DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20260208

环境因素与胰腺癌发生发展的研究进展

刘港莉[1,2]，顾艳梅[1,2]，李玉民[1,2,3]*

［1. 兰州大学第二医院（第二临床医学院），甘肃 兰州 730030；
2. 兰州大学环境肿瘤学中心，消化系肿瘤转化与创新工程中心，甘肃 兰州 730000；
3. 甘肃省环境肿瘤学重点实验室，甘肃 兰州 730030］

【摘要】胰腺癌是全球范围当中最具有侵袭性以及预后最差的恶性肿瘤之一。近年来，环境因素在胰腺癌的发生及发展过程中起到了重要作用。肥胖、吸烟、饮酒、海拔、饮食结构以及化学物质暴露等环境因素，可以凭借诱导基因表观遗传学方面的改变，影响胰腺的生理功能，或者是通过促进慢性炎症等机制诱发胰腺癌。借助公共卫生干预以及个人行为方面的改变，来规避这些环境风险因素，有望在极大程度上降低胰腺癌的发病率并改善患者预后。本文把环境因素当作出发点，系统性地阐述了胰腺癌相关的危险因素及其防治措施，为开展胰腺癌的预防以及早期筛查工作提供了理论方面的依据。

【关键词】胰腺癌；环境因素；公共卫生防治；环境肿瘤学；危险因素

中图分类号：R735.9 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2026）02-0061-09

Research progress on environmental factors in occurrence and progression of pancreatic cancer

Liu Gangli[1,2], Gu Yanmei[1,2], Li Yumin[1,2,3]*

(1. The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;
2. Environmental Oncology Center, Engineering Center for Translational and Innovation Research in Digestive System Tumors, Lanzhou 730000, Gansu, China;
3. Key Laboratory of Environmental Oncology of Gansu Province, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【Abstract】Pancreatic cancer is one of the most aggressive malignant tumors with the poorest prognosis worldwide. In recent years, environmental factors have played a very important role in the occurrence and development of pancreatic cancer. Among these, environmental factors such as obesity, smoking, alcohol consumption, altitude, dietary patterns, and chemical exposure can affect physiological function of the pancreas by inducing epigenetic changes or promote the development of pancreatic cancer through mechanisms such as chronic inflammation. Avoiding these environmental risk factors through public health interventions and individual behavioral changes is expected to significantly reduce the incidence of pancreatic cancer and improve patient prognosis. Therefore, from the perspective of environmental factors, this article systematically reviews the risk factors related to pancreatic cancer and the corresponding prevention and treatment measures, thereby providing a theoretical basis for the prevention and early screening of pancreatic cancer.

【Keywords】Pancreatic cancer; Environmental factors; Public health prevention and control; Environmental oncology; Risk factors

收稿日期：2026-02-03；**修回日期**：2026-03-31
基金项目：甘肃省科技重大专项计划-首席科学家负责制项目（22JR9KA002）
通信作者：李玉民 （1962-），男，甘肃民勤人，教授，博士研究生导师，主要从事消化系统肿瘤领域的研究，E-mail：liym@lzu.edu.cn

根据世界卫生组织国际癌症研究机构统计[1]，2022年全球胰腺癌（Pancreatic Cancer，PC）新发病例为51.1万例，死亡病例高达46.7万例，在所有癌症中位于第6位。2022年中国PC新发病例为11.9万例，死亡病例达10.6万例，死亡率位列所有癌症的第6位，呈上升趋势[2-3]。目前，PC的总体生存率仍然极低，仅20%的患者在初次就诊时处于疾病早期阶段，具备手术切除条件[4]。这凸显了早期诊断和预防的重要性，尤其是对癌症相关危险因素的干预。有研究[5]表明，70%~90%的癌症是由环境因素导致的。2024年，国际癌症研究机构评估并分类了超过1 000种致癌物质，其中538种被归类为对人类有已知或可能的致癌性[6]。在此背景下，环境肿瘤学作为一门新型交叉学科，为阐明PC的致病机制及其防治策略提供了新的研究方向和理论支撑。

