

## 高胰岛素血症与结直肠腺瘤的相关性及其可能机制\*

周素雅<sup>1</sup> 郭鹤鸣<sup>2</sup> 沈颖筱<sup>1</sup> 周菲菲<sup>3</sup> 余强<sup>1#</sup>

南京医科大学附属苏州医院消化内科<sup>1</sup>(215002) 苏州大学附属第二医院内分泌科<sup>2</sup>(215004)

苏州市吴中城区南街道社区卫生服务中心消化内科<sup>3</sup>(215168)

**摘要** 胰岛素抵抗作为代谢综合征的重要组成部分之一,与多种疾病的发生、发展相关。机体发生胰岛素抵抗时,为维持血糖稳态,会代偿性地增加胰岛素分泌,导致代偿性高胰岛素血症。近年研究发现,高胰岛素血症与结直肠腺瘤发生率升高之间存在显著相关性,是结直肠腺瘤的独立危险因素之一,两者可能存在共同的发病机制。本文就高胰岛素血症与结直肠腺瘤的相关性、以及两者可能的共同发病机制作一综述,提出该领域的未解科学问题并作出推测,展望预防高胰岛素血症对降低结直肠腺瘤发生风险的作用。

**关键词** 高胰岛素血症; 胰岛素抵抗; 结直肠腺瘤; 结直肠肿瘤

**Correlation and Possible Mechanisms Between Hyperinsulinemia and Colorectal Adenoma** ZHOU Suyu<sup>1</sup>, GUO Heming<sup>2</sup>, SHEN Yingxiao<sup>1</sup>, ZHOU Feifei<sup>3</sup>, YU Qiang<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Gastroenterology, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu Province (215002); <sup>2</sup>Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province (215004); <sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Wuzhong District Chengnan Street Community Health Service Center, Suzhou, Jiangsu Province (215168)

**Correspondence to:** YU Qiang, Email: 18912602331@163.com

**Abstract** Insulin resistance, as a key component of metabolic syndrome, is associated with the occurrence and progression of various diseases. Under insulin-resistant conditions, the body compensatorily increases insulin secretion to maintain blood glucose homeostasis, leading to compensatory hyperinsulinemia. Recent studies have demonstrated that hyperinsulinemia is significantly correlated with an increased incidence of colorectal adenoma and serves as one of its independent risk factors, suggesting that the two conditions may share common pathogenic mechanisms. This article reviewed the association between hyperinsulinemia and colorectal adenoma, as well as their potential common pathogenic mechanisms. Furthermore, unresolved scientific questions in this field were proposed and postulated, and the potential role of preventing hyperinsulinemia in reducing the risk of colorectal adenoma was explored prospectively.

**Key words** Hyperinsulinemia; Insulin Resistance; Colorectal Adenomas; Colorectal Neoplasms

结直肠息肉是指从结直肠黏膜表面向肠腔突出的隆起性病变<sup>[1]</sup>。世界卫生组织(WHO)将其分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉(如炎症性息肉、增生性息肉等)两类。腺瘤性息肉被认为是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)最主要的癌前病变,约80%的散发性CRC起源于结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)<sup>[2]</sup>。组织学上,CRA可分为管状腺瘤、管状绒毛状腺瘤和绒毛状腺瘤,其中含绒毛结构者的恶变风险更高<sup>[1,3]</sup>,应予以特别关注。CRC的发生遵循多种途径,“腺瘤-癌序列”是重要机制之一<sup>[4]</sup>,即CRA可进展为恶性肿瘤。我国结直肠息肉发病率呈上升趋势,CRC患者数量持续增加。据统计,2020年全球新发CRC病例数约188万,使CRC在全球癌症发生率排名中跃至第五位<sup>[5]</sup>,构成重大的全球公共卫

生负担。

近年来,随着经济的发展和人民生活水平的提高,居民的饮食结构和生活行为方式正发生明显变化。人们对于高糖高脂食物的摄入逐渐增加,加之久坐不动、运动减少的行为习惯,导致我国居民的代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)患病率不断增长<sup>[6]</sup>。胰岛素抵抗(insulin resistance)作为MetS的重要组成部分,是多种疾病发生、发展的重要危险因素。胰岛素抵抗的发生常伴随胰岛素受体表达异常、胰岛素-受体结合障碍或下游信号通路受损<sup>[7]</sup>,导致肌肉、脂肪、肝脏等靶组织对胰岛素的敏感性降低,葡萄糖摄取和利用受阻,难以维持正常血糖水平。为维持体内血糖稳定,健康的胰腺β细胞代偿性增加胰岛素分泌,导致代偿性高胰岛素血症(hyperinsulinemia)<sup>[8]</sup>。多项研究指出,高胰岛素血症与肥胖(尤其是内脏肥胖)、MetS、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)前期状态等密切相关<sup>[9-10]</sup>,已成为影响全球人

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.08.008

\*基金项目:2023年度吴中区科技计划项目(WZYW2023019)

