

乳腺肿瘤糖尿病学

BREAST
ONCODIABETOLOGY

©主编 孔令泉 吴凯南



ISBN 7-229-07370-7

重庆出版集团 重庆出版社

16开

7-229-07370-7

乳腺肿瘤糖尿病学

BREAST ONCODIABETOLOGY

◎主编 孔令泉 吴凯南

Y20

Y20

Y20

Y20

Y20

图书在版编目(CIP)数据

乳腺肿瘤糖尿病学 / 孔令泉, 吴凯南主编. — 重庆: 重庆出版社,
2014.3

ISBN 978-7-229-07729-7

I. ①乳… II. ①孔… ②吴… III. ①乳腺癌—关系—糖尿
病—研究 IV. ①R737.9②R587.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 050306 号

乳腺肿瘤糖尿病学

BREAST ONCODIABETOLOGY

孔令泉 吴凯南 主编

出版人: 罗小卫
责任编辑: 肖化化
责任校对: 夏宇
装帧设计: 重庆出版集团艺术设计有限公司·吴庆渝



重庆出版集团 出版
重庆出版社

重庆长江二路 205 号 邮政编码: 400016 <http://www.cqph.com>

重庆出版集团艺术设计有限公司制版

自贡兴华印务有限公司印刷

重庆出版集团图书发行有限公司发行

E-MAIL: fxchu@cqph.com 邮购电话: 023-68809452

全国新华书店经销

开本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 13 字数: 200 千

2014 年 3 月第 1 版 2014 年 3 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-229-07729-7

定价: 50.00 元

如有印装质量问题, 请向本集团图书发行有限公司调换: 023-68706683

版权所有 侵权必究

编者名单

- 吴凯南(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科 教授)
- 厉红元(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科 教授)
- 刘胜春(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科 教授)
- 孔令泉(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科 副教授)
- 张素华(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科 教授)
- 李启富(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科 教授)
- 程庆丰(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科 副教授)
- 甘 露(重庆医科大学附属第一医院肿瘤科 副教授)
- 冉 亮(重庆医科大学附属第一医院体检中心 讲师)
- 黄剑波(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科 硕士)
- 王瑞珏(重庆医科大学 硕士)
- 金梁斌(重庆医科大学 硕士)
- 姚自翔(重庆医科大学 硕士)
- 卢林捷(重庆医科大学 硕士)
- 白 洋(重庆医科大学 硕士)

主编简介

孔令泉,男,副教授,博士,硕士研究生导师,重庆医科大学附属第一医院教学督导,长期从事乳腺癌、甲状腺癌等普外科临床医学教研工作,并致力于乳腺肿瘤糖尿病学、乳腺肿瘤内分泌学等有关乳腺癌的基础与临床研究。4次荣获重庆医科大学优秀教师,第一或通讯作者发表医、教研论文60余篇,SCI论文10余篇,主研国家自然科学基金1项、省级课题3项。主研获校级教学成果一等奖1项;主编《医学英语分科词汇》(160万字,人民卫生出版社);副主编《外科手术学基础》(双语教材,人民卫生出版社);主编Animal Surgery(2001年校内部讲义);参编《肿瘤学》(科学出版社)、《乳腺癌的生物学特性和临床对策》(科学出版社)、《乳腺癌的基础理论和临床实践》(科学出版社)和《世界最新英汉内分泌科学词典》(世界图书出版公司)等。

吴凯南,1939年出生,江苏无锡人,1962年毕业于重庆医学院医疗系后留校任教至今。历任重庆医科大学附属第一医院普外科副主任,基础外科研究室副主任,四川省抗癌协会理事,中华医学会重庆外科分会委员,重庆市癌症康复会副会长等职。现任重庆医科大学附属第一医院普外科主任医师、教授,中国抗癌协会乳腺癌专委会(名誉)顾问,国内外多家专业杂志编委。从事外科临床、教学及科研工作50余年,主要进行内分泌外科研究30年。曾长期领导的重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科是重庆市重点学科。在乳腺癌的保乳治疗、新辅助化疗、内分泌治疗和综合治疗的规范化及个体化方面进行了深入的探讨并有建树,在国内有一定影响。主编《乳腺癌的生物特性及临床对策》、《外科手术学基础》(汉英对照)、《中西医诊疗方法丛书:外科分册》,主审《乳腺癌基础理论与临床研究》、《医学英语分科词汇》;参与《乳腺肿瘤学》(第一、二版)、《临床外科学诊断》等共10部专著编写。发表专业论文220余篇,其中第一作者140篇,多篇被著名文摘库收录。获市级科技进步二等奖一项,省级科技进步三等奖二项,地厅级医学科技成果奖二项。重庆医科大学教学成果奖一项,优秀教材二等奖一项。