环境因素是指在特定环境中，能够对生物、生态系统或人类活动产生影响的各种自然或人为因素，主要囊括行为、化学、生物、物理、社会环境、经济状况以及精神心理等方面的相关因素。其不但影响致病因子的存在、分布及强度，而且影响宿主的易感性及暴露机会、方式和程度，从而影响疾病的发生。近年早发型肿瘤发病率激增，提示环境暴露对年轻群体的影响不容忽视[7]。（1）生物因素：包括致病微生物（如细菌、病毒、真菌、立克次体、支原体、螺旋体等）、寄生虫（如原虫、蠕虫、节肢动物等）、有毒动物和植物（如毒蛇、蝎子、毒蘑菇等）等。某些慢性非传染性疾病的发生也与生物性致病因子有关，如肝癌与乙型肝炎病毒感染有关，鼻咽癌与EB病毒感染有关，子宫颈癌与人乳头瘤病毒感染有关[8]。（2）物理因素：物理性的致病因子种类较多，它们引起的疾病也各不相同。比如过度地暴露在紫外线辐射中会导致多种皮肤病变，噪声会损害听觉，而电离辐射能够让某些癌症的发病率升高。（3）化学因素：一些化学产品及工业废水、废渣和废气会污染环境，并通过农药、食品添加剂、化妆品以及医药等途径影响人体健康状况，引起急慢性中毒，或产生致瘤、致畸及致突变的作用。当环境中的微量元素过多或不足，以及食物中的某些营养成分，比如维生素、脂肪和蛋白质等摄入过量或者不足，在一定条件下都可以致病。化学性的致病因子种类较多，并且致病机制相对复杂，是开展病因研究工作的重点所在[9]。（4）社会因素：主要囊括经济、政治、文化、教育、战争以及宗教信仰等方面，这些因素都可能直接或者间接地影响人类身体健康[10]。较差的经济条件，不良的生活卫生习惯，往往有更多的致病物质暴露风险，如黄曲霉素是肝癌的主要危险因素之一[11]，胃癌的发生和幽门螺旋杆菌感染有着密切关联[12]，长期酗酒作为一种典型的行为因素能够显著升高患肝癌的风险[13]。对环境暴露进行有效干预，可预防全球40%~50%的肿瘤发生[14]。PC的发生同样和多种环境暴露有着十分密切的关联，比如肥胖及糖尿病就是被广泛认可的、较为重要的危险因素[15]。鉴于此，本文系统阐述环境因素在PC发生发展过程中的作用，这对于开展PC的早期诊断与预防工作以及减轻社会疾病负担具有重要意义。

1 行为因素

PC在全球不同收入水平国家中的疾病负担存在显著差异，其中高收入国家的PC发病率和死亡率普遍较高[16]。这一差异可能与高收入国家较高的吸烟率、饮酒率、肥胖率、高血压和高胆固醇患病率有关[17]。Are等[18]基于2012年的GLOBOCAN项目数据观察到相似的模式，GDP的快速攀升导致相关国家出现了较高的PC负担。2018年，PC的发病率和死亡率最高值出现在人类发展指数极高及较高的地区[19]。值得注意的是，这些地区的人群，不健康的饮食结构、饮酒、吸烟等因素占比增高[20]，提示行为因素与PC风险增加密切相关。

1.1 吸烟

吸烟被认为是PC最具可干预性的行为危险因素之一。一项病例对照研究[21]表明，吸烟可增加PC发病风险。香烟烟雾及其成分能够增加胰腺细胞的干细胞特性，进而使癌细胞能够自我更新并分化为其他细胞类型。具体机制可能涉及CHRNA7介导的信号转导，并通过ERK1/2信号途径增强Fosl1和PAF1启动子的转录活性[22]。近年来，电子烟被提议作为传统吸烟的长期替代品，或者作为一种戒烟的方法，然而关于其有效性和安全性的数据非常少[23]。因此，电子烟与胰腺疾病之间的关系仍需深入研究。值得注意的是，澳大利亚实施的减少吸烟的举措已使男性PC死亡率有所降低[24]，进一步证实了烟草控制措施在减少PC疾病负担中的重要作用。