#本文通信作者,Email: 18912602331@163.com

民健康的日益普遍的问题。

根据来源,高胰岛素血症可分为内源性和外源性两类。内源性高胰岛素血症源于机体自身胰岛素分泌过多<sup>[11]</sup>;外源性高胰岛素血症则常见于长期接受胰岛素治疗的糖尿病患者,由治疗性注射引起<sup>[12]</sup>。其机制可能涉及外源性胰岛素诱导胰岛素抗体生成,改变胰岛素的药代动力学和生物利用度<sup>[13]</sup>,促使血清游离胰岛素与抗体结合形成复合物,导致可检出的总胰岛素水平升高,表现为与血糖水平不匹配的高胰岛素状态<sup>[12]</sup>。本文就高胰岛素血症与CRA的相关性作一综述。

### 一、高胰岛素血症与CRA发生率升高

研究表明,CRA可通过腺瘤-癌序列发展为结肠恶性肿瘤,而癌变过程一般需要10~15年<sup>[14]</sup>。因此,针对高风险人群定期进行结肠镜检查,有助于早期发现结肠腺瘤性息肉并及时行内镜下切除,防止其向恶性肿瘤转变<sup>[15]</sup>。

一项针对2865例首次接受结肠镜筛查的平均风险人群的回顾性研究<sup>[16]</sup>显示,T2DM患者的腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)高达41.9%,显著高于非T2DM患者的26.9%。两组患者在病变部位、组织学类型上无明显差异。在校正多个混杂变量后,证实T2DM与进展期腺瘤检出率(advanced adenoma detection rate, AADR)无显著相关性,提示T2DM可能会提高ADR。早在2014年,Onitilo等<sup>[17]</sup>的研究就提出,T2DM引起结肠癌风险增加可能并非由血糖控制不佳导致,反而与高胰岛素血症的关联更大。该学者的关于增加患者体内胰岛素含量的药物会增加肿瘤风险的研究<sup>[18]</sup>亦可佐证上述观点。尽管这些研究更侧重于高胰岛素血症与CRC的关系,但结合Ottaviano等<sup>[16]</sup>的研究,可从侧面印证高胰岛素血症会增加CRA这一癌前病变的发生率,甚至可能加速其恶性进展。

高胰岛素血症已被认为是CRA的独立危险因素。2022年一项回顾性研究<sup>[19]</sup>通过多因素Logistic回归分析发现,校正年龄、性别、血脂异常等因素后,高胰岛素血症与腺瘤性息肉风险显著相关( $OR=1.312$ )。当胰岛素水平 $\geq 7.36 \mu IU/mL$ 时,腺瘤风险增加31.2%。值得注意的是,治疗性胰岛素使用对CRA的影响进一步证实了此关联。刘正娟等<sup>[20]</sup>的研究在构建T2DM患者CRA风险预测模型时发现,接受胰岛素治疗的T2DM患者发生腺瘤性息肉的风险增加89.8%。这一结果与既往研究<sup>[21]</sup>结果一致,表明外源性高胰岛素血症同样可显著驱动腺瘤的发生( $P<0.05$ ),证实高胰岛素血症是CRA的独立危险因素。

综上所述,高胰岛素血症不仅是CRA高检出率的生物学标志物,更是独立且可干预的危险因素。深入了解胰岛素信号在腺瘤性息肉发生中的作用机制,将为代谢相关性结肠肿瘤的精准预防开辟新路径。

多项临床研究证实,CRA患者中高胰岛素血症发生率

显著高于健康人群。韩国一项纳入9625例接受结肠镜筛查人群的研究<sup>[22]</sup>显示,与对照组相比,CRA患者空腹血清胰岛素水平和稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)均显著增高,且胰岛素水平与腺瘤风险呈剂量依赖性关联:最高四分位数组( $>7.6 \mu IU/mL$ )的腺瘤风险较最低组( $<3.6 \mu IU/mL$ )增加42%( $OR=1.42$ ),该关联在校正年龄、性别等混杂因素后仍然存在。HOMA-IR是一种在空腹状态下间接检测个体胰岛素敏感性的方法,仅用空腹血糖和空腹胰岛素值即可间接评估机体胰岛素抵抗程度。HOMA-IR的优点是操作简便、价格低廉、对患者几乎无损伤,因此可用于大规模流行病学调查<sup>[23]</sup>。此外,Shin等<sup>[19]</sup>对3277名接受结肠镜检查的人群进行回顾性分析,发现非腺瘤性息肉组和腺瘤性息肉组的胰岛素浓度显著高于正常对照组( $P$ 均 $<0.001$ ),与上述研究结果相符。

即使在肢端肥大症等特殊人群中,CRA与高胰岛素血症的关联同样显著。2023年的一项meta分析显示,合并结肠息肉的肢端肥大症患者空腹胰岛素水平显著高于无息肉组( $SMD=0.95$ , 95%  $CI$ : 0.11~1.80,  $P<0.05$ ),且腺瘤患者的HOMA-IR同步升高,进一步支持高胰岛素血症是CRA的危险因素<sup>[24]</sup>。

