殖、侵袭等特征与uPA的表达和激活有关<sup>[40]</sup>。ROS系统维持细胞内氧化还原平衡状态,主要以谷胱甘肽和硫氧还蛋白(TRX)系统为代表<sup>[41]</sup>,包括TRX和TRX还原酶,硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)是TRX的内源性抑制剂。Li等<sup>[42]</sup>研究表明高血糖通过p38MAPK和ERK信号途径增加胰腺癌细胞内TXNIP的表达,导致TRX活性受损和ROS生成增加,从而促进肿瘤进展。高血糖还可促进晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成,引起氧化应激与AGEs或晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的相互干扰,从而激活多种途径包括刺激细胞生长和抑制凋亡<sup>[43]</sup>。可见,高血糖和氧化应激对肿瘤细胞的增殖和迁移有相辅相成作用。

**2.5 炎症因子** 糖尿病患者长期高血糖状态下的代谢失调会引起一系列的促炎因子产生,如白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和环氧合酶-2(COX-2)等,这些炎症因子有利于肿瘤微环境的形成,导致免疫过度激活,促进肿瘤发生发展。如TNF- $\alpha$ 通过NF- $\kappa$ b调节免疫应答细胞中的血管生成而参与肿瘤与炎症因子之间的关联<sup>[44]</sup>。Pothiwala等<sup>[45]</sup>认为IL-6,TNF- $\alpha$ 和COX-2等一方面能够刺激癌基因表达,调控细胞周期,促进肿瘤细胞增殖,发挥抗凋亡特性;另一方面可诱导上皮-间质转化(EMT)。EMT是指具有黏附性的上皮细胞在某些特定的因素下,向着有迁移性的间质细胞转化的过程,EMT使上皮细胞具有间质细胞的特性。EMT促进细胞迁移、侵袭和抗凋亡的能力在癌症进展中被广泛认可。Guan等<sup>[46]</sup>发现维甲酸通过下调肿瘤相关成纤维细胞中IL-6,抑制胰腺癌细胞迁移和EMT,进一步证实了炎症因子IL-6诱导EMT的观点。RR等<sup>[47]</sup>认为炎症因子还可促进胰岛素抵抗,共同加速癌症恶化。由此可见炎症因子可与高血糖、高胰岛素血症及胰岛素抵抗等在癌症的发生发展过程中起到共同的促进作用。

**2.6 类固醇激素的失调** 与癌症进展相关的一种最常见的激素类型是类固醇激素。在糖尿病患者中,高胰岛素血症和IGF-1可使性激素结合球蛋白(SHBG)的合成被抑制,从而使具有生物活性的性激素增加,促进性激素依赖性癌症(乳腺癌和子宫内膜癌)进展<sup>[48]</sup>。在子宫内膜癌患者中,雌激素可激活子宫内膜癌细胞上的IGF-1R,然后通

过PI3K信号通路促进子宫内膜癌肿瘤细胞增殖<sup>[48]</sup>。高胰岛素血症还可通过诱导类固醇激素受体表达,增强雌激素受体的结合能力<sup>[49]</sup>,而雌激素受体的激活可通过激活IRS-1和进一步激活PI3K/AKT/mTOR和Ras/MAPK信号通路,促进肿瘤细胞的增殖和迁移<sup>[50]</sup>。胰岛素抵抗相关的炎症介质(TNF- $\alpha$ 和IL-6)使雌激素的产生增加,促进乳腺癌细胞的增殖<sup>[51]</sup>。Qiu等<sup>[52]</sup>发现子宫内膜癌细胞的增殖与雄激素结合激活的雄激素受体导致的Notch信号通路有关。

**2.7 微环境的改变** 肿瘤的糖代谢是以“Warburg”效应为显著特征,即细胞在有氧条件下也以糖酵解为主要糖代谢途径,将葡萄糖转化成乳酸并提供能量<sup>[53]</sup>。为弥补糖酵解生成的ATP不足,肿瘤细胞通过加大葡萄糖的摄取量来保证充足的能量供应,同时在细胞内产生大量乳酸,并利用单羧酸转运蛋白(MCTs)<sup>[54]</sup>将这些乳酸排到细胞外,在细胞外形成酸性微环境。酸性微环境通过诱导基因组不稳定、促进局部侵袭和转移、抑制抗肿瘤免疫和增强对化疗药物抵抗而促进肿瘤的进展。其可能的机制是外周的酸性微环境有利于肿瘤细胞微环境中某些蛋白酶的活化,如基质金属蛋白酶(MMPs),从而诱导细胞外基质(ECM)的降解,促进肿瘤细胞的侵袭和迁移<sup>[55,56]</sup>,同时酸性微环境可促进炎症因子产生和血管生成等<sup>[55]</sup>,共同促进癌症进展。