目前的研究工作主要集中在传统卷烟方面，将来应进一步拓展研究范围，并且要把重点放在关注二手烟以及三手烟暴露对胰腺细胞产生作用的机制及其损伤效应上。关于吸烟行为和PC之间关联性的研究，已经给公众的健康敲响了警钟：在面对PC这

类发病比较隐匿并且机制复杂的疾病时，进行科学探索和开展政策干预，两手须协同推进，双线并举。科研工作需深入揭示烟草暴露致病的分子机制以及剂量—效应之间的关系，要去持续挖掘它在致病过程中的关键路径以及生物学细节；而研究成果更需要借助科学且合理的公共卫生政策实现有效转化，从而迅速构筑起一道能够保护人群健康的防护屏障。在开展PC防控工作的长期进程中，控烟无疑是成本效益最高，并且是最应该去优先实施的一项关键策略。除此以外，还需进一步研究“在戒烟之后需要多长的时间，PC的发病风险才能够降到接近非吸烟者水平”这个核心问题，以期能够为制定精准化的健康干预措施，及引导公众建立起健康生活方式提供可靠依据。

1.2 饮酒

酒精是慢性胰腺炎的致病因素之一，有证据[25]表明急性胰腺炎是已存在慢性胰腺炎的首次发作，有时从临床角度看两者区别可能并不明显。急性胰腺炎的诊断依据是腹痛的存在、血清中胰酶水平升高、尿液中胰酶的存在或胰腺影像学的异常改变。长期酗酒会导致胰腺受损，而偶尔的酒精中毒则不会。至于胰腺肿瘤，酒精在导管型胰腺腺癌以及胰腺神经内分泌肿瘤中的作用仍存在争议。因此，进一步研究酒精在PC发生发展中的具体作用机制迫在眉睫。

1.3 饮食结构

饮食结构在癌症的发生过程中起着重要作用，其影响受到文化背景、社会经济条件及生活方式等多因素调控。2007年，世界癌症研究基金会与美国癌症研究协会联合发布权威报告《食物、营养、身体活动与癌症预防：全球视角》，由国际多学科专家组成的证据评估小组在系统综述现有科学证据的基础上得出结论：过量摄入红肉及加工肉类与结直肠癌等特定癌症风险呈显著正相关关系[26]。然而，近年高质量前瞻性队列研究的系统性综述提示，当前流行病学证据尚不足以确立红肉或加工肉类摄入与总体癌症风险之间存在稳健、独立的因果关联，主要原因包括：潜在混杂因素（如膳食模式、体力活动水平及吸烟等生活方式变量）难以完全控制；所观察到的效应量普遍较小；且关联强度在不同性别群体及解剖学部位特异性癌症中存在差异性[27]。需要关注的是，加工肉类在高温烹调时会产生杂环胺及多环芳烃，二者都是有较强致癌性的物质，作为A型致癌物，多环芳烃与吸烟行为及烧烤、油炸等烹饪方式有着十分密切的关联[28-29]。综上，单独评估某一种膳食成分对PC风险的影响是比较困难的，主要原因在于膳食成分之间对此可能有协同作用，亦可能有拮抗作用[30]。数个流行病学方面的研究，比如NIH-AARP、EPIC、NLCS以及EPIC-NL等，都探讨了不同饮食模式与PC风险之间的关联情况，不过得出的结果目前尚且不太一致[31-34]。

地中海饮食结构有较丰富的植物性食物、不饱和脂肪酸以及相对较低的红肉摄入量，所以被认为和心血管疾病以及多种癌症风险的降低存在关联[35]。其中植物化学物质像类胡萝卜素、酚类、生物碱以及含氮化合物[36]等，都已经被证实拥有抗癌活性，且这些抗癌活性机制十分广泛，其中包括抗氧化、抗炎、抑制癌细胞生长、抑制肿瘤发展及侵袭过程，及DNA损伤修复等[37]。据此，依靠科学的饮食指南开展合理的膳食调整，尤其是推广植物性饮食作为主体的膳食模式，在一定程度上可能会有助于降低PC的发生风险。