综合现有证据,高胰岛素血症与CRA之间存在显著相关性和相互作用,提示两者可能存在共同的发病机制。

### 二、高胰岛素血症与CRA发生的可能机制

1. 肠道局部炎症和全身性代谢影响:胰岛素除了是体内唯一的降糖激素,还可通过调节炎症介质和直接作用于免疫细胞发挥抗炎作用<sup>[25]</sup>。然而,高胰岛素血症作为胰岛素抵抗的代偿性表现,与机体的慢性低度炎症状态密切相关,甚至形成双向恶性循环。

有实验数据表明,在高胰岛素血症阶段脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等内毒素的释放即开始增加,且随着糖尿病病程进展,LPS水平升高越来越明显<sup>[26]</sup>。过量的LPS可激活肠道固有层Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4),启动核因子- $\kappa B$ (nuclear factor- $\kappa B$ , NF- $\kappa B$ )炎症通路,激活下游转录因子激活蛋白(activator protein, AP)-1,并导致干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)磷酸化。这些转录因子可与DNA结合,促进1型干扰素的表达,同时启动肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6等促炎因子的表达,导致肠道局部出现慢性低度炎症反应,并进一步加剧胰岛素抵抗。局部炎症反应会损伤肠上皮细胞紧密连接蛋白,增加肠黏膜通透性,使致病菌及其代谢产物易位至肠黏膜下层,招募巨噬细胞和中性粒细胞浸润。此时,机体内环境中过量的胰岛素通过激活巨噬细胞胰岛素受体,促进巨噬细胞向促炎M1型极化,再次增加TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8等炎症因子的分泌。同时,高胰岛素血症还会降低调节性T细胞的IL-10分泌,削弱机体的抗

炎调节能力,加重全身炎症反应<sup>[27]</sup>。

上述炎症因子可刺激细胞生长。例如,NF- $\kappa$ B 可通过信号转导通路引起 DNA 损伤,阻碍正常复制和修复,诱导腺瘤生长甚至恶变<sup>[28]</sup>。长期慢性炎症所创造的微环境为腺瘤发生提供了条件,而抑制炎症反应则可能抑制腺瘤的发生。Hoang 等<sup>[29]</sup>关于非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)预防 CRA 复发的 meta 分析提示,口服低剂量 NSAIDs 可能通过抑制炎症反应降低 CRA 复发风险。此外,转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$  也参与高胰岛素血症引发的慢性炎症反应并促进腺瘤进展。Surakhy 等<sup>[30]</sup>的结果研究表明,TGF- $\beta$ 1 在 CRA 发展中具有双重作用:当下游信号分子 Smad4 完整时,TGF- $\beta$ 1 通过磷酸化 Smad2/3 抑制腺瘤生长;而当 Smad4 缺失时,TGF- $\beta$ 1 通过持续激活 R-Smad(如磷酸化 Smad2/3 核定位)驱动促癌表型,促进腺瘤发展。

2. 肠道激素分泌紊乱:高胰岛素血症还可直接干扰肠道激素的分泌和功能。生理状态下,餐后肠道分泌的胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP-1)可促进胰岛素释放,而长期高胰岛素血症状态会通过负反馈抑制肠道细胞分泌 GLP-1,同时促进  $\alpha$  细胞胰高血糖素释放,形成恶性循环。临床研究<sup>[31]</sup>显示,T2DM 患者的肠促胰岛素作用显著减弱,与健康人群相比,餐后 GLP-1 分泌反应明显降低。这种肠促胰岛素系统的功能失衡可进一步加剧胰岛素抵抗和血糖代谢紊乱。Wang 等<sup>[32]</sup>的动物实验证实,GLP-1 通过结合肠上皮细胞表面受体,激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)/低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )通路,进而增强紧密连接蛋白表达,减少肠黏膜通透性。给予 GLP-1 可通过减少结肠炎小鼠模型中促炎因子 IL-1 $\beta$  表达、增加杯状细胞数量、保留肠上皮结构和扩大肠隐窝来减轻炎症和结肠损伤<sup>[33-35]</sup>,进一步证实了 GLP-1 对肠道的保护作用。高胰岛素血症对 GLP-1 的抑制,会削弱其对结肠细胞的保护作用,形成促进 CRA 发生的肠道微环境。

3. 肠道菌群-代谢轴失调:除了干扰肠道激素的分泌,高胰岛素血症还通过多重途径影响肠道微环境,其中肠道菌群与胆汁酸代谢轴的失调是核心机制之一。在胰岛素抵抗状态下,条件致病菌(如厚壁菌门)丰度升高,具有胰岛素增敏作用的保护菌丰度减少,导致肠道屏障功能削弱。相关菌群上调碳水化合物代谢通路和糖苷水解酶活性,促进宿主能量吸收;而其对脂质代谢和次级胆汁酸合成通路的抑制,则可能加剧脂毒性和氧化应激。在动物模型中,将胰岛素抵抗小鼠的肠道菌群移植至健康小鼠体内后,可诱导健康小鼠出现糖耐量异常,证实肠道菌群紊乱是胰岛素抵抗的效应器和放大器<sup>[36-37]</sup>。

