

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01249

• 综述 •

K-ras 基因突变在胰腺癌诊断及发病高危因素中的研究现状

朱艳平, 高 军, 李兆申*

第二军医大学长海医院消化内科, 上海 200433

[摘要] 胰腺癌早期症状及诊断缺乏特异性, 治疗效果不佳。手术切除是现阶段唯一能治愈胰腺癌的手段, 但疑诊此病时, 多数已处于进展期, 肿瘤已转移或超出手术切除范围, 所以预防胰腺癌的发生和提高早期诊断率尤为重要。胰腺癌的高危因素包括男性、高龄、长期吸烟、酗酒、饮咖啡、糖尿病、慢性胰腺炎、遗传因素、肥胖、非家族性高血脂、高热量饮食、职业暴露等。多项研究表明胰腺癌的发生与 K-ras 基因突变密切相关, 且在具有高易感性患者中 k-ras 突变率很高。本文就检测 K-ras 突变对胰腺癌的诊断价值、癌前病变中的 K-ras 突变情况及高危因素与 K-ras 突变发生的关系作一综述。

[关键词] K-ras 基因; 突变; 诊断; 胰腺肿瘤; 危险因素

[中图分类号] R 735.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)11-1249-04

K-ras gene mutation in clinical diagnosis and risk factors of pancreatic cancer: a review

ZHU Yan-ping, GAO Jun, LI Zhao-shen*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] The early symptoms and laboratory findings of pancreatic cancer are nonspecific and the outcome of victims are poor. Currently surgical resection is the only means for cure. When pancreatic cancer is clinically suspected, it is usually non-resectable due to metastasis. So prevention and early diagnosis are especially important for pancreatic cancer. The risk factors of pancreatic cancer include male sex, old age, long-term smoking, coffee consumption, alcohol abuse, diabetes, chronic pancreatitis, hereditary factors, obesity, non-familial hypercholesterolemia, high caloric intake, and environmental factors. Many studies have indicated that pancreatic cancer is closely related to K-ras mutations, and patients with high susceptibility have a higher probability of K-ras mutations. This paper reviews the value of K-ras mutation in diagnosis of pancreatic cancer, K-ras mutation in pre-cancerous lesions, and the relation between high-risk factors and K-ras mutations.

[Key words] K-ras gene; mutation; diagnosis; pancreatic neoplasms; risk factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(11):1249-1252]

近年来胰腺癌的发病率有上升趋势, 据世界卫生组织癌症研究中心的最新估计(GLOBOCAN 2008), 全球范围内每年新诊断胰腺癌 27.87 万例, 在常见癌症中排第 13 位。全球每年因胰腺癌死亡者估计可达 26.27 万人, 死亡发病比约 0.94^[1]。因为缺乏早期症状, 也无高特异性的实验室检查, 当患者被疑诊胰腺癌时, 多数已处于进展期, 尽管现在运用多种治疗手段, 病死率仍处于较高的水平。在所有常见的恶性肿瘤中胰腺癌生存率最低, 其平均中位生存期仅 6 个月, 5 年生存率为 3%~5%^[2]。手术切除是现阶段唯一能治愈胰腺癌的手段, 但因为缺乏早期症状, 怀疑胰腺癌时肿瘤已转移或超出手术切除范围, 手术切除率仅 15%~20%^[3]。即使诊断时有条件进行手术切除的患者, 其 5 年生存率也仅为 20%^[3]。所以防治胰腺癌的重点应在预防胰腺癌的发生和提高其早期

诊断率上。

研究表明胰腺癌的发生与 K-ras 基因的突变密切相关^[4], 且在胰腺癌及具有胰腺癌高易感性患者中 K-ras 基因突变率很高^[5], 因此, 越来越多的学者希望通过检测 K-ras 的突变来达到早期诊断胰腺癌的目的。本文综述了检测 K-ras 突变对胰腺癌的诊断价值、癌前病变中的 K-ras 突变情况及胰腺癌高危因素与 K-ras 突变的关系。