1.4 糖尿病

糖尿病是PC的一个比较重要的代谢性危险因素。有研究表明，长期患有糖尿病的患者，其患上PC的风险会增加1.5～2.4倍[38]。目前确切的机制还没有得到完全阐明，但是主要的假说囊括了以下几个方面：胰岛素抵抗以及由它所引起的高胰岛素血症所带来的直接影响；胰岛素样生长因子所具有的促癌作用；高血糖本身也可能通过改变多个癌症发生相关的生化途径，以此来影响癌症的发展过程；此外还有肥胖与炎症的协同作用，以及遗传易感性方面的因素[38]。

胰腺作为兼具内分泌与外分泌功能的器官，其代谢与激素信号的紊乱可通过改变肠道菌群组成，引发全身代谢重塑。重塑后的肿瘤微环境（Tumor Microenvironment，TME）富集多种代谢物、激素和生长因子，既为癌前病变细胞提供能量底物与信号分子，又通过自分泌与旁分泌作用强化细胞间交互，从而促进炎症性和免疫抑制性TME的形成[39]。在糖尿病背景下，机体长期处于代谢紊乱和慢性炎症状态，导致促瘤因子持续增强、抗肿瘤免疫反应受抑，最终形成有利于肿瘤发生的微环境[40-41]。

传统观点将糖尿病视为PC的独立风险因素之一，但近年来积累的大量证据表明，二者之间可能存在一种“恶性循环”或双向关联关系。这一认识从根本上改变了对两者因果关系的理解：糖尿病不仅是PC的诱因，亦可能是其结果。因此，在临床实

践中，应对中老年群体中新近发生、临床特征非典型的糖尿病保持高度警觉，并探索将其作为识别PC高危人群的潜在筛查指标，具有重要的早期诊断价值。建议将新发糖尿病，特别是伴随非预期体重下降或血糖调控困难者，纳入PC高风险人群的监测与管理路径。同时，积极防控糖尿病及其上游危险因素（如肥胖、代谢综合征），其公共卫生意义已超越单纯的代谢性疾病管理，成为癌症一级预防的重要组成部分。通过生活方式干预或药物治疗改善胰岛素敏感性、稳定血糖水平并减轻慢性炎症，或可有效削弱促进肿瘤发生的代谢微环境。综上，对糖尿病与PC关联机制的深入研究，正推动PC防控策略由被动等待肿瘤形成转向主动干预致癌前状态，标志着现代肿瘤学向整合化、预防导向型模式发展的关键进展。

综上，行为因素与PC风险的关联有着高度复杂性以及可干预特性。相关的科研工作应优先开展那些多维度的、设计严谨的前瞻性队列研究，从而能够系统性阐明二者间关联所潜在的生物学机制；在公共卫生方面，可以向公众推广改进烹饪方式，及采纳地中海饮食模式等一系列的膳食干预措施来有效地降低疾病风险，同时还可宣传推广运动健身、戒烟限酒等健康的生活方式，从而构建一个全面可持续发展的癌症预防体系。

2 化学物质暴露

近年来，越来越多的研究证明化学物质暴露在PC的发生发展中起着重要作用，包括重金属、脂肪族和脂环族烃溶剂、芳香烃溶剂（不含芳香胺）、电磁场、面粉粉尘、甲醛、杀菌剂、汽油、除草剂、杀虫剂、油雾（包括切削液和冷却液）、硅尘及木屑等[42-44]。以上化学物质通过多种途径作用于机体，其作用机制包括引发基因突变、氧化应激及免疫系统紊乱，从而促进PC发生。

2.1 全氟和多氟烷基物质（Per- and Polyfluoroalkyl Substances，PFASs）

PFASs是一类常见的合成化学物质，有十分优异的耐热、耐水以及耐油特性，被广泛运用在工业以及消费品当中[45]。PFASs在环境及人体内有高度持久的特性，很难被降解，会对人体健康产生长期的严重影响。PFASs中全氟辛酸和全氟辛烷磺酸是研究最为深入的代表[46]。目前，这些化合物已经在人类和动物的血液中广泛检测出，且已发现其与多种不良的健康效应有着显著关联[47-48]。全氟辛酸已被国际癌症研究机构列为Ⅰ类致癌物，全氟辛烷磺酸被列为2B类可能致癌物[49]。

