

医工结合研究专题

基于英国生物样本数据库的胰腺癌发病危险因素分析

马冬梅^{1,2}, 韩晓², 凌志², 董小武^{3,4}, 严雪冰²,
陈勇², 路国涛^{3,4}, 殷旭东²

- (1. 大连医科大学 研究生院, 辽宁 大连, 116044; 2. 扬州大学附属医院 肿瘤科, 江苏 扬州, 225000;
3. 扬州大学附属医院 胰腺中心, 江苏 扬州, 225000;
4. 江苏省扬州市胰腺病重点实验室, 江苏 扬州, 225000)

摘要:目的 基于英国生物样本数据库(UKB)的前瞻性队列探讨胰腺癌发病的危险因素。方法 从2006—2010年UKB招募的约50万名参与者中选取研究对象(根据胰腺癌患者的年龄、性别1:10匹配无胰腺癌对照者),采用多因素二元Logistic逐步回归分析法分析胰腺癌发病的危险因素,并评估各危险因素的人群归因危险度。结果 本研究共纳入1538例胰腺癌患者与15380例对照者进行分析。多因素二元Logistic逐步回归分析结果显示,Townsend剥夺指数高($OR=1.020$, 95% $CI: 1.001 \sim 1.040$)、吸烟史($OR=1.182$, 95% $CI: 1.048 \sim 1.333$)、1型糖尿病病史($OR=1.890$, 95% $CI: 1.228 \sim 2.910$)、2型糖尿病病史($OR=2.109$, 95% $CI: 1.794 \sim 2.481$)、急性胰腺炎病史($OR=5.266$, 95% $CI: 3.679 \sim 7.538$)、慢性胰腺炎病史($OR=17.345$, 95% $CI: 8.820 \sim 34.111$)、兼有急性胰腺炎与慢性胰腺炎病史($OR=4.787$, 95% $CI: 1.989 \sim 11.522$)是胰腺癌发病的独立危险因素。经多因素调整后,有吸烟史、1型糖尿病病史、2型糖尿病病史、急性胰腺炎病史、慢性胰腺炎病史和兼有急性胰腺炎与慢性胰腺炎病史的人群归因危险度分别为8.40%、19.86%、12.37%、6.50%、7.30%和7.13%。结论 Townsend剥夺指数高、吸烟史、1型糖尿病和2型糖尿病病史、急性胰腺炎病史、慢性胰腺炎病史是胰腺癌发病的独立危险因素,而有效识别危险因素有利于降低胰腺癌的发病率。

关键词: 胰腺癌; 英国生物样本数据库; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 危险因素; 归因危险度

中图分类号: R 735.9; R 730.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)02-001-06 DOI: 10.7619/jcmp.20223305

Risk factors for pancreatic cancer: a UK Biobank-based matched case-control study

MA Dongmei^{1,2}, HAN Xiao², LING Zhi², DONG Xiaowu^{3,4},
YAN Xuebing², CHEN Yong², LU Guotao^{3,4}, YIN Xudong²

- (1. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116044;
2. Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000;
3. Pancreatic Center, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000;
4. Yangzhou Key the Laboratory of Pancreatic Diseases of Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225000)

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of pancreatic cancer based on the prospective cohort of UK Biobank (UKB). **Methods** The study objects from 500,000 participants were recruited by UKB from 2006 to 2010 (the age and gender of pancreatic cancer patients were matched with controls without pancreatic cancer at a ratio of 1:10), and multivariate binary Logistic regression model was used to analyze the risk factors of pancreatic cancer. The population-attributable risk for each risk factor was estimated. **Results** A total of 1,538 cases of pancreatic cancer were included and were compared with 15,380 controls. Multivariate binary Logistic regression analysis results showed that higher Townsend index ($OR=1.020$, 95% $CI: 1.001$ to 1.040), smoking history ($OR=1.182$, 95% $CI: 1.048$ to 1.333), history of type I diabetes ($OR=1.890$, 95% $CI: 1.228$ to 2.910), type II diabetes ($OR=2.109$, 95% $CI: 1.794$ to 2.481), acute pancreatitis ($OR=5.266$, 95% $CI: 3.679$ to 7.538), chronic pancreatitis ($OR=17.345$, 95% $CI: 8.820$ to 34.111) and a history of acute and chronic pancreatitis ($OR=4.787$, 95% $CI: 1.989$ to 11.522) were all significant independent