### 3 结语

糖尿病与多种恶性肿瘤的高发病率和高死亡率有关,积极预防和治疗糖尿病可降低恶性肿瘤的发生及死亡风险。但是糖尿病导致恶性肿瘤发生发展的确切机制仍然不明确,从生物学角度来看,糖代谢、胰岛素、胰岛素生长因子-1、炎症因子及类固醇激素等都可能参与了糖尿病患者恶性肿瘤的发病与进展,这也提示了糖尿病与恶性肿瘤相关机制的复杂性,因此有必要对其具体病理生理学机制进行深入长期的研究,尽可能使患者受益。

### 参考文献

- [1] Popkin B M. Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic [J]. Curr Diab Rep, 2015, 15(9):64.
- [2] Singh M K, Das B K, Choudhary S, et al. Diabetes and hepatocellular carcinoma: A pathophysiological link and pharmacological management [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106:991–1002.
- [3] Yang J D, Mohamed H A, Cvinar J L, et al. Corrigendum: Diabetes Mellitus Heightens the Risk of Hepatocellular Carcinoma Except in Patients With Hepatitis C Cirrhosis [J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(2):402.
- [4] Petrick J L, Freedman N D, Demuth J, et al. Obesity, diabetes, serum glucose, and risk of primary liver cancer by birth cohort, race/ethnicity, and sex: Multiphasic health checkup study [J]. Cancer Epidemiology, 2016, 42:140–146.
- [5] Li X, Wang X, Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of

- Hepatocellular Carcinoma [J]. Biomed Res Int, 2017,2017:5202684.
- [6] Er K C, Hsu C Y, Lee Y K, et al. Effect of glycemic control on the risk of pancreatic cancer: A nationwide cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(24):e3921.
- [7] Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y, et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of pancreatic cancer: A prospective study of 0.5 million Chinese adults and a meta-analysis of 22 cohort studies [J]. Int J Cancer, 2017,140(8):1781–1788.
- [8] 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.
- [9] Woo H, Lee J, Lee J, et al. Diabetes Mellitus and Site-specific Colorectal Cancer Risk in Korea: A Case-control Study [J]. J Prev Med Public Health, 2016,49(1):45–52.
- [10] Xu H L, Fang H, Xu W H, et al. Cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Shanghai [J]. BMC Cancer, 2015,15:852.
- [11] Rastad H, Parsaeian M, Shirzad N, et al. Diabetes mellitus and cancer incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study [J]. J Diabetes Metab Disord, 2019,18(1):65–72.
- [12] Ramjeesingh R, Orr C, Bricks C S, et al. A retrospective study on the role of diabetes and metformin in colorectal cancer disease survival [J]. Curr Oncol, 2016,23(2):e116–e122.
- [13] Tan C, Mori M, Adachi Y, et al. Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer Mortality in Japan: the Japan Collaborative Cohort Study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016,17(10):4681–4688.
- [14] Mik M, Dziki L, Trzcinski R, et al. Risk factors of 30-day mortality following surgery for colorectal cancer [J]. Pol Przegl Chir, 2016,88(1):26–31.
- [15] Metra M. January 2017 at a glance: oncology, diabetes and antidiabetic treatment, pulmonary hypertension [J]. European Journal of Heart Failure, 2017,19(1):7–8.
- [16] Liao S, Li J, Wei W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature [J]. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2011,12(4):1061.
- [17] Lai Y, Sun C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer [J]. Oncol Lett, 2018,15(2):2173–2178.
- [18] Xu X, Wu J, Mao Y, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies [J]. PLoS One, 2013,8(3):e58079.
- [19] Xu Y, Huo R, Chen X, et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies [J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(46):e8588.
- [20] Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, et al. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016,124(5):263–275.
- [21] Harding J L, Shaw J E, Peeters A, et al. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation [J]. Diabetes Care, 2015,38(2):264–270.
- [22] Lee H, Kuk H, Byun S S, et al. Preoperative glycemic control status as a significant predictor of biochemical recurrence in prostate cancer patients after radical prostatectomy [J]. PLoS One, 2015,10(4):e124761.
- [23] Wang M, Hu R, Wu H, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China [J]. Scientific Reports, 2015,5(1).
- [24] Li X, Li J, Cai Y, et al. Hyperglycaemia-induced miR-301 a promotes cell proliferation by repressing p21 and Smad4 in prostate cancer [J]. Cancer Lett, 2018,418:211–220.
- [25] Zhang W, Zhang T, Jin R, et al. MicroRNA-301 a promotes migration and invasion by targeting TGFBR2 in human colorectal cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014,33:113.
- [26] Hu H, Zhang Q, Chen W, et al. MicroRNA-301 a Promotes Pancreatic cancer Invasion and Metastasis through the JAK/STAT3 Signaling Pathway by Targeting SOCS5 [J]. Carcinogenesis, 2019.
- [27] Li W, Liu H, Qian W, et al. Hyperglycemia aggravates microenvironment hypoxia and promotes the metastatic ability of pancreatic cancer [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2018,16:479–487.
- [28] Li W, Ma Z, Ma J, et al. Hydrogen peroxide mediates hyperglycemia-induced invasive activity via ERK and p38 MAPK in human pancreatic cancer [J]. Oncotarget, 2015,6(31):31119–31133.
- [29] Saengboonmee C, Seubwai W, Pairojkul C, et al. High glucose enhances progression of cholangiocarcinoma cells via STAT3 activation [J]. Sci Rep, 2016,6:18995.
- [30] Kapoor C, Vaidya S, Wadhwan V, et al. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs) [J]. J Cancer Res Ther, 2016,12(1):28–35.
- [31] Garufi A, D’Orazi G. High glucose dephosphorylates serine 46 and inhibits p53 apoptotic activity [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014,33:79.
- [32] Hua F, Yu J, Hu Z. Diabetes and cancer, common threads and missing links [J]. Cancer Letters, 2016,374(1):54–61.
- [33] Lu C C, Chu P Y, Hsia S M, et al. Insulin induction instigates cell proliferation and metastasis in human colorectal cancer cells [J]. Int J Oncol, 2017,50(2):736–744.
- [34] Rose D P, Vona-Davis L. The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression [J]. Endocrine-Related Cancer, 2012,19(6):R225–R241.
- [35] Chen J S, Wang Q, Fu X H, et al. Involvement of PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway in invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma: Association with MMP-9 [J]. Hepatol