研究表明,高胰岛素血症诱导肠道菌群结构改变还表现

为产丁酸菌(如双歧杆菌属)减少,而具核梭杆菌、拟杆菌属等致病菌丰度增加<sup>[38]</sup>。肠道菌群失调导致初级胆汁酸向次级胆汁酸[包括脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)]的转化增强,后者通过激活法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5(G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5)双重通路刺激胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)分泌,促进肠道细胞增殖,发挥促生长作用<sup>[39]</sup>。在肠息肉患者粪便中发现次级胆汁酸水平升高<sup>[40]</sup>,与上述推断相符合。此外,次级胆汁酸通过激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路,促进结肠上皮细胞异常增殖并抑制凋亡<sup>[41]</sup>。给予 APC<sup>min/+</sup>小鼠长期喂养 DCA 后发现,其肠道肿瘤多样性增加,腺瘤-癌变速度加快<sup>[42]</sup>,进一步证实肠道菌群-胆汁酸轴在腺瘤恶变过程中的作用。

此外,临床研究发现,胰岛素抵抗导致的代偿性高胰岛素血症患者肠道中产丁酸盐的毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)丰度降低<sup>[43]</sup>,双歧杆菌等有益菌丰度显著减少<sup>[44]</sup>。丁酸盐通过上调紧密连接蛋白和黏蛋白表达,强化肠上皮屏障功能,减少有害物质入血<sup>[45]</sup>,维持微环境稳定。动物模型中,丁酸盐还能促进结肠中具有抗炎功能的调节性 T 细胞分化,减轻肠道炎症<sup>[46-47]</sup>。Schlörmann 等<sup>[48]</sup>的研究还发现,丁酸盐可抑制负责细胞增殖的 miR-106b 基因(该基因在 CRC 细胞中过表达)表达,提示其具有抑制 CRA 癌变的潜力。高胰岛素血症通过影响肠道菌群导致丁酸盐缺乏,必然破坏肠道稳态,促进结肠肿瘤性病变的发生。

高胰岛素血症对 CRA 的影响不仅体现在肠道菌群生成的丁酸盐等保护因子减少,还体现在相关细菌产生的基因毒性代谢物增多。保护因子的减少和损伤因子的增加共同促进 CRA 的发生。有研究指出,产丁酸盐菌减少导致肠上皮细胞能量供应不足,同时致病菌产生的精胺(agmatine)通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进肠道细胞异常增殖<sup>[49]</sup>。另有研究<sup>[50]</sup>发现,高脂饮食诱导的胰岛素抵抗状态下,革兰阳性菌(如短乳杆菌)产生的酪胺增加,增加的酪胺通过激活肠细胞酪胺受体 TyrR1,增强 G 蛋白  $\alpha$ q 亚基(G protein  $\alpha$ q subunit, G $\alpha$ q)/磷脂酶 C $\beta$ (phospholipase C  $\beta$ , PLC $\beta$ )/三磷酸肌醇受体(inositol trisphosphate receptor, IP $_3$ R)信号级联,使胞质 Ca<sup>2+</sup>浓度升高。持续钙信号激活 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)转录因子,抑制 Magro 基因(脂质消化的关键酶)表达,导致脂质在肠上皮异常堆积,形成促癌微环境。

4. 肿瘤衍生因子的直接作用:胰岛素抵抗导致的代偿性高胰岛素血症可抑制胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)的产生,从而提高 IGF-1 水平和生物利用度<sup>[51]</sup>。胰岛素和 IGF-1 通过激活下游信号分子,异常活化 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

(mammalian target of rapamycin, mTOR)和丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路,直接刺激结肠上皮细胞增殖并抑制凋亡,加速腺瘤形成<sup>[52-53]</sup>。这与王昊等<sup>[54]</sup>在CRA患者中发现IGF-1水平升高的结果相符。由于正常和癌变结肠上皮细胞均表达胰岛素受体和IGF-1受体,患者体内高水平胰岛素和过量IGF-1可作用于腺瘤-癌全过程,加速其进展。此外,肿瘤抑制因子LKB1可通过激活AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)抑制细胞增殖分化,而高胰岛素血症患者过量的IGF-1可通过删除LKB1促进CRA形成<sup>[55]</sup>。抗糖尿病药物二甲双胍通过AMPK依赖途径抑制mTOR信号,可使CRC风险降低30%~50%,间接证实胰岛素通路在腺瘤恶变中的作用<sup>[56]</sup>。