risk factors for pancreatic cancer ($P < 0.05$). After multivariate adjustment, the population attributable risk of smoking history, type I diabetes, type II diabetes, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, and both acute and chronic pancreatitis history were 8.40%, 19.86%, 12.37%, 6.50%, 7.30% and 7.13%, respectively. **Conclusion** Higher Townsend index, smoking history, type I and type II diabetes history, acute pancreatitis history and chronic pancreatic history are independent risk factors for pancreatic cancer. Effective identification of risk factors is conducive to reducing the incidence of pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer; UK Biobank; acute pancreatitis; chronic pancreatitis; risk factors; population attributable risk

胰腺癌为消化系统常见且致命的恶性肿瘤之一,是癌症死亡的第 7 大原因,每年有超过 466 000 例胰腺癌患者死亡,且发达国家的胰腺癌发病率相较发展中国家高 4 ~ 5 倍^[1]。据统计,1990—2019 年,中国的胰腺癌标化发病率由 3.17/100 000 增长至 5.78/100 000 (增长率为 82.33%),标化病死率由 3.34/100 000 增长至 5.99/100 000 (增长率为 79.34%)^[2]。胰腺癌的发生具有隐匿性,早期通常无相关临床症状,当出现胰腺癌症状时,大多数患者已出现局部扩散或远处转移^[3]。胰腺癌的致死率极高,患者总体 5 年生存率约为 6%^[4]。因此,了解胰腺癌的危险因素并有效预防对于降低胰腺癌发病率具有重要的临床意义。本研究基于英国生物样本数据库 (UKB) 约 50 万人群队列的临床资料进行分析,以期发现胰腺癌发病的危险因素,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于 UKB (申请号 69476),该数据库建立于 2006 年,2006—2010 年共招募了 50 多万名研究对象,年龄 40 ~ 69 岁,居住地位于评估中心 25 英里范围内,并在英国国家健康服务中心进行注册和签署知情同意书^[5-6]。伦理审查:UKB 作为研究组织库 (RTB),已获得英国西北多中心研究伦理委员会 (MREC) 的批准。排除标准:① 年龄、性别、体质量指数 (BMI)、种族、Townsend 剥夺指数、吸烟史、饮酒史资料缺失者;② 无随访信息者;③ 糖尿病、高血压病、胰腺炎发生于胰腺癌之后者;④ 参加评估前有胰腺癌病史者。研究对象筛选步骤和结果见图 1。

1.2 研究方法

1.2.1 研究变量:本研究的变量主要包括年龄、性别、种族、Townsend 剥夺指数、教育程度 (完成全日制教育年龄)、BMI、吸烟史和饮酒史等一般

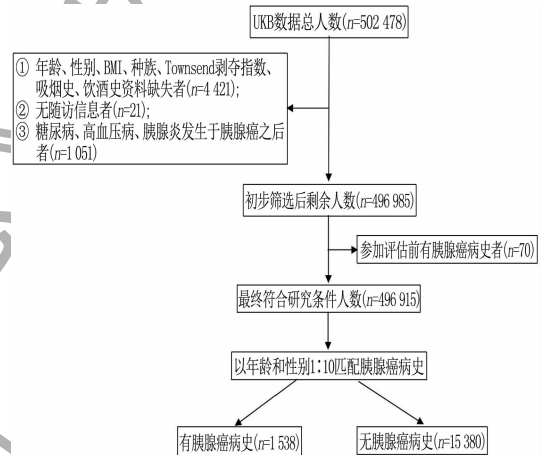


图 1 研究对象筛选步骤和结果

情况,高血压病、糖尿病、急性胰腺炎、慢性胰腺炎等既往病史,间接胆红素 (IBIL)、总胆红素 (TBIL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、白蛋白 (ALB)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、尿酸 (UA)、肌酐 (Cr)、 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、C 反应蛋白 (CRP)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 等实验室检测指标。