流行病学与实验研究均表明，通过环境或职业途径暴露于多种PFASs，相关化合物可经胃肠道吸收进入机体，并可能增加消化系统恶性肿瘤风险[50-51]。虽然目前尚缺乏明确的流行病学证据证明特定PFASs与PC之间存在直接因果关系，但其潜在的致癌机制已被提出，包括诱导氧化应激、DNA损伤及肠道菌群失调等。体内外研究发现，全氟辛烷磺酸和全氟辛酸可通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体、激活核因子-κB介导的炎症基因转录及异常调节细胞凋亡通路，引发免疫毒性反应[52]。此外，炎症反应被认为是PFASs促进PC发展的关键路径之一。慢性炎症可触发异常免疫应答，进而损伤胰腺组织并促进肿瘤形成[53]。有研究推测，PFASs可通过血液循环或胆汁反流进入胰腺，在此过程中诱发遗传毒性效应，如DNA甲基化模式改变、癌基因激活、肿瘤抑制蛋白功能失活以及DNA加合物的形成等[54-55]。

2.2 氯化烃暴露

氯化烃是一类由碳、氢和氯元素组成的有机化合物，广泛存在于杀虫剂、工业化学品和塑料制品中。大量研究表明，其暴露与多种恶性肿瘤风险增加有关，包括PC[56-58]。一项数据收集于2000—2014年间美国明尼苏达州罗切斯特梅奥医学中心，研究设计基于临床的病例对照研究[59]显示，氯化烃暴露与PC风险升高呈正相关关系，且风险随暴露时间延长而增加。针对特定的氯化烃溶剂进行研究，结果发现接触多氯联苯、氯乙烯、二氯甲烷、三氯乙烯和四氯乙烯等物质会增加患PC的风险[60]。对1998—2010年发表的研究文献回顾总结表明，氯化烃可能是PC的重要可改变风险因素[61]。

一项荟萃分析[62]表明，职业性暴露于氯化烃溶剂及镍化合物均可增加PC风险，同时提示有机氯农药暴露同样存在潜在危险性。这些物质通过血液循环或反流的胆汁到达胰腺组织，引发DNA甲基化改变、癌基因激活、肿瘤抑制蛋白失活等分子事件，最终促进肿瘤形成[63-64]。

2.3 农药暴露

农药暴露是环境化学污染中另一类值得关注的潜在风险因素。农业健康研究队列[65]报道，接触S-乙基-N,N-二丙基硫代氨基甲酸酯及苯磺隆等农药可显著提高PC发病率，但受限于暴露分类误差及样本偏倚，该结果尚需进一步验证；部分研究结果显示，

PC与氯化溶剂、有机氯农药的暴露呈正相关关系；职业暴露研究同样发现，农药生产工人及农业从业者的PC风险较一般人群有所提升，但这种风险上升并非在所有研究中均一致。在埃及开展的一项基于医院的病例对照研究中，Lo等[66]发现，曾经接触过农药的患者患PC的风险明显增大。在密歇根州的一项病例对照研究[67]中，PC的高风险也与自述接触有机氯农药（包括乙基苯和二氯二苯三氯乙烷）有关。在一项美国多中心基于人群的研究[71]中，PC风险也与职业性农药接触有关。

2.4 镉暴露

镉是存在于地球地壳中的天然重金属，但其在环境中的含量由于人类活动（如采矿、冶炼、电池制造以及磷酸盐肥料的使用）而显著增加[68]。人类接触镉的途径主要是受污染的食物、烟草烟雾以及工业场所的职业危害。镉一旦被吸收，会在肝脏、肾脏和胰腺等器官中积累，其生物半衰期超过10年，令长期接触镉成为一项重大的公共卫生问题。国际癌症研究机构已将镉列为Ⅰ类致癌物[69]。从机制上讲，镉被认为可通过多种途径促进癌症的发生，包括产生活性氧物质、引发慢性炎症、干扰DNA修复机制以及破坏正常的细胞信号通路，具体生物学效应表现为促进细胞异常增殖、驱动胰腺细胞发生转分化、发挥有丝分裂原样作用，并抑制DNA修复功能与程序性细胞凋亡。DNA损伤、突变以及不受控制的细胞增殖，这些都是癌症发展的特征[70]。需进一步探究镉暴露与PC风险背后的生物学机制，并针对高风险人群制定减少镉暴露的公共卫生策略。