1 K-ras 突变与胰腺癌的诊断

ras 基因家族是人类肿瘤中可检测到的癌基因突变中最常见的原癌基因, 由 K-ras、H-ras 和 N-ras 3 个成员组成。Bos^[6]分析了人体肿瘤中 K-ras 基因点突变的发生率, 胰腺癌为 90%, 结肠癌为 50%, 肺癌为 30%, 甲状腺癌为 29%, 膀

[收稿日期] 2012-03-27 **[接受日期]** 2012-06-21

[基金项目] 国家自然科学基金重大国际合作项目(30910103911), 上海市重点科技攻关项目(11441901800). Supported by Major International (Regional) Cooperation Project of National Natural Science Foundation of China (30910103911) and Key Technologies R&D Program of Shanghai, China (11441901800).

[作者简介] 朱艳平, 硕士生. E-mail: zyp20110808@hotmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161355, E-mail: lizhaoshen111@yahoo.com.cn

胰、肝、肾和子宫癌均不高于10%;进一步研究胰胆管系统中K-ras点突变的发生率,其中胰腺癌88%,低位胆管癌47%,壶腹癌19%,高位胆管癌9%^[7]。可见K-ras点突变仅在胰腺癌中发生率最高。K-ras突变在胰腺癌的发生发展中起着重要致癌作用的观点已被广泛接受,其相关致癌作用的机制基本明确。该基因编码的蛋白质为P21蛋白,与细胞的生长、分化密切相关。其本质为一单聚体G蛋白,其激活状态为GTP结合状态,失活状态为GDP结合状态,具有分子开关的作用。突变的K-ras蛋白仅有微弱的GTPase活性,不能迅速分解GTP,因此ras信号转导蛋白“锁定”在GTP结合的激活状态使细胞得到持续生长信号的刺激,在肿瘤的生成、增殖、迁移、扩散以及血管生成中起作用。K-ras基因突变点多集中在第12、13及61密码子,胰腺癌最常见的突变发生在第12密码子。K-ras的突变率与胰腺癌的分期无关,Parker等^[8]检测121例胰腺癌蜡块包埋组织,在I期患者中K-ras突变占72%(18/25),II期患者中占90.5%(19/21),III期患者中占80%(12/15),IV期患者中占75%(45/60)。Parker等^[9]复习了最近发表的30余篇原著性论文,发现这些研究中所用的检测方法多数为定性或半定量,检测K-ras突变诊断胰腺癌的敏感性在0~100%,特异性在58%~100%;若只用K-ras突变诊断胰腺癌,在十二指肠液、胰液、血浆、粪便标本中检测,敏感性均低于70%,在细胞组织学材料中检测的准确度较高,平均灵敏度和特异性分别为76.5%和91.8%。说明在胰腺癌细胞组织学样本中检测K-ras突变具有较高的诊断应用价值。

2 癌前病变中K-ras突变的情况

有学者认为K-ras基因第12密码子点突变除在胰腺外分泌恶性肿瘤中检测到之外,还在胰腺非典型性增生组织及部分胰腺外分泌良性肿瘤组织中检测到^[10]。Pabst等^[11]报道在腺瘤样增生中K-ras突变发生的相对比例最高(53%),其次是36%的乳头状增生和14%的鳞状上皮化生。Yanagisawa等^[12]也发现,3/5例腺瘤和2/3例腺癌得到阳性结果,在同时存在腺瘤的腺癌标本中其突变方式是一样的。值得注意的是有研究表明在胰腺增生上皮中K-ras点突变率可达24%(19/74),显示K-ras点突变不仅出现在胰腺癌中,也可见于胰腺癌形成之前的胰腺增生上皮中^[13]。胰腺良性肿瘤包括浆液性囊腺瘤、黏液性囊腺瘤、导管内乳头状黏液腺瘤(intraductal papillary mucinous neoplasia, IPMN),最常见的为IPMN。Yoshizawa等^[14]报道IPMN中K-ras点突变率随上皮不典型增生的程度而增加,因此可以认为这些病灶可能为癌前期病变,而K-ras点突变是胰腺癌发生的早期事件。Tada等^[15]报道胰腺癌中K-ras基因从GGT(甘氨酸)突变成GAT(天冬氨酸)、GCT(缬氨酸)和CGT(精氨酸),在增生病灶中仅突变成TGT(半胱氨酸)或AGT(丝氨酸),这些发现提示检测K-ras突变的氨基酸序列可提供更为精确的诊断。上述研究提示K-ras基因突变与胰腺癌的癌前病变有着密切的关系,检测K-ras突变尤其是检测突变类型具有胰腺癌早期诊断的应用价值。