1.2.2 胰腺癌诊断依据:根据国家癌症登记处、住院患者记录,确定首次记录为胰腺癌的病例。采用第 9 次修订版国际疾病分类编码 (ICD-9) 和第 10 次修订版国际疾病分类编码 (ICD-10) 诊断胰腺癌病例 (编码分别为 157 和 C25)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据。分类资料以 $n(\%)$ 表示,比较进行卡方检验和 Fisher 检验。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,根据方差齐性选择 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,比较进行 U 检验。采用多因素二元 Logistic 逐步回归模型分析胰腺癌的危险因素,计算比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (95% CI),并用 BRUZZI P 等^[7] 定义的公式计算各危险因素的人群归因危险度 (PAR)。计算

公式为 $PAR = (1 - \sum_{j=0}^i \frac{P_j}{R_j}) \times 100\%$, R_j 表示在暴露因素水平第 j 层的调整其他因素后的相对危险度, P_j 为 j 层病例数与总病例数之比。

2 结果

2.1 基线资料分析和胰腺癌危险因素的单因素分析

本研究包括 1 538 例胰腺癌患者和匹配的 15 380 例无胰腺癌患者,分别纳入胰腺癌组 and 对照组。胰腺癌组 BMI、吸烟史及高血压病、糖尿病、胰腺炎患病率与对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组在年龄、性别、种族、教育程度 (完成全日制教育年龄)、饮酒史方面比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组 TBIL、GGT、HDL、

ALT、LDL、TG、Cr、CRP、HbA1c、FPG 水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组 IBIL、ALB、AST、TC、UA 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

单因素 Logistic 回归分析结果显示, Townsend 剥夺指数、BMI、吸烟史、高血压病病史、糖尿病病史 (1 型和 2 型糖尿病)、急性胰腺炎病史和慢性胰腺炎病史均与胰腺癌发生存在关联 ($P < 0.05$), 实验室检测指标中的 TBIL、ALT、GGT、HDL、LDL、TC、TG、CRP、FPG、HbA1c 水平均与胰腺癌发生存在关联 ($P < 0.05$), 而年龄、性别、种族、教育程度、饮酒史和实验室检测指标 IBIL、ALB、AST、Cr、UA 水平均与胰腺癌发生无关 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组基线资料比较和胰腺癌危险因素的单因素分析 [$n(\%)$] [$M(P_{25}, P_{75})$]