前 言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，糖尿病也是影响女性健康的重要疾病，二者的发病率有逐年上升趋势。临床早已观察到乳腺癌患者中有高比例的糖尿病人群，糖尿病患者也有容易患包括乳腺癌在内的多种恶性肿瘤的倾向。流行病学调查已发现，糖尿病患者和乳腺癌患者有相似的生活方式、免疫功能紊乱及环境危险因素。

目前虽有不少探讨糖尿病易致乳腺癌的文献，但有关乳腺癌等恶性肿瘤中高发糖尿病及其防治的研究报道较少，更未见有关乳腺癌等恶性肿瘤糖尿病学的专著。编者在多年来研究乳腺癌糖尿病学和乳腺癌内分泌学(breast oncoendocrinology)的基础上，总结国内外有关糖尿病和乳腺癌相互关系的大量文献，提出了恶性肿瘤糖尿病学(oncodiabetology)和乳腺肿瘤糖尿病学(breast oncodiabetology)的概念，并联合糖尿病和内分泌学相关专家合力完成了这本国内外首部有关乳腺癌和糖尿病相互关系的专著——《乳腺肿瘤糖尿病学》。希望此概念的提出以及此书对乳腺癌和糖尿病学相互关系的探讨，会引起肿瘤科医师、外科医师、乳腺科医师、糖尿病专科医师、内分泌内科医师及医学研究生们对乳腺癌等恶性肿瘤糖尿病学的重视，进一步深入研究恶性肿瘤和糖尿病的相互关系及相互作用机制，以有利于乳腺癌等恶性肿瘤的预防、治疗和改善预后。



由于目前尚无乳腺肿瘤糖尿病学的专著可做参考,而有关二者关系研究的一般文献众多,学科跨度大、范围广,有些尚无定论,加之编著者水平有限,错漏之处在所难免。我们殷切期待相关专家和广大读者对本书提出宝贵意见(联系邮箱:huihuikp@163.com),以便再版时修正和完善。

本书在编写过程中得到了重庆医科大学、重庆医科大学附属第一医院和重庆出版社的支持和帮助,在此致以衷心的感谢!

孔令泉 吴凯南

2013年12月于重庆



目 录

前言	1
第一章 乳腺肿瘤糖尿病学概述	1
第二章 糖尿病学概述	13
第一节 糖尿病流行病学	15
第二节 调节糖代谢的激素	23
第三节 糖尿病的病因与发病机制	42
第四节 与糖尿病相关的实验室检查	57
第五节 糖尿病的分类与诊断	69
第六节 糖尿病的治疗与预防	80
第三章 糖尿病对乳腺癌的影响	95
第一节 糖尿病患者中乳腺癌发病风险的研究	97
第二节 糖尿病患者中乳腺癌的临床病理学特点	101
第三节 糖尿病对乳腺癌影响的相关机制	113
第四节 糖尿病及糖尿病前期对乳腺癌治疗及预后的影响	119
第五节 降糖药与糖尿病乳腺癌患者	123



第一章

乳腺肿瘤糖尿病学概述



乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,也是女性因癌症而死亡的重要原因之一。有资料显示乳腺癌在女性恶性肿瘤中占首位,约 28%,同时在女性由癌症引起死亡原因中排第二位,约 15%^[1]。而另一影响女性健康的重要疾病——糖尿病(diabetes mellitus, DM),也已成为全球的重大公共卫生问题,二者的发病率呈逐年上升趋势^[2-4]。糖尿病患者和乳腺癌患者有着相似的生活方式和环境危险因素,如高体重指数、中心性肥胖、体力活动少、摄食高热量高脂肪等。2 型糖尿病(T2DM)患者存在免疫功能紊乱,而肿瘤的发病也与免疫系统功能失调密切相关^[3]。