3 高危因素与K-ras突变发生的关系

胰腺癌的高病死率,使确定危险因素成为必不可少的初级预防这种致命性疾病的重要手段。胰腺癌的高危因素包括男性、高龄、长期吸烟、酗酒、饮咖啡、糖尿病^[16]、慢性胰腺炎、遗传因素^[17]、肥胖、非家族性高血脂、饮食组成中多脂肪及动物蛋白和少蔬菜及叶酸、职业暴露(例如氯化烃类溶剂和镍)^[18],可能的高危因素是幽门螺杆菌感染和牙周疾病^[19]。本节主要综述上述高危因素与K-ras突变的关系。

3.1 性别和年龄 性别和年龄均与胰腺癌的发病有关,男性胰腺癌的发病率较女性高,但在胰腺癌患者中,K-ras的突变与性别无相关性^[11]。随着年龄的增加,胰腺癌的发生率迅速增加,80%以上的患者在60~80岁发病,平均发病年龄为65岁,中位年龄为72岁,约10%的胰腺癌患者在50岁之前发病,多数有遗传性因素^[20];但在胰腺癌患者中,K-ras的突变与年龄亦无相关性^[11]。

3.2 吸烟 吸烟与肿瘤的发生有着密切的关系。基于世界各地的流行病学研究,吸烟与消化道肿瘤之间的关联证据也越来越多^[21]。胰腺癌患者中有20%~30%有吸烟史^[20],吸烟者胰腺癌的发病率较不吸烟者增加了2倍^[22],且平均发病年龄较不吸烟者年轻了10岁左右。在吸烟者的尸检标本中可以见到胰管细胞增生性改变和核型异常,随着吸烟量的增加,这些改变的范围扩大^[23]。多数胰腺癌见于胰头,是因为吸烟产生的相关烟草致癌物吸收入血后,经肝脏排泄或其代谢活性物质吸收,经胆道排泄,有胆汁反流入胰管,反复刺激胰管上皮,长期作用,致使导管上皮细胞癌变^[20]。Crous-Bou等^[24]在107例胰腺癌患者中研究吸烟和K-ras基因突变的关系,结果发现在吸烟较少的患者中K-ras突变型与野生型相比无差别,按年龄和性别调整后OR为0.54($P=0.613$);在已戒烟者和未戒烟者中K-ras突变分别与从未吸烟者相比差异也无统计学意义。Fryzek等^[25]在245例新发胰腺癌和410例对照病例的研究中发现,吸烟超过22年包和K-ras基因突变之间有弱相关性。Porta等^[26]总结分析认为在胰腺癌患者中,吸烟者K-ras基因突变的发生率从32%到92%不等,在所有的胰腺组织中整体OR为1.37,当排除非胰腺肿瘤后,OR为1.26,认为吸烟史与K-ras基因突变的发生率无关。因此,虽然吸烟已被公认为是胰腺癌的危险因素,K-ras基因在胰腺癌中突变率也很高,但现有的证据表明,在胰腺癌中,烟草致癌物不通过K-ras基因的突变发挥重要作用。没有任何证据显示,吸烟会导致K-ras突变,提示吸烟会增加患胰腺癌的风险可能是通过K-ras基因突变以外的事件起作用。

3.3 饮酒 既往文献报道少量或适度的饮酒和胰腺肿瘤之间没有相关性,但是过量饮酒使胰腺癌的发病风险增加22%^[27]。Crous-Bou等^[28]研究显示中度或重度饮酒者K-ras突变型比野生型更常见,终身饮酒量超过507 499 g,K-ras突变增加3.35倍;饮酒超过40年,K-ras突变增加4.47倍。说明在胰腺癌患者中,长期中、重度饮酒和K-ras基因突变有弱相关。