基线资料	分类	胰腺癌组 ($n=1\ 538$)	对照组 ($n=15\ 380$)	χ^2/Z	P	单因素分析	
						P	OR(95% CI)
年龄/岁		62.0(58.0, 66.0)	62.0(58.0, 66.0)	-0.086	0.931	0.972	1.000(0.992~1.009)
性别	男	809(52.6)	8 090(52.6)	0	1.000	1.000	1.000(0.900~1.111)
	女	729(47.4)	7 290(47.4)			—	1.000
种族	白种人	1 410(91.7)	14 193(92.3)	1.968	0.742	—	1.000
	混血种人	54(3.5)	501(3.3)			0.576	1.085(0.815~1.444)
	亚洲人	48(3.1)	465(3.0)			0.804	1.039(0.768~1.406)
	黑种人	8(0.5)	50(0.3)			0.212	1.611(0.762~3.404)
	其他人种	18(1.2)	171(1.1)			0.816	1.060(0.650~1.727)
Townsend 剥夺指数		-2.0(-4.0, 1.0)	-2.0(-4.0, 0)	-2.992	0.003	<0.001	1.032(1.015~1.050)
完成全日制教育年龄	<15 岁	21(1.4)	215(1.4)	1.172	0.760	—	1.000
	15~18 岁	924(60.1)	9 129(59.4)			0.878	1.036(0.659~1.630)
	>18 岁	138(9.0)	1 304(8.5)			0.744	1.083(0.670~1.753)
	未知	455(29.6)	4 732(30.8)			0.947	0.984(0.623~1.557)
BMI/(kg/m ²)		27.0(25.0, 31.0)	27.0(24.0, 30.0)	-4.088	<0.001	<0.001	1.026(1.015~1.037)
饮酒史	有	1 468(95.4)	14 712(95.7)	0.145	0.703	0.703	0.952(0.740~1.225)
	无	70(4.6)	668(4.3)			—	1.000
吸烟史	有	837(54.4)	7 546(49.1)	16.055	<0.001	<0.001	1.240(1.116~1.377)
	无	701(45.6)	7 834(50.9)			—	1.000
高血压病病史	有	643(41.8)	5 732(37.3)	12.264	<0.001	<0.001	1.209(1.087~1.345)
	无	895(58.2)	9 648(62.7)			—	1.000
糖尿病病史	1 型糖尿病	35(2.3)	183(1.2)	156.025	<0.001	<0.001	2.170(1.504~3.129)
	2 型糖尿病	282(18.3)	1 383(9.0)			<0.001	2.313(2.009~2.663)
	其他	7(0.5)	43(0.3)			0.133	1.847(0.829~4.114)
胰腺炎病史	无	1 214(78.9)	13 771(89.5)			—	1.000
	急性胰腺炎	65(4.2)	114(0.7)	369.000	<0.001	<0.001	6.090(4.470~8.299)
	慢性胰腺炎	36(2.3)	16(0.1)			<0.001	24.034(13.304~43.417)
	两者均有	11(0.7)	18(0.1)			<0.001	6.528(3.077~13.847)
	两者均无	1 426(92.7)	15 232(99.0)			—	1.000
IBIL/(mmol/L)		2.0(1.0, 2.0)	2.0(1.0, 2.0)	-1.954	0.051	0.692	0.987(0.925~1.053)
TBIL/(mmol/L)		8.0(6.0, 10.0)	8.0(7.0, 11.0)	-3.495	<0.001	0.009	0.982(0.969~0.996)
ALB/(mmol/L)		45.0(43.0, 47.0)	45.0(43.0, 47.0)	-1.042	0.298	0.163	0.985(0.964~1.006)
ALT/(U/L)		21.0(17.0, 29.0)	21.0(16.0, 27.0)	-3.765	<0.001	0.003	1.005(1.002~1.008)
AST/(U/L)		25.0(22.0, 30.0)	25.0(22.0, 29.0)	-1.086	0.278	0.334	1.002(0.998~1.005)
GGT/(U/L)		30.0(21.0, 47.0)	28.0(20.0, 43.0)	-5.465	<0.001	<0.001	1.002(1.001~1.003)
TC/(mmol/L)		6.0(5.0, 6.0)	6.0(5.0, 6.0)	-1.950	0.051	0.023	0.950(0.908~0.993)
TG/(mmol/L)		2.0(1.0, 2.0)	2.0(1.0, 2.0)	-3.579	<0.001	<0.001	1.101(1.050~1.155)
HDL/(mmol/L)		1.0(1.0, 2.0)	1.0(1.0, 2.0)	-2.430	0.015	0.011	0.864(0.772~0.968)
LDL/(mmol/L)		3.0(3.0, 4.0)	4.0(3.0, 4.0)	-2.454	0.014	0.008	0.924(0.872~0.980)
UA/(μmol/L)		5.0(5.0, 6.0)	5.0(5.0, 6.0)	-1.186	0.236	0.379	0.983(0.948~1.021)
Cr/(μmol/L)		72.0(61.0, 83.0)	73.0(63.0, 83.0)	-2.238	0.025	0.972	1.000(0.997~1.003)
CRP/(mg/L)		2.0(1.0, 3.0)	1.0(1.0, 3.0)	-5.214	<0.001	0.001	1.018(1.008~1.029)
FPG/(mmol/L)		5.0(5.0, 6.0)	5.0(5.0, 5.0)	-3.652	<0.001	<0.001	1.097(1.063~1.133)
HbA1c/(mmol/mol)		37.0(34.0, 40.0)	36.0(34.0, 39.0)	-7.887	<0.001	<0.001	1.023(1.017~1.029)

BMI: 体质指数; IBIL: 间接胆红素; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; GGT: γ -谷氨酰转氨酶; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; UA: 尿酸; Cr: 肌酐; CRP: C 反应蛋白; FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白。