IGF-2也是一种调节生长的关键蛋白,其异常表达受表观遗传的调控。在腺瘤组织中,IGF-2基因印记丢失(loss of imprinting, LOI)发生率高达68.8%(正常黏膜仅16.7%),导致IGF-2蛋白过度表达<sup>[57]</sup>。推测其机制为IGF-2通过结合IGF-1受体和胰岛素受体A亚型,激活PI3K/AKT和MAPK信号通路,促进细胞增殖和存活,从而参与CRA的发生、发展<sup>[58]</sup>。

上述高胰岛素血症与CRA复杂的相互作用机制见表1。

### 三、总结与展望

本文讨论了高胰岛素血症与CRA发生、发展的紧密联系,以及肠道局部炎症、肠道激素分泌紊乱、肠道菌群-代谢轴失调和肿瘤衍生因子在疾病发生过程中所扮演的角色。机体过量的胰岛素导致肠道菌群结构发生改变,使TNF- $\alpha$ 、IL-6等促炎因子分泌增加,促进肠道局部炎症的发生;GLP-1等肠道激素分泌减少,为肠道黏膜屏障破坏、炎症的全身代谢性影响创造条件;相关肠道菌群的代谢产物(如次级胆汁酸、丁酸盐等)分泌异常提供了促瘤微环境;IGF-1等肿瘤衍生因子则直接作用于PI3K/AKT/mTOR和MAPK/ERK等信号通路,刺激结肠上皮细胞增殖,加速腺瘤的形成甚至恶变。

尽管已有研究表明高胰岛素血症与CRA具有相关性,

但多数研究基于T2DM和胰岛素抵抗,因此仍需更多确切证据证实两者之间的关系,解决这一领域中仍存在的诸多未解科学问题。2020年一项回顾性研究<sup>[16]</sup>发现T2DM患者ADR增高,但左半结肠、右半结肠或双侧腺瘤分布的比例无明显差异( $P>0.05$ ),提示高胰岛素血症可能广泛促进全结肠腺瘤形成。这与既往研究<sup>[59]</sup>结论相符。然而,2024年Lam等<sup>[60]</sup>的前瞻性队列研究表明,长期使用外源性胰岛素( $>365$  d)与右半结肠高级别腺瘤风险呈显著正相关(校正 $HR=5.48$ , 95% $CI: 2.90\sim 10.35$ ),高于整体高级别腺瘤风险(校正 $HR=4.84$ ),提示高胰岛素血症或许与右半结肠腺瘤发生的关系更为密切。迄今为止,关于高胰岛素信号与CRA发生部位差异的具体关联尚无定论。同时,有学者对CRC的空间异质性进行了研究,发现左半结肠与右半结肠肿瘤在基因组特征和信号通路激活模式上存在显著差异<sup>[61]</sup>,这些差异可能源于胚胎起源的不同<sup>[62]</sup>,也可能与Wnt/ $\beta$ -catenin等信号通路在不同部位的活性差异<sup>[63]</sup>有关,但这一推测是否可靠仍需更多的研究结果来验证。未来或许需利用类器官模型结合空间转录组技术,深入解析区位特异性致瘤机制。

另一个重要问题是儿童期高胰岛素暴露是否会导致早发型腺瘤。现有研究多侧重于成人高胰岛素血症与CRA的关系,缺乏儿童期高胰岛素暴露的直接证据。根据高胰岛素血症发病的原因,可将其分为先天性和获得性高胰岛素血症。先天性高胰岛素血症主要由基因突变导致,常表现为新生儿顽固性低血糖以及与患儿低血糖水平不相称的高胰岛素水平暴露<sup>[13]</sup>。一项前瞻性队列研究<sup>[64]</sup>显示,童年期高体脂可显著增加女性腺瘤风险(最高体型图组的 $OR=1.18$ ),提示代谢紊乱存在记忆效应,再加上肥胖患者多伴发高胰岛素血症,或许可以推测过早暴露于高胰岛素环境容易诱发早发型腺瘤,但仍需要更多研究证据支持。未来需建立前瞻性出生队列研究,从儿童期开始定期监测空腹胰岛素、HOMA-IR,并于青春期后行结肠镜随访,以明确早期胰岛素暴露与腺瘤发生的剂量-效应关系。

CRA可通过“腺瘤-癌序列”转变为CRC,一旦恶变将严

表1 高胰岛素血症与CRA发生的核心机制

| 作用机制     | 具体通路   | 关键因子             | 生物学效应   | 相关文献  |
|----------|--|------------------|---|---|
| 肠道炎症     | TLR4/NF- $\kappa$ B  | LPS, TLR4, AP-1  | 转录因子结合DNA,促进TNF- $\alpha$ 等促炎因子表达,使肠道局部出现慢性低度炎症 | Aceto等 <sup>[28]</sup>                        |
| 肠道激素分泌紊乱 | PI3K/AKT/HIF-1 $\alpha$                                      | GLP-1            | GLP-1分泌受抑制,对肠道的保护作用减弱                           | Morrow等 <sup>[33]</sup>                       |
| 肠道菌群失调   | Wnt/ $\beta$ -catenin<br>G $\alpha$ q/PLC $\beta$ /IP $_3$ R | DCA, TyrR1, CREB | 菌群失调导致次级胆汁酸增多,促进结肠上皮细胞异常增殖;增加的酪胺促进脂质在肠上皮异常堆积    | Farhana等 <sup>[41]</sup> 、Ma等 <sup>[50]</sup> |
| 肿瘤衍生因子   | PI3K/AKT/mTOR<br>MAPK/ERK                                    | IGF-1            | 胰岛素和IGF-1激活下游信号分子,直接刺激结肠上皮细胞增殖并抑制凋亡,加速腺瘤形成      | Tewari等 <sup>[52]</sup>                       |