3.4 喝咖啡 流行病学证据并未显示咖啡摄入增加胰腺癌

的风险^[29],大量饮用咖啡可能有弱相关性^[30]。Porta 等^[31]对 121 例新发胰腺癌患者分析,经常规律饮用咖啡者与不饮用者相比,K-ras 的突变率分别为 82.0% 和 55.6% ($P=0.018$),经年龄、性别、吸烟、饮酒调整后的 OR 为 5.41。提示在胰腺癌患者中,经常规律地饮用咖啡可能诱导 K-ras 突变。

3.5 糖尿病 新发胰腺癌患者中 40% 有糖尿病^[32],糖尿病与胰腺癌相关,但其到底是胰腺癌的危险因素还是结果,目前仍有争论。糖尿病可能是胰腺癌的一个早期症状,胰腺癌患者可于诊断前 2 年内出现糖尿病,在剔除糖尿病病史 2 年的患者后,发现糖尿病患者患胰腺癌的危险是非糖尿病患者的 1.5~2 倍^[33],糖尿病患者中 1 型糖尿病^[34]或糖耐量异常^[35]的患者胰腺癌患病率很高,表明糖尿病是胰腺癌的一个危险因子。越来越多的证据显示,糖代谢异常、较高的胰岛素水平与胰腺癌的危险性呈正相关^[36]。Fryzek 等^[25]通过对 245 例新发胰腺癌和 420 例对照组的比较,发现胰腺癌组入组前有 5 年以上糖尿病的患者 K-ras 突变 $aOR=3.4$,说明糖尿病患者发生胰腺癌与 K-ras 突变有相关性。

3.6 慢性胰腺炎 一些研究表明慢性胰腺炎是胰腺癌发生最大的危险因素^[37]。约 10% 的患者临床上曾诊断有慢性胰腺炎,尸检发现率更高达 50%;由胰腺炎发展成胰腺癌的发生率高达 9.4%~25%^[38]。持续 5 年以上的慢性胰腺炎患者,患胰腺癌的危险增加 14.4 倍^[37],遗传性胰腺炎的终身累积风险高达 40%^[38]。Rivera 等^[39]对 42 例伴有导管增生的慢性胰腺炎患者 K-ras 基因突变进行了研究,结果发现 K-ras 基因 12 和 13 密码子突变发生在增生导管内,而不发生在无导管增生的慢性胰腺炎中。Pabst 等^[11]对 47 例胰腺良恶性病变的胰腺组织标本进行 K-ras 基因突变的检测,结果发生 K-ras 基因突变的 2 例慢性胰腺炎中有 1 例经随访也发生了胰腺癌。上述研究表明慢性胰腺炎发展为胰腺癌与 K-ras 突变有关。

3.7 高热量饮食 过多的热量摄取与胰腺癌发病风险呈正相关^[40]。饮食结构在增加胰腺癌发病风险上也发挥重要的作用。一些研究发现,摄入新鲜水果、蔬菜、纤维素、维生素 C、维生素 E、胡萝卜素、多不饱和脂肪酸、 ω -3 脂肪酸(如鱼油)和叶酸可降低胰腺癌的发病风险,而摄入过量高热量食品、奶制品、蛋类、脂肪、维生素 D、碳水化合物和胆固醇等可增加胰腺癌的发病风险^[41-42]。然而,胰腺癌发生与特定的饮食成分的关系及相关机制尚不清楚。在动物和人类的研究表明,饮食因素通过 K-ras 基因突变来影响胰腺癌的发生发展。Morales 等^[42]针对胰腺癌组织中 K-ras 突变和饮食因素的关系进行的一项前瞻性研究表明,每日食用牛奶或奶制品超过 5 年者的 K-ras 突变比非每日食用者更常见,经过总热量摄入、年龄、性别、吸烟、饮酒、喝咖啡校正后的 OR 为 5.1 ($P=0.04$);维生素 E 摄入量在 K-ras 野生型的患者中比突变型的患者中高,而维生素 D 不通过 K-ras 基因突变的通路参与胰腺癌癌变。该结果支持这样一种假设,即经常食用某些特定的食物可能诱导发生或持续的 K-ras 突变。