2.2 胰腺癌危险因素的多因素分析

以胰腺癌为因变量,以单因素分析中与胰腺癌发病相关的因素为自变量,代入二元 Logistic 回归分析模型,进行多因素分析。结果表明, Townsend 剥夺指数高 ($OR = 1.020$, $95\% CI: 1.001 \sim 1.040$)、吸烟史 ($OR = 1.182$, $95\% CI: 1.048 \sim 1.333$)、1 型糖尿病病史 ($OR = 1.890$,

$95\% CI: 1.228 \sim 2.910$)、2 型糖尿病病史 ($OR = 2.109$, $95\% CI: 1.794 \sim 2.481$)、急性胰腺炎病史 ($OR = 5.266$, $95\% CI: 3.679 \sim 7.538$)、慢性胰腺炎病史 ($OR = 17.345$, $95\% CI: 8.820 \sim 34.111$)、兼有急性胰腺炎与慢性胰腺炎病史 ($OR = 4.787$, $95\% CI: 1.989 \sim 11.522$) 是胰腺癌发病的独立危险因素,见表 2。

表 2 胰腺癌危险因素的多因素二元 Logistic 回归分析

变量	分类	B	SE	Walds	Sig	OR	95% CI
Townsend 剥夺指数		0.020	0.010	4.083	0.043	1.020	1.001 ~ 1.040
吸烟史	有	0.167	0.061	7.410	0.006	1.182	1.048 ~ 1.333
	无	—	—	—	—	1.000	—
糖尿病病史	1 型糖尿病	0.637	0.220	8.373	0.004	1.890	1.228 ~ 2.910
	2 型糖尿病	0.746	0.083	81.354	<0.001	2.109	1.794 ~ 2.481
	无	—	—	—	—	1.000	—
胰腺炎病史	急性胰腺炎	1.660	0.183	82.379	<0.001	5.266	3.679 ~ 7.538
	慢性胰腺炎	2.853	0.345	68.373	<0.001	17.345	8.820 ~ 34.111
	两者均有	1.566	0.448	12.210	<0.001	4.787	1.989 ~ 11.522
	两者均无	—	—	—	—	1.000	—

多变量模型中输入变量: Townsend 剥夺指数、BMI、吸烟史、高血压病病史、糖尿病病史、胰腺炎病史,实验室检测指标 TBIL、ALT、GGT、TC、TG、HDL、LDL、CRP、FPG、HbA1c。

经多因素调整后,有吸烟史、1 型糖尿病病史、2 型糖尿病病史、急性胰腺炎病史、慢性胰腺炎病史和兼有急性胰腺炎与慢性胰腺炎病史的 PAR 分别为 8.40%、19.86%、12.37%、6.50%、7.30% 和 7.13%, 见表 3。

表 3 胰腺癌危险因素的 PAR 分析

危险因素	分类	水平	OR	病例数	调整的 PAR/%
吸烟史	有	0	1.182	837	8.40
	无	1	1.000	701	—
糖尿病病史	无	0	1.000	1 214	—
	1 型糖尿病	1	1.890	35	19.86
	2 型糖尿病	2	2.109	282	12.37
胰腺炎病史	急性胰腺炎	1	5.266	65	6.50
	慢性胰腺炎	2	17.345	3	7.30
	两者均有	3	4.787	11	7.13
	两者均无	0	1.000	1 426	—

PAR: 人群归因危险度。

3 讨论

多种因素与胰腺癌的发生相关,其中遗传易感性、身体条件、生活习惯等都可能促使胰腺癌的发生^[8]。既往关于胰腺癌危险因素的大样本研究较少,本研究从 UKB 的 50 万前瞻性队列中选取研究对象(按照胰腺癌患者的年龄和性别 1:10

匹配无胰腺癌对照者),减少了研究变量以外的其他因素对研究结果可能造成的影响,使得研究结论更具可靠性。本研究发现, Townsend 剥夺指数与胰腺癌发病风险相关 ($P < 0.05$),且 Townsend 剥夺指数每增加 1 个数值,胰腺癌发病风险增加 1.02 倍。Townsend 剥夺指数代表个人的经济和社会地位,其值越大代表个人的经济和社会地位越低^[9]。既往研究^[10-11]显示, Townsend 剥夺指数与胰腺癌患者的可切除手术率和生存率等相关, Townsend 剥夺指数越高的区域,可切除手术率越低,生存率越低,这可能与患者社会经济地位不同导致生存环境、自身条件等存在差异相关。