注:CRA为结肠腺瘤;TLR4为Toll样受体4;NF- $\kappa$ B为核因子- $\kappa$ B;LPS为脂多糖;AP-1为激活蛋白-1;TNF为肿瘤坏死因子;PI3K/AKT/HIF-1 $\alpha$ 为磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/低氧诱导因子-1 $\alpha$ ;GLP-1为胰高血糖素样肽-1; $\beta$ -catenin为 $\beta$ -连环蛋白;G $\alpha$ q/PLC $\beta$ /IP $_3$ R为G蛋白 $\alpha$ 亚基/磷脂酶C $\beta$ /三磷酸肌醇受体;DCA为脱氧胆酸;CREB为cAMP反应元件结合蛋白;mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;MAPK/ERK为丝裂原激活的蛋白激酶/细胞外信号调节激酶;IGF为胰岛素样生长因子

重影响患者预后,故早期筛查和干预至关重要。由于高胰岛素血症不仅与 CRA 检出率呈正相关,更是 CRA 的独立危险因素之一,因此在高胰岛素血症患者中加强对 CRA 的筛查十分必要,定期结肠镜检查是有效筛查手段。然而,公众抵触、肠道准备不足、操作者水平差异等因素限制了结肠镜的普及和 CRA 检出率的提高。未来需深入研究分子机制,利用单细胞测序揭示腺瘤上皮细胞中对胰岛素有应答的亚群;基于代谢分型开发更精准的个体化预防策略。关于 CRA 的早期干预措施,有研究表明二甲双胍与糖尿病患者的 CRA ( $RR=0.75$ , 95%  $CI$ : 0.65~0.86)、CRC ( $RR=0.73$ , 95%  $CI$ : 0.58~0.90) 发生率均呈负相关<sup>[65]</sup>;同时,该药具有降低 CRA 复发风险的作用 ( $HR=0.76$ , 95%  $CI$ : 0.65~0.89),且随着二甲双胍用药剂量的增加,这种相关性会变得更明显<sup>[66]</sup>。因此减少高糖饮食、辅以适当的药物干预以降低机体高血糖状态,对于减少 CRA 的发生和复发至关重要。此外,夏阳等<sup>[67]</sup>发现高脂饮食组大鼠腺瘤数量显著高于普通饮食组大鼠,提示高脂饮食会促进腺瘤的发生。因此,减少高脂饮食摄入对于 CRA 的预防同样十分必要。

#### 参考文献

- [1] SHUSSMAN N, WEXNER S D. Colorectal polyps and polyposis syndromes[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2014, 2 (1): 1-15.
- [2] CROCKETT S D, NAGTEGAAL I D. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (4): 949-966. e4.
- [3] HE X, HANG D, WU K, et al. Long-term risk of colorectal cancer after removal of conventional adenomas and serrated polyps[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (4): 852-861. e4.
- [4] FEARON E R, VOGELSTEIN B. A genetic model for colorectal tumorigenesis[J]. *Cell*, 1990, 61 (5): 759-767.
- [5] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [6] 陆武韬, 周为文, 李晓鹏. 膳食模式防控代谢综合征的研究进展[J]. *内科*, 2023, 18 (4): 372-376.
- [7] BURILLO J, MARQUÉS P, JIMÉNEZ B, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2021, 10 (5): 1236.
- [8] KAHN S E, HULL R L, UTZSCHNEIDER K M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2006, 444 (7121): 840-846.
- [9] 马逸飞, 于清, 杨乃龙. 胰岛素抵抗是肥胖的罪魁祸首?从 A 型胰岛素抵抗谈 2 型糖尿病患者脂肪堆积[J]. *中国临床保健杂志*, 2024, 27 (5): 594-596.
- [10] GRUNDY S M, CLEEMAN J I, DANIELS S R, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement[J]. *Circulation*, 2005, 112 (17): 2735-2752.
- [11] 徐子迪, 张琳, 曾俏, 等. 先天性高胰岛素血症 18 例临床特征和遗传学分析[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (2): 153-157.
- [12] 王月娇. 外源性胰岛素致异常高胰岛素血症 3 例报告并文献复习[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [13] RADERMECKER R P, RENARD E, SCHEEN A J. Circulating insulin antibodies: influence of continuous subcutaneous or intraperitoneal insulin infusion, and impact on glucose control[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25 (6): 491-501.
- [14] COLUSSI D, BRANDI G, BAZZOLI F, et al. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (8): 16365-16385.
- [15] DOUBENI C A, CORLEY D A, QUINN V P, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study[J]. *Gut*, 2018, 67 (2): 291-298.
- [16] OTTAVIANO L F, LI X, MURRAY M, et al. Type 2 diabetes impacts colorectal adenoma detection in screening colonoscopy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 7793.
- [17] ONITILO A A, STANKOWSKI R V, BERG R L, et al. Type 2 diabetes mellitus, glycemic control, and cancer risk [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2014, 23 (2): 134-140.
- [18] ONITILO A A, ENGEL J M, GLURICH I, et al. Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors[J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23 (7): 991-1008.
- [19] SHIN H S, CHO Y J. Insulin levels are associated with risk of colon adenoma and not nonadenomatous polyps: a retrospective, hospital-based study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101 (34): e30200.
- [20] 刘正娟, 王洁, 丁明欣. 2 型糖尿病患者并发结肠腺瘤性息肉情况列线图预测模型构建[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21 (24): 3611-3615, 3620.