自 1934 年有学者首次报道糖尿病和癌症的关系以来^[5],已有大量的流行病学证据显示糖尿病与乳腺癌有相关性^[6,7]。在美国进行的乳腺癌病例对照研究发现^[8],有 T2DM 病史的美籍亚裔妇女的乳腺癌发病率显著增加,其发病风险可增加 68%,糖尿病病史越长者,风险越高。体重指数(BMI)较高的妇女与较低的妇女相比,前者糖尿病影响明显增强。有研究发现糖尿病可显著增加癌症病死率,有糖尿病和没有糖尿病的乳腺癌比较,5 年病死率明显增多(风险比 1.39)^[2]。1995 年至 2006 年我国台湾地区总共有 14 230 例年龄大于 25 岁乳腺癌患者死亡,其中 482 例为糖尿病,病死率为 45.7/10 万,对比正常人群,在 55~64 岁年龄组中其相对危险度为 1.37,而在 25~54 岁年龄组中为 2.43^[9]。

根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)统计,20 世纪 90 年代,全球糖尿病患者约为 1.00 亿人,然而到 2007 年,该数字已经迅速增长到 2.46 亿人^[10]。2010 年增至 2.85 亿人,这个数字在未来的 20 年内预期将达到 4.39 亿人^[11]。美国 1980 年新诊断糖尿病人数 560 万,而到 2010 年新诊断糖尿病人数增至约 2 100 万,年发病率增加 3 倍多^[10]。2008 年,我国 20 岁以上成年人糖尿病总患病率为 9.7%(女性 8.7%,男性 10.6%)(表 1-1)、



糖尿病前期的患病率为 15.5% (女性 14.9%, 男性 16.1%), 糖尿病总人数达 9 240 万人 (女性 4 220 万, 男性 5 020 万), 糖尿病前期总人数达 1.48 亿 (女性 7 210 万, 男性 7 610 万)^[12]。我国已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家, 且糖尿病的发生率仍呈逐年上升趋势。这意味着如果糖尿病人群中乳腺癌等恶性肿瘤的发病风险即使有轻微的增高, 也将在总体人群中产生较大的危害^[4], 更为严重的是我国 60.7% 的糖尿病患者未被诊断而无法及早进行有效的治疗和教育^[12]。T2DM 发病隐匿, 相当多的患者因出现并发症的临床表现方被确诊有糖尿病。多数患者病程较长, 随着病情的进展常出现全身多个脏器的损害, 严重者则因糖尿病并发症而致残和死亡。因此注重乳腺癌患者中所伴随的糖尿病, 尤其是隐匿性糖尿病和未知晓糖尿病的诊断和防治, 将对乳腺癌的治疗和预后产生重要的影响^[4]。

国内外研究表明, 在糖尿病人群中恶性肿瘤患病率明显增加^[13,14], 尤其是乳腺癌、子宫内膜癌、结直肠癌、肝癌和胰腺癌, 在新诊断的癌症病人中糖尿病的发生率高达 8% ~ 18%^[15]。并认为这可能与高血糖、胰岛素及胰岛素样生长因子、脂肪细胞因子等因素有关。有报道称老年乳腺癌中糖尿病的发生率高达 16%, 建议乳腺癌患者中应加强糖尿病的筛查和防治^[16,17]。