- Res, 2009,39(2):177–186.
- [36] Teng J A, Wu S G, Chen J X, et al. The Activation of ERK1/2 and JNK MAPK Signaling by Insulin/IGF-1 Is Responsible for the Development of Colon Cancer with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. PLoS One, 2016,11(2):e149822.
- [37] Yan X D, Yao M, Wang L, et al. Overexpression of insulin-like growth factor -I receptor as a pertinent biomarker for hepatocytes malignant transformation[J]. World J Gastroenterol, 2013,19(36):6084–6092.
- [38] Brahmkhatri V P, Prasanna C, Atreya H S. Insulin-Like Growth Factor System in Cancer: Novel Targeted Therapies[J]. BioMed Research International, 2015,2015:1–24.
- [39] Li Z, Yang Y, Ming M, et al. Mitochondrial ROS generation for regulation of autophagic pathways in cancer [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011,414(1):5–8.
- [40] Flores –Lopez L A, Martinez –Hernandez M G, Viedma – Rodriguez R, et al. High glucose and insulin enhance uPA expression, ROS formation and invasiveness in breast cancer-derived cells[J]. Cell Oncol (Dordr), 2016,39(4):365–378.
- [41] Ray P D, Huang B W, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling [J]. Cell Signal, 2012,24(5):981–990.
- [42] Li W, Wu Z, Ma Q, et al. Hyperglycemia regulates TXNIP/TRX/ROS axis via p38 MAPK and ERK pathways in pancreatic cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2014,14(4):348–356.
- [43] Rojas A, Gonzalez I, Morales E, et al. Diabetes and cancer: Looking at the multiligand/RAGE axis [J]. World J Diabetes, 2011,2(7):108–113.
- [44] Chang S C, Yang W V. Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016,108: 146–153.
- [45] Pothiwala P, Jain S K, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2009,7(4):279–288.
- [46] Guan J, Zhang H, Wen Z, et al. Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells[J]. Cancer Lett, 2014,345(1):132–139.
- [47] Roca-Rodriguez M, Lopez-Tinoco C, Fernandez-Deudero A, et al. Unfavorable cytokine and adhesion molecule profiles during and after pregnancy, in women with gestational diabetes mellitus [J]. Endocrinol Diabetes Nutr, 2017,64(1):18–25.
- [48] Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF Hormonal Network in Endometrial Cancer: Functions, Regulation, and Targeting Approaches[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014,5:76.
- [49] Rose D P, Vona –Davis L. The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression [J]. Endocr Relat Cancer, 2012,19 (6):R225–R241.
- [50] Mauro L, Salerno M, Panno M L, et al. Estradiol increases IRS-1 gene expression and insulin signaling in breast cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001,288(3):685–689.
- [51] Purohit A, Newman S P, Reed M J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer [J]. Breast cancer research : BCR, 2002,4 (2): 65–69.
- [52] Qiu M, Bao W, Wang J, et al. FOXA1 promotes tumor cell proliferation through AR involving the Notch pathway in endometrial cancer[J]. BMC cancer, 2014,14(1):78.
- [53] Porporato P E, Payen V L, Perez –Escuredo J, et al. A mitochondrial switch promotes tumor metastasis [J]. Cell Rep, 2014,8(3):754–766.
- [54] Lee G H, Chae H J, Kim H R. Monoamine carboxylate transporters are involved in BI-1-associated cancer metastasis in HT1080 colon fibrosarcoma cells [J]. Int J Oncol, 2011,39 (1):209–216.
- [55] Barar J, Omidi Y. Dysregulated pH in Tumor Microenvironment Checkmates Cancer Therapy [J]. BiolImpacts, 2013,3 (4):149–162.
- [56] Masur K, Vetter C, Hinz A, et al. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptom and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation [J]. British Journal of Cancer, 2011,104(2):345–352.