- [21] 余凤娇, 陈倩文. 老年2型糖尿病患者合并结肠腺瘤性息肉的高危因素分析[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34(6): 450-453.
- [22] KIM E H, KIM H K, BAE S J, et al. Fasting serum insulin levels and insulin resistance are associated with colorectal adenoma in Koreans[J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(3): 297-304.
- [23] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(6): 377-385.
- [24] JI X, FU J, LI X, et al. Serum biomarkers of colonic polyps in patients with acromegaly: a meta-analysis and systematic review[J]. Pituitary, 2023, 26(1): 1-8.
- [25] SUN Q, LI J, GAO F. New insights into insulin: the anti-inflammatory effect and its clinical relevance[J]. World J Diabetes, 2014, 5(2): 89-96.
- [26] 杨笑云. 肠道菌群及肠道炎症在OLETF大鼠糖尿病发病中的动态变化[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [27] ZHANG A M Y, WELLBERG E A, KOPP J L, et al. Hyperinsulinemia in obesity, inflammation, and cancer[J]. Diabetes Metab J, 2021, 45(3): 285-311.
- [28] ACETO G M, CATALANO T, CURIA M C. Molecular aspects of colorectal adenomas: the interplay among microenvironment, oxidative stress, and predisposition[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1726309.
- [29] HOANG K D, CHEN J H, HUANG T W, et al. Oral aspirin for preventing colorectal adenoma recurrence: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2024, 19(3): e0279784.
- [30] SURAKHY M, MATHESON J, BARNES D J, et al. Smad4 and TGF $\beta$ 1 dependent gene expression signatures in conditional intestinal adenoma, organoids and colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 16330.
- [31] TOFT-NIELSEN M B, DAMHOLT M B, MADSBAD S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide - 1 in type 2 diabetic patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(8): 3717-3723.
- [32] WANG J X, CHANG S Y, JIN Z Y, et al. *Lactobacillus reuteri* - enriched eicosatrienoic acid regulates glucose homeostasis by promoting GLP - 1 secretion to protect intestinal barrier integrity[J]. J Agric Food Chem, 2025, 73(1): 393-408.
- [33] MORROW N M, HANSON A A, MULVIHILL E E. Distinct identity of GLP - 1R, GLP - 2R, and GIPR expressing cells and signaling circuits within the gastrointestinal tract[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 703966.
- [34] MORROW N M, MORISSETTE A, MULVIHILL E E. Immunomodulation and inflammation: role of GLP-1R and GIPR expressing cells within the gut[J]. Peptides, 2024, 176: 171200.
- [35] ANBAZHAGAN A N, THAQI M, PRIYAMVADA S, et al. GLP-1 nanomedicine alleviates gut inflammation[J]. Nano-medicine, 2017, 13(2): 659-665.
- [36] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. Nature, 2013, 498(7452): 99-103.
- [37] 莫丽敏, 刘成华, 管章春, 等. 新型胰岛素抵抗小鼠模型(eLtaS<sup>trans</sup>)肠道菌群改变及其对糖耐量的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(5): 409-416.
- [38] GURUNG M, LI Z, YOU H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102590.
- [39] DING L, SOUSA K M, JIN L, et al. Vertical sleeve gastrectomy activates GPBAR - 1/TGR5 to sustain weight loss, improve fatty liver, and remit insulin resistance in mice[J]. Hepatology, 2016, 64(3): 760-773.
- [40] KAWANO A, ISHIKAWA H, KAMANO T, et al. Significance of fecal deoxycholic acid concentration for colorectal tumor enlargement[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2010, 11(6): 1541-1546.
- [41] FARHANA L, NANGIA -MAKKER P, ARBIT E, et al. Bile acid: a potential inducer of colon cancer stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1): 181.
- [42] DONG W, LIU L, DOU Y, et al. Deoxycholic acid activates epidermal growth factor receptor and promotes intestinal carcinogenesis by ADAM17 - dependent ligand release[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4263-4273.
- [43] BHUTE S S, SURYAVANSHI M V, JOSHI S M, et al. Gut microbial diversity assessment of Indian type-2-diabetics reveals alterations in Eubacteria, Archaea, and Eukaryotes [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 214.
- [44] 李彩凤. 2型糖尿病胰岛素抵抗患者肠道菌群变化及与炎症因子水平的关系[J]. 现代实用医学, 2021, 33(5): 670-671.
- [45] CANFORA E E, MEEUX R C R, VENEMA K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(5): 261-273.