已有研究报道, 乳腺癌患者中具有较高的糖尿病发生率^[16-19], 然而以往有关乳腺癌患者糖尿病及糖尿病前期发生率的报道有可能被低估, 因为在对这些人群糖尿病发生率的评估中很少应用餐后 2h 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 检测^[20]。亚洲糖尿病人群单纯餐后 2h 高血糖而空腹血糖不高较为常见^[21]。有报道中国上海 48.6% 的新诊断糖尿病患者及 75.0% 的糖尿病前期患者 (糖耐量减低) 仅能通过 OGTT 餐后 2h 血糖检测确诊而非单用空腹血糖检测^[22]。乳腺癌患者 OGTT 餐后 2h 的高血糖状态, 尤其是乳腺癌患者系统治疗后糖耐量异常及糖尿病的真实发生率则很少报道。编者等^[4]首次在国内、外对较大样本量人群应用 OGTT 检测筛查了系统治疗后 119 例女性乳腺癌患者 (平均年龄 50.1 岁, 系统治疗后 18 个月) 的糖耐量异常情况, 发现其糖尿病 (包括已知晓糖尿病和未知晓糖尿病) 和糖尿病前期发生率分别为 21.8% (已知晓糖尿病 4.2%, 未知晓糖尿病 17.6%) 和 43.7%, 明

显高于中国正常女性人群的糖尿病总发生率(8.7%,其中已知晓糖尿病3.5%,未知晓糖尿病5.2%)及糖尿病前期的发生率(14.8%)^[12],其中糖尿病的未知晓率高达80%。约80%的糖尿病及糖尿病前期的诊断均需经OGTT餐后2h血糖检测确诊而非空腹血糖检测。在114例无糖尿病病史的乳腺癌患者中:糖尿病和糖尿病前期的发生率分别为18.4%和45.6%,明显高于中国正常女性无糖尿病病史人群的糖尿病发生率(5.4%)及糖尿病前期发生率(15.4%)^[12],提示系统治疗后的乳腺癌患者存在明显的糖代谢紊乱,伴有非常高比例的未知晓的糖尿病和糖尿病前期,糖尿病和糖尿病前期已成为严重影响系统治疗后乳腺癌患者治疗与预后的重大公共卫生问题。这个研究中患者乳腺癌首次确诊时的平均年龄为48岁,与中国和亚洲报道的乳腺癌首次确诊时的平均年龄相接近^[23],说明此研究的结果具有一定的代表性。

编者等^[24]对重庆医科大学附属第一医院3381例原发性首次确诊乳腺癌进行回顾性研究发现,首次确诊的乳腺癌患者中DM的发生率为4.9%(164例),严格来说,此部分DM患者多为已知晓DM(即显性DM),因为乳腺癌患者中未常规做OGTT筛查,故漏诊了大量的未知晓DM。2008年我国20岁以上正常女性DM的总发生率为8.7%,其中已知晓DM3.5%、未知晓DM5.2%^[12]。乳腺癌患者中DM的已知晓率(4.9%)明显高于我国正常女性人群的DM已知晓率(3.5%),并且乳腺癌患者还有非常高比例的糖耐量异常和餐后高血糖。编者等前期应用OGTT筛查发现,系统治疗后乳腺癌患者DM总发生率为21.8%、DM前期43.7%,其中DM知晓率仅为20%,DM未知晓率高达80%^[4],从而推测首次确诊的乳腺癌患者中DM的总发生率应远高于正常女性人群,可能为24.5%(4.9%/20%=24.5%)左右甚至更高^[24]。进而编者等对79例原发性首次确诊乳腺癌患者中无DM史的患者应用OGTT检测筛查糖耐量异常情况,发现原发性首次确诊乳腺癌中DM的总发生率为25.3%(其中已知晓DM5.1%、未知晓DM20.2%),与上述的推测相近;同时发现原发性首次确诊乳腺癌患者中糖尿病前期50.6%,糖耐量正常者仅为24.1%^[25]。