总体而言，氯化烃、PFASs以及农药等化学物质的暴露，都与PC风险的升高相关联，但其中尚有一定的不一致性以及不确定性。化学物质暴露可能通过多条路径及多个靶点参与PC的发病过程，且有可能与地理、膳食等方面的因素产生一定协同。如在高海拔或者降水异常的区域中，环境化学物质的蓄积有可能增加人们的患病风险。未来应在多因素整合的框架中对化学物质和地理、膳食等因素间所存在的交互影响深入探究，同时将研究工作聚焦于炎症调控及表观遗传修饰等核心生物学机制，并针对职业暴露人群加强开展前瞻性队列研究，从而为开展PC的环境防控以及精准干预工作提供更加扎实的依据。化学暴露是一种可防、可控的外部风险因素，对其的干预在PC的一级预防工作中具有十分重要的价值。将来，应从环境科学、肿瘤学以及公共卫生等多学科视角推动研究工作从单纯的相关性描述向机制解析以及风险干预等方面纵深开展，为降低PC的疾病负担走出一条科学且可行的路径。

3 降水与水质

有些地区常年年降水量超过600 mm，温暖湿润的环境为真菌（如黄曲霉）滋生提供了条件，玉米、花生等农作物易受黄曲霉毒素B1污染。黄曲霉毒素B1的代谢产物可与DNA形成加合物，导致抑癌基因（如*TP53*）突变，与肝癌和PC风险升高相关[71]。而有些地区年降水量不足200 mm，年蒸发量高达2 000～3 000 mm，导致地下水循环缓慢，砷、铜、钙、锰、镁、硒和磷等重金属在浅层土壤和饮用水中的浓度就会显著升高，导致各种重金属大量堆积。

砷是强烈的氧化应激和DNA损伤的诱导剂，其能与DNA修复酶相互作用，长期砷暴露可诱导氧化应激和DNA损伤，促进PC发生[72]。一项包含118例PC患者和399例健康个体的对照研究[73]表明，高浓度的砷会显著增加PC的风险，而高浓度的硒与PC的风险呈负相关关系。另一项11 405例PC患者的队列研究[74]表明，长期饮用被砷污染的水会增加PC的风险。大多数微量元素都被认为是弱致癌物，其主要的致癌机制是非遗传毒性机制。简而言之，微量元素会引发氧化应激、DNA修复缺陷、基因组不稳定、蛋白质组后修饰、肿瘤抑制基因和癌基因的甲基化改变等现象[75]。

锰在PC的发生发展过程中具有双重作用，既可促进，亦有抑制。有研究证明，锰的浓度较低与*KRAS*基因突变型PC有关，锰缺乏与锰依赖性超氧化物歧化酶的活性降低有关，这种酶通过催化超氧化物转化为过氧化氢和水来减轻氧化应激[76]，因此，一种可能的解释是，较低的锰水平可能导致氧化应激增加，从而有利于*KRAS*突变的发生和持续[77]。锰离子（Mn^{2+}）超活化cGAS-STING通路，增强树突状细胞抗原呈递能力，促进T细胞杀伤肿瘤细胞。氧化锰（MnO_2）纳米材料在TME中催化H_2O_2分解产生活性氧（·OH），诱导癌细胞氧化损伤。缓解TME缺氧状态，抑制肿瘤血管生成因子表达，减少转移风险[78-79]。

钙、镁、磷都是与代谢有关的必需矿物质，它们对许多生物功能及细胞功能，如骨转换、能量代谢及炎症等都是至关重要的[80-81]。除此之外，镁摄入量过低和糖尿病及代谢综合征的风险增加相关，而这两种疾病都是能够引发PC的风险因素[22]。因此，维持身体微量元素的平衡，对于保持胰腺健康