BMI 是胰腺癌发生和发展的剂量依赖性危险因素。一项孟德尔随机化研究^[12]显示, BMI 增加与胰腺癌风险相关 ($OR = 1.34$, $95\% CI: 1.09 \sim 1.65$)。ZOHAR L 等^[13]研究发现,青少年时期肥胖或超重的男性和女性,成年后患胰腺癌的风险增加,多因素调整后的 PAR 为 10.9% ($95\% CI: 6.1\% \sim 15.6\%$)。本研究中,调整多因素后, BMI 与胰腺癌风险无显著相关性,考虑是因为有其他混杂因素的影响以及本研究纳入的是基线 BMI,不能更好地表现出与胰腺癌的关系。

相关研究^[14-15]显示,吸烟是胰腺癌发病最重要的可改变危险因素。本研究表明,胰腺癌发病风险增加与吸烟相关 ($OR = 1.182$, $95\% CI:$

1.048~1.333),且大约8.40%的胰腺癌发病可归因于吸烟。KOYANAGI Y N等^[16]研究发现,与不吸烟者相比,男性吸烟者($HR=1.59$, $95\% CI: 1.32\sim 1.91$)和女性吸烟者($HR=1.81$, $95\% CI: 1.43\sim 2.30$)的胰腺癌风险均增加。研究^[17]表明,暴露于香烟烟雾可促进Y-box结合蛋白1(YBX1)过表达,导致胰腺癌细胞中Chromobox蛋白同源物3(CBX3)上调,CBX3可能通过抑制SMAD特异性E3泛素蛋白连接酶2(SMURF2)表达并促进转化生长因子- β (TGF- β)信号传导激活而使胰腺癌进展。此外,香烟烟雾诱导的微小RNA-25-3p(miR-25-3p)通过N6-甲基腺苷(m6A)改良促进胰腺癌的发生与发展^[18]。

饮酒可能是胰腺癌的危险因素。动物实验^[19]结果显示,乙醇不仅能够将正常胰腺导管上皮细胞转化为癌症干细胞(CSCs),还可以通过产生CSCs而促进KC(Pdx1-Cre and LSL-Kras^{G12D})小鼠胰腺癌的发生与发展。WANG Y T等^[20]研究发现,重度酒精摄入会增加胰腺癌发病风险($RR=1.43$, $95\% CI: 1.17\sim 1.74$)。但本研究结果显示,饮酒与胰腺癌发病风险无关,与另外2项病例对照研究^[21-22]结果一致。为了进一步明确饮酒与胰腺癌的关系,研究者今后仍需开展更大样本的前瞻性研究进一步论证。

糖尿病可能是胰腺癌的发病原因,也可能是并发症^[23]。本研究结果显示,胰腺癌前患有1型糖尿病和2型糖尿病与胰腺癌发病显著相关($P<0.05$),且19.86%、12.37%的胰腺癌发病分别归因于1型糖尿病、2型糖尿病。ZHANG J J等^[24]对26项研究进行荟萃分析发现,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者发生胰腺癌的风险高3.69倍,且糖尿病诊断的前2年内发生胰腺癌的风险最高。另一项前瞻性研究^[25]发现,11年随访期间,患病女性和男性的PAR分别为13.3%和14.1%。糖尿病与胰腺癌具有关联可能与胰岛素抵抗、高胰岛素血症、糖基化终产物(AGE)水平升高、胰腺导管上皮细胞的上皮间充质转化(EMT)等相关^[26]。

急性胰腺炎被认为是胰腺癌发病的重要危险因素。一项匹配队列研究^[27]发现,随访期间,急性胰腺炎患者的胰腺癌发病风险上升,且随访超过5年后仍居高不下($HR=2.02$, $95\% CI: 1.57\sim 2.61$)。本研究多因素分析亦提示,急性胰腺炎是胰腺癌的独立危险因素($OR=5.266$, $95\% CI:$