编者等进一步应用OGTT对化疗期间(第5或第6疗程化疗前)96例乳腺癌患者中无糖尿病病史的患者检测筛查了糖耐量异常情况,同样发现了上述



乳腺癌患者中具有非常高比例的糖尿病和糖尿病前期,而且其中绝大多数的糖尿病和糖尿病前期也是不被知晓的。同时还发现:乳腺癌患者化疗期间糖尿病的总发生率(33.3%)虽高于首次确诊时的糖尿病的总发生率(25.3%),但无统计学差异($P > 0.05$);然而化疗期间糖尿病前期比例(28.1%)较首次确诊时(50.6%)明显减少,正常糖耐量者(38.5%)较首次确诊时(24.1%)明显增加,且二者均具有统计学意义($P < 0.05$)^[25]。这一现象将使我们重新思考传统上对乳腺癌化疗(尤其是含地塞米松方案者)会明显诱发糖尿病的认识:乳腺癌化疗增加或诱发了糖尿病的发生风险,可能本实验样本量有限,尚不能得出统计学差异;但化疗后明显降低了乳腺癌患者中糖尿病前期的比例,并明显增加了糖耐量正常者的比例,且具有统计学差异。说明化疗期间虽诱发了一些糖尿病,但更明显地增加了糖耐量正常的比例。编者推测:化疗以及手术后使肿瘤致糖尿病的因素解除,有可能使处于糖尿病前期或可逆的糖尿病早期患者转变为糖耐量正常患者。如果化疗期间注意到化疗诱发糖尿病因素的防治,将可能使糖耐量正常者的比例进一步增加。当然这一现象是否能准确反映乳腺癌患者首次确诊时、化疗期间的糖耐量状况,尚需大样本量的研究论证^[25]。这为临床肿瘤医师提出了很多重要的思考:①目前临床上绝大多数乳腺癌伴DM患者,因DM不被知晓而致围手术期未预防性使用抗生素、未进行血糖的密切监测、输注糖水时漏加胰岛素拮抗;②乳腺癌患者伴有非常高比例的未知晓DM和DM前期,因不被知晓而导致围手术期输注糖水时没有加用胰岛素拮抗,对这些患者围手术期是否预防性使用抗生素还有待探讨;③乳腺癌糖尿病患者应在空腹及餐后血糖有效控制下进行化疗^[25~27],但乳腺癌患者中绝大多数的DM和DM前期不被知晓,而致大量患者化疗期间没有严密监测空腹尤其是餐后血糖,在输注糖水时更没有加用胰岛素拮抗;④通过OGTT检测筛查可以发现乳腺癌化疗后诱发的糖尿病尤其是餐后高血糖为主的糖尿病和糖尿病前期患者,也可能发现化疗后由糖尿病或糖尿病前期转为糖耐量正常的患者;⑤系统治疗后的乳腺癌患者存在明显的糖代谢紊乱,伴有非常高比例的未知晓的DM和DM前期,但未定期监测空腹及餐后血糖并应用OGTT检测筛查。

乳腺癌合并糖尿病患者死亡率增高,预后恶化。即使糖尿病前期也是可进展为糖尿病和引起心脑血管疾病的重要危险因素^[28,29],并且也是乳腺癌等恶性肿瘤独立的预后危险因素。大量临床研究显示对糖尿病前期人群进行积极的饮食和锻炼干预将明显降低演变成糖尿病的风险^[30,31]。因而编者建议,有必要在乳腺癌患者首次确诊、化疗期间及系统治疗后,对无糖尿病的乳腺癌患者,除定期空腹血糖检测和糖化血红蛋白等检测筛查外,还应定期常规应用OGTT和胰岛素释放试验(insulin releasing test, IRT)检测筛查未知晓糖尿病和糖尿病前期并评估胰岛功能,以有利于乳腺癌患者的全面治疗和改善预后^[4,24,25]。

目前,糖尿病正越来越广泛地在全世界范围内流行,而癌症作为一种严重影响人类健康的疾病,发病率也在逐年增高。糖尿病通过高胰岛素血症、胰岛素样生长因子(IGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、肥胖等普遍性机制以及一些器官特异性机制与乳腺癌等恶性肿瘤发生关联;不同的降糖药通过各自的作用机制对肿瘤的发生、发展产生不同的影响;乳腺癌癌细胞自身的特点和相关细胞因子对胰岛功能及糖代谢紊乱产生明显的影响;而某些新兴抗癌药物也因作用于糖代谢通路而干扰了血糖及胰岛素水平。但迄今为止,仍未完全明确糖尿病能增加乳腺癌等恶性肿瘤的发生率的具体机制以及乳腺癌等恶性肿瘤首次确诊、治疗及随访期间糖尿病高发生率的机制,对这些问题的进一步研究有助于乳腺癌等恶性肿瘤的防治。目前虽有不少探讨糖尿病易致乳腺癌的文献,但有关乳腺癌等恶性肿瘤中高发糖尿病及其防治的研究报道较少,更无有关乳腺癌等恶性肿瘤糖尿病学的专著。因而编者在多年来研究乳腺癌糖尿病学和内分泌学的基础上,总结国内外有关糖尿病和乳腺癌相互关系的大量文献,提出了恶性肿瘤糖尿病学(oncodiabetology)和乳腺肿瘤糖尿病学(breast oncodiabetology)的概念(其相关机制见图1-1),并完成了国内外首部有关乳腺癌和糖尿病相互关系的专著——《乳腺肿瘤糖尿病学》(BREAST ONCODIABETOLOGY)。希望此概念的提出以及此书对乳腺癌和糖尿病学相互关系的探讨,会引起肿瘤科医师、外科医师、乳腺科医师、糖尿病专科医师、内分泌内科医师及医学研究生们对乳腺癌等恶性肿瘤糖尿病学的重视,进一