4 小结

胰腺癌的发生与 K-ras 基因的突变密切相关,检测 K-ras

突变具有胰腺癌早期诊断的应用价值。但 K-ras 突变与胰腺癌的癌前病变有着密切的关系,K-ras 突变可以在胰腺非典型增生组织和胰腺良性疾病中检测出来,这可能限制了 K-ras 突变检测在诊断胰腺恶性肿瘤中的临床应用,但可以提示发展成胰腺癌的高风险。在胰腺癌的高发因素中,慢性胰腺炎、糖尿病、维生素 E、酗酒、大量摄入高热量食物和奶制品等的作用与 K-ras 途径有关,但高龄、性别、吸烟、摄入维生素 D 等的作用与 K-ras 突变无相关性,可能通过其他分子途径导致胰腺癌的发生和发展。将检测 K-ras 基因突变作为胰腺癌高危人群的筛查方法具有重要的意义。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Ferlay J, Shin H R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-2917.
- [2] Simon B, Printz H. Epidemiological trends in pancreatic neoplasias[J]. *Dig Dis*, 2001, 19: 6-14.
- [3] Wong T, Howes N, Threadgold J, Smart H L, Lombard M G, Gilmore I, et al. Molecular diagnosis of early pancreatic ductal adenocarcinoma in high-risk patients[J]. *Pancreatol*, 2001, 1: 486-509.
- [4] Cowgill S M, Muscarella P. The genetics of pancreatic cancer[J]. *Am J Surg*, 2003, 186: 279-286.
- [5] Maitra A, Kern S E, Hruban R H. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006, 20: 211-226.
- [6] Bos J L. Ras oncogenes in human cancer: a review[J]. *Cancer Res*, 1989, 49: 4682-4689.
- [7] Motojima K, Tsunoda T, Kanematsu T, Nagata Y, Urano T, Shiku H. Distinguishing pancreatic carcinoma from other periampullary carcinomas by analysis of mutations in the Kirstenras oncogene[J]. *Ann Surg*, 1991, 214: 657-662.
- [8] Parker L A, Porta M, Lumbreras B, López T, Guarnier L, Hernández-Aguado I, et al. Clinical validity of detecting K-ras mutations for the diagnosis of exocrine pancreatic cancer: a prospective study in a clinically-relevant spectrum of patients[J]. *Eur J Epidemiol*, 2011, 26: 229-236.
- [9] Parker L A, Lumbreras B, López T, Hernández-Aguado I, Porta M. How useful is it clinically to analyse the K-ras mutational status for the diagnosis of exocrine pancreatic cancer? A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41: 793-805.
- [10] Kratz C P, Niemeier C M, Zenker M. An unexpected new role of mutant Ras: perturbation of human embryonic development[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2007, 85: 227-235.
- [11] Pabst B, Arps S, Binmoeller K, Thul R, Walsemann G, Fenner C, et al. Analysis of K-ras mutations in pancreatic tissue after fine needle aspirates[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(4A): 2481-2483.
- [12] Yanagisawa A, Kato Y, Ohtake K, Kitagawa T, Ohashi K, Hori