$3.679\sim 7.538$),且急性胰腺炎的PAR为6.50%。然而RIJKERS A P等^[28]对731例首次发作急性胰腺炎的患者进行长达55个月的随访发现,7%的患者发展为慢性胰腺炎,且该人群每1000人的年发生胰腺癌的概率为9.0($95\% CI: 2.3\sim 35.7$),而未发生慢性胰腺炎的患者每1000人的年发生胰腺癌的概率为1.1($95\% CI: 0.3\sim 3.3$),表明胰腺癌发生风险主要存在于进展为慢性胰腺炎的患者。

慢性胰腺炎是一种进行性纤维炎症性疾病,而炎症、纤维化伴EMT和K-ras基因突变是胰腺癌发生的关键因素^[29]。本研究多因素Logistic分析显示,调整混杂因素后,慢性胰腺炎患者患胰腺癌的风险相较无慢性胰腺炎患者高17.345倍。HAN M J等^[30]研究发现,与对照组相比,慢性胰腺炎患者发生所有癌症的风险更高,尤其是胰腺癌($HR=3.9$, $95\% CI: 2.7\sim 5.5$)。一项荟萃分析^[31]发现,确诊慢性胰腺炎5年后,患者发生胰腺癌的风险上升近8倍,但随着随访时间延长,这种相关性会逐渐减弱。然而,慢性胰腺炎的临床症状与胰腺癌相似,常表现为腹痛、黄疸和体质量下降,临床检查和影像学检查结果亦可能重叠,容易出现误诊可能,故准确鉴别慢性胰腺炎和胰腺癌有助于降低误诊可能导致的胰腺癌发病率增高。

本研究存在潜在局限性:研究数据来源于UKB,研究对象主要为白种人,暂未在其他种族人群中验证;UKB中参与者的胰腺癌发病率低,本研究结果可能与其他研究结果有冲突;研究对象随访期间的实验室相关检查指标数据部分缺失,对研究结果准确性有一定影响;由于部分数据缺失,本研究对吸烟量和吸烟年限、饮酒量和饮酒年限等未能进一步深入研究。

综上所述,Townsend剥夺指数高、吸烟史、1型糖尿病和2型糖尿病病史、急性胰腺炎病史、慢性胰腺炎病史是胰腺癌发病的独立危险因素。研究危险因素有助于识别胰腺癌高危人群,从而尽早进行个体化干预,这对于预防胰腺癌发生、降低病死率和改善患者预后意义重大。

参考文献

- [1] 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 A Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 冯程程, 彭青兰, 焦学洋, 等. 1990—2019年中国胰腺癌