步深入研究恶性肿瘤和糖尿病的相互关系和相互作用机制,以有利于乳腺癌等恶性肿瘤患者的治疗和改善预后。

表 1-1 1979 年、1996 年与 2008 年我国不同年龄组糖尿病患病情况

年龄组 (岁)	1979 年		1996 年		2008 年(总人数:46 239 人)	
	调查人数(人)	患病率(%)	调查人数(人)	患病率(%)	男患病率(%)	女患病率(%)
20~29	51 946	0.05	9 440	0.56	2.6	2.2
30~39	38 617	0.17	12 259	1.36	5.2	3.0
40~49	37 497	1.69	9 561	3.02	11.1	7.3
50~59	19 886	3.13	6 139	7.04	15.5	13.1
≥60	8 173	4.27	5 352	11.34	>18.1	>20.3
合计(平均)	156 119	1.86	42 751	4.66	10.6	8.8

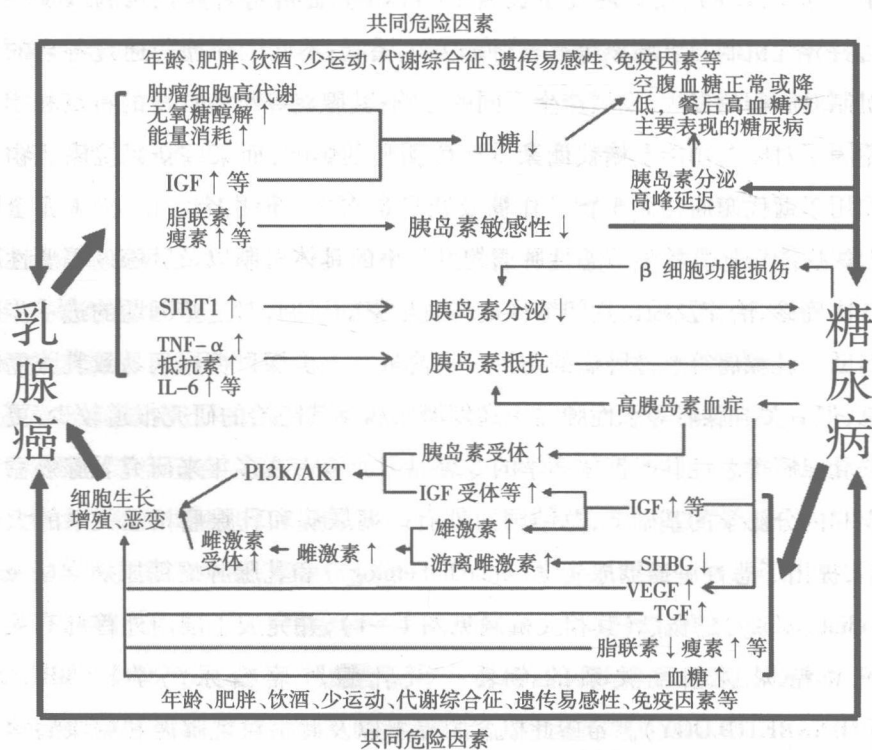


图 1-1 乳腺癌和糖尿病相互影响的潜在生物学机制

(孔令泉 刘胜春 厉红元 吴凯南)