- [46] MASLOWSKI K M, VIEIRA A T, NG A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemo-attractant receptor GPR43[J]. *Nature*, 2009, 461 (7268): 1282-1286.
- [47] MACIA L, TAN J, VIEIRA A T, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6734.
- [48] SCHLÖRMANN W, NAUMANN S, RENNER C, et al. Influence of miRNA-106b and miRNA-135a on butyrate-regulated expression of p21 and cyclin D2 in human colon adenoma cells[J]. *Genes Nutr*, 2015, 10 (6): 50.
- [49] LU Y, CUI A, ZHANG X. Commensal microbiota-derived metabolite agmatine triggers inflammation to promote colorectal tumorigenesis[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16 (1): 2348441.
- [50] MA P, ZHANG Y, YIN Y, et al. Gut microbiota metabolite tyramine ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance via increased Ca<sup>2+</sup> signaling[J]. *EMBO J*, 2024, 43 (16): 3466-3493.
- [51] SANDHU M S, DUNGER D B, GIOVANNUCCI E L. Insulin, insulin-like growth factor - I (IGF - I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94 (13): 972-980.
- [52] TEWARI D, PATNI P, BISHAYEE A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: a novel therapeutic strategy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 1-17.
- [53] YU G H, LI S F, WEI R, et al. Diabetes and colorectal cancer risk: clinical and therapeutic implications[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 1747326.
- [54] 王昊, 王海鹏, 姚瑶, 等. 结直肠息肉组织中成纤维细胞生长因子 19 和胰岛素样生长因子 1 的表达与结直肠腺瘤性息肉发生的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46 (8): 776-781.
- [55] SAYERS S R, REIMANN F, GRIBBLE F M, et al. Proglucagon promoter Cre-mediated AMPK deletion in mice increases circulating GLP-1 levels and oral glucose tolerance[J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0149549.
- [56] CRECCA E, DI GIUSEPPE G, CAMPLONE C, et al. The multifaceted role of agents counteracting metabolic syndrome: a new hope for gastrointestinal cancer therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2025, 270: 108847.
- [57] 蔡军, 张亚历, 付祥胜, 等. 胰岛素样生长因子 II 基因印记丢失在结直肠腺瘤中的意义[J]. *胃肠病学*, 2009, 14 (3): 141-145.
- [58] KASPRZAK A, ADAMEK A. Insulin-like growth factor 2 (IGF2) signaling in colorectal cancer-from basic research to potential clinical applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (19): 4915.
- [59] RAMPAL S, YANG M H, SUNG J, et al. Association between markers of glucose metabolism and risk of colorectal adenoma[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147 (1): 78-87. e3.
- [60] LAM R, HWANG W T, CHENNAREDDY S, et al. Exogenous insulin therapy is associated with the risk of advanced colorectal adenoma in patients with diabetes mellitus[J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69 (5): 1834-1843.
- [61] YAEGER R, CHATILA W K, LIPSY C M D, et al. Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33 (1): 125-136. e3.
- [62] HUYGHE J R, HARRISON T A, BIEN S A, et al. Genetic architectures of proximal and distal colorectal cancer are partly distinct[J]. *Gut*, 2021, 70 (7): 1325-1334.
- [63] ADAM R S, VAN NEERVEN S M, PLEGUEZUELOS-MANZANO C, et al. Intestinal region-specific Wnt signalling profiles reveal interrelation between cell identity and oncogenic pathway activity in cancer development[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20 (1): 578.
- [64] LO C H, HE X, HANG D, et al. Body fatness over the life course and risk of serrated polyps and conventional adenomas[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147 (7): 1831-1844.
- [65] DENG M, LEI S, HUANG D, et al. Suppressive effects of metformin on colorectal adenoma incidence and malignant progression[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216 (2): 152775.
- [66] MARKS A R, PIETROFESA R A, JENSEN C D, et al. Metformin use and risk of colorectal adenoma after polypectomy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24 (11): 1692-1698.
- [67] 夏阳, 朱庆超, 彭佳远, 等. 高脂饮食对大鼠结肠腺瘤形成的影响[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36 (9): 602-606.

(2025-06-02 收稿; 2025-08-22 修回)

(本文编辑: 袁春英)