- 发病和死亡情况及其变化趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(5): 321-326.
- [3] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7): 493-502.
- [4] ILIC M, ILIC I. Epidemiology of pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(44): 9694-9705.
- [5] BYCROFT C, FREEMAN C, PETKOVA D, *et al.* The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data[J]. Nature, 2018, 562(7726): 203-209.
- [6] MACFARLANE T V, BEASLEY M, MACFARLANE G J. Self-reported facial pain in UK biobank study: prevalence and associated factors[J]. J Oral Maxillofac Res, 2014, 5(3): e2.
- [7] BRUZZI P, GREEN S B, BYAR D P, *et al.* Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data[J]. Am J Epidemiol, 1985, 122(5): 904-914.
- [8] MOORE A, DONAHUE T. Pancreatic cancer[J]. JAMA, 2019, 322(14): 1426.
- [9] FORREST L F, ADAMS J, WAREHAM H, *et al.* Socioeconomic inequalities in lung cancer treatment: systematic review and meta-analysis[J]. PLoS Med, 2013, 10(2): e1001376.
- [10] VAN ROEST M H G, VAN DER AA M A, VAN DER GEEST L G M, *et al.* The impact of socioeconomic status, surgical resection and type of hospital on survival in patients with pancreatic cancer. A population-based study in the Netherlands[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166449.
- [11] THOBIE A, MULLIRI A, DOLET N, *et al.* Socioeconomic status impacts survival and access to resection in pancreatic adenocarcinoma: a high-resolution population-based cancer registry study[J]. Surg Oncol, 2018, 27(4): 759-766.
- [12] CARRERAS-TORRES R, JOHANSSON M, GABORIEAU V, *et al.* The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: a Mendelian randomization study[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(9): djx012.
- [13] ZOHAR L, ROTTENBERG Y, TWIG G, *et al.* Adolescent overweight and obesity and the risk for pancreatic cancer among men and women: a nationwide study of 1.79 million Israeli adolescents[J]. Cancer, 2019, 125(1): 118-126.
- [14] YANG J Y, CHHEDA C, LIM A, *et al.* HDAC4 mediates smoking-induced pancreatic cancer metastasis[J]. Pancreas, 2022, 51(2): 190-195.
- [15] MOLINA-MONTES E, VAN HOOGSTRATEN L, GOMEZ-RUBIO P, *et al.* Pancreatic cancer risk in relation to lifetime smoking patterns, tobacco type, and dose-response relationships[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020, 29(5): 1009-1018.
- [16] KOYANAGI Y N, ITO H, MATSUO K, *et al.* Smoking and pancreatic cancer incidence: a pooled analysis of 10 population-based cohort studies in Japan[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(8): 1370-1378.
- [17] ZHANG H, YU H X, REN D Y, *et al.* CBX3 regulated by YBX1 promotes smoking-induced pancreatic cancer progression via inhibiting SMURF2 expression[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(8): 3484-3497.
- [18] ZHANG J L, BAI R H, LI M, *et al.* Excessive miR-25-3p maturation via N6-methyladenosine stimulated by cigarette smoke promotes pancreatic cancer progression[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1858.
- [19] YU W, MA Y M, ROY S K, *et al.* Ethanol exposure of human pancreatic normal ductal epithelial cells induces EMT phenotype and enhances pancreatic cancer development in KC (Pdx1-Cre and LSL-KrasG12D) mice[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(2): 399-409.
- [20] WANG Y T, GOU Y W, JIN W W, *et al.* Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 212.
- [21] YALLEW W, BAMLET W R, OBERG A L, *et al.* Association between alcohol consumption, folate intake, and risk of pancreatic cancer: a case-control study[J]. Nutrients, 2017, 9(5): E0448.
- [22] SHAN Y S, CHEN L T, WU C H, *et al.* No association between alcohol consumption and pancreatic cancer even among individuals genetically susceptible to the carcinogenicity of alcohol[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14567.
- [23] HART P A, BELLIN M D, ANDERSEN D K, *et al.* Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(3): 226-237.
- [24] ZHANG J J, JIA J P, SHAO Q, *et al.* Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: a meta-analysis based on 26 case-control studies[J]. Prim Care Diabetes, 2019, 13(3): 276-282.
- [25] DANKNER R, FREEDMAN L S, GERSTEIN H C, *et al.* Newly diagnosed type 2 diabetes may serve as a potential marker for pancreatic cancer[J]. Diabetes/metabolism Res Rev, 2018, 34(6): e3018.
- [26] 杨金收, 蔡洁, 由磊, 等. 胰腺癌与糖尿病的双向因果机制研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(2): 87-94.
- [27] KIRKEGÅRD J, CRONIN-FENTON D, HEIDE-JØRGENSEN U, *et al.* Acute pancreatitis and pancreatic cancer risk: a nationwide matched-cohort study in Denmark[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): 1729-1736.
- [28] RIJKERS A P, BAKKER O J, ALI U A, *et al.* Risk of pancreatic cancer after a primary episode of acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2017, 46(8): 1018-1022.
- [29] KANDIKATTU H K, VENKATESHAIAH S U, MISHRA A. Chronic pancreatitis and the development of pancreatic cancer[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(8): 1182-1210.
- [30] HAN M J, TRAN T P T, OH J K. Chronic pancreatitis and cancer risk in a matched cohort study using national claims data in South Korea[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 5545.
- [31] KIRKEGÅRD J, MORTENSEN F V, CRONIN-FENTON D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(9): 1366-1372. (本文编辑: 陆文娟)