- M, et al. c-Ki-ras point mutations in ductectatic-type mucinous cystic neoplasms of the pancreas[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1991, 82:1057-1060.
- [13] Tada M, Ohashi M, Shiratori Y, Okudaira T, Komatsu Y, Kawabe T, et al. Analysis of K-ras gene mutation in hyperplastic duct cells of the pancreas without pancreatic disease[J]. *Gastroenterology*, 1996, 110:227-231.
- [14] Yoshizawa K, Nagai H, Sakurai S, Hironaka M, Morinaga S, Saitoh K, et al. Clonality and K-ras mutation analyses of epithelia in intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor of the pancreas[J]. *Virchows Arch*, 2002, 441:437-443.
- [15] Tada M, Omata M, Ohto M. Ras gene mutations in intraductal papillary neoplasms of the pancreas. Analysis in five cases[J]. *Cancer*, 1991, 67:634-637.
- [16] Cappellani A, Cavallaro A, Di Vita M, Zanghi A, Piccolo G, Lo Menzo E, et al. Diet and pancreatic cancer: many questions with few certainties[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16:192-206.
- [17] Klein A P, Brune K A, Petersen G M, Goggins M, Tersmette A C, Offerhaus G J, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds[J]. *Cancer Res*, 2004, 64:2634-2638.
- [18] Seilkop S K. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. *Occup Environ Med*, 2001, 58:63-64.
- [19] Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels A B. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6:699-708.
- [20] Lowenfels A B, Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2005, 95:649-656.
- [21] Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels A B, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122:155-164.
- [22] Duell E J, Holly E A, Bracci P M, Liu M, Wiencke J K, Kelsey K T. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94:297-306.
- [23] Parks R W, Garden O J. Ensuring early diagnosis in pancreatic cancer[J]. *Practitioner*, 2000, 244:336-338, 340-341, 343.
- [24] Crous-Bou M, Porta M, López T, Jarrod M, Malats N, Alguacil J, et al. Lifetime history of tobacco consumption and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2007, 35:135-141.
- [25] Fryzek J P, Garabrant D H, Schenk M, Kinnard M, Greenson J K, Sarkar F H. The association between selected risk factors for pancreatic cancer and the expression of p53 and K-ras codon 12 mutations[J]. *Int J Gastrointest Cancer*, 2006, 37:139-145.
- [26] Porta M, Crous-Bou M, Wark P A, Vineis P, Real F X, Malats N, et al. Cigarette smoking and K-ras mutations in pancreas, lung and colorectal adenocarcinomas: etiopathogenic similarities, differences and paradoxes[J]. *Mutat Res*, 2009, 682(2-3):83-93.
- [27] Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126:1474-1486.
- [28] Crous-Bou M, Porta M, López T, Jarrod M, Malats N, Morales E, et al. Lifetime history of alcohol consumption and K-ras mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2009, 50:421-430.
- [29] Pandol S, Gukovskaya A, Edderkaoui M, Dawson D, Eibl G, Lugea A. Epidemiology, risk factors, and the promotion of pancreatic cancer: role of the stellate cell[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(Suppl 2):127-134.
- [30] Gold E B. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 1995, 75:819-843.
- [31] Porta M, Malats N, Guarnier L, Carrato A, Rif J, Salas A, et al. Association between coffee drinking and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group[J]. *J Epidemiol Community Health*, 1999, 53:702-709.
- [32] Chari S T, Leibson C L, Rabe K G, Timmons L J, Ransom J, de Andrade M, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134:95-101.
- [33] Li D. Diabetes and pancreatic cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51:64-74.
- [34] Stevens R J, Roddam A W, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96:507-509.
- [35] Gapstur S M, Gann P H, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality[J]. *JAMA*, 2000, 283:2552-2558.
- [36] Stolzenberg-Solomon R Z, Graubard B I, Chari S, Limburg P, Taylor P R, Virtamo J, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers[J]. *JAMA*, 2005, 294:2872-2878.
- [37] Lowenfels A B, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann R W, Lankisch P G, Andersen J R, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328:1433-1437.
- [38] Howes N, Greenhalf W, Neoptolemos J. Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma in hereditary pancreatitis[J]. *Med Clin North Am*, 2000, 84:719-738, xii.
- [39] Rivera J A, Rall C J, Graeme-Cook F, Fernández-del Castillo C, Shu P, Lakey N, et al. Analysis of K-ras oncogene mutations in chronic pancreatitis with ductal hyperplasia[J]. *Surgery*, 1997, 121:42-49.
- [40] Lowenfels A B, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, 34:238-244.
- [41] Stolzenberg-Solomon R Z, Vieth R, Azad A, Pietinen P, Taylor P R, Virtamo J, et al. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers[J]. *Cancer Res*, 2006, 66:10213-10219.
- [42] Morales E, Porta M, Vioque J, López T, Mendez M A, Pumarega J, et al. Food and nutrient intakes and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2007, 61:641-649.