十分重要。不过目前的文献报道仅限于研究层面，缺乏在临床的实际应用，微量元素相关药物在临床应用中的有效性及安全性需借助额外的研究工作来验证。预防、诊断以及治疗PC过程中，对微量元素治疗的有效性及安全性进行评价，将会是一个重要研究方向。

现有的研究虽然已经初步明确了降水格局、环境毒物和PC的关联，但仍有比较显著的局限：目前相关证据大多集中在基础研究中，临床转化及应用方面存在着明显的不足。未来应构建出一个多因素整合分析框架，纳入降水格局、膳食结构、遗传背景以及微量元素水平等变量到一个统一的体系当中，开展大样本队列研究，厘清各个因素所具有的独立贡献、相互的协同效应以及潜在的交互阈值。同时，也需要把焦点放在核心机制方面，深入研究环境毒物的遗传毒性调控机制及微量元素的动态平衡对TME及关键信号通路带来的影响。在临床及公共卫生方面的实践过程中，应针对不同降水特征区域开展差异化防控，在湿度较大地区，需重点加强作物的防霉去毒等方面的措施；而在比较干旱的地区，则需严格监测控制饮用水当中的重金属含量。另外，要重视微量元素平衡在临床干预工作当中所具有的潜在价值，并进一步验证微量元素治疗的有效性及安全性，从而有望为PC的精准预防、诊断以及治疗工作开辟出一条崭新的途径。

4 海拔

一般而言，海拔1 500 m以上的地区被视为高海拔地区。生态学研究表明，生活在高海拔和紫外线辐射强的地区的人，患不同类型癌症的几率较低；然而又有证据表明，在这些区域，发生了亲原性的基因突变，对恶性肿瘤有保护作用[82]。有证据表明，海拔高度与癌症相关标志物如微小核糖核酸、p53蛋白、淋巴细胞活性、Fas配体和其他促凋亡分子的减少，以及促进癌症转移的血管内皮生长因子和低氧诱导因子表达增加有关[83]。在高海拔地区，紫外线辐射强度显著高于平原地区，可能干扰维生素D合成。具体机制主要是皮肤中的7-脱氢胆固醇在紫外线（290～315 nm）照射下，经光化学反应转化为维生素D_2，再缓慢异构化为活性维生素D_3。同时要注意紫外线照射时间，当紫外线过强或暴露时间过长时，紫外线会进一步作用于已生成的维生素D_2和维生素D_3[84]。流行病学研究表明，维生素D缺乏可通过调控Wnt/β-catenin通路促进PC细胞增殖[85]。由此可见高海拔对PC有促进作用。

尽管存在标志物异常及维生素D调控通路等证据支持高海拔对PC的促进作用，但其具体机制仍有争议。现有证据尚未明确亲原性基因突变的保护作用与促癌标志物异常表达之间的相互影响，同时紫外线–维生素D通路的调控细节仍需更多针对性研究予以验证。未来应聚焦于维生素D合成调控、促癌与抑癌分子平衡等核心机制，为PC的区域化预防和精准干预提供依据。在临床与公共卫生实践中，应避免对单一地理因素片面解读，需结合区域性膳食特征及人群生理特点，制定个体化的PC防控策略。

5 总结与展望

作为一种恶性肿瘤，PC的预后情况极差，致死率极高，其发病机制较为复杂，主要包括遗传易感性、代谢异常以及环境暴露等多方面的因素。随着流行病学以及分子病理学方面研究的逐渐深入，有越来越多的证据表明环境因素在PC的发生发展过程中发挥着十分关键的作用。行为及代谢因素，如吸烟、饮酒、不良的饮食结构、肥胖以及糖尿病等都可通过诱导慢性炎症、产生氧化应激以及进行代谢重塑等途径促进PC的形成。除此之外，化学物质暴露也有可能通过DNA损伤、产生基因甲基化异常以及导致肿瘤抑制基因失活等机制增加罹患PC的风险。

虽然有大量的流行病学及实验室方面的研究成果揭示出环境因素和PC之间存在着相关性，但目前证据强度及一致性仍有一定局限。或因研究的样本量不足，或因暴露评估不够精确，以及部分混杂因素带来的影响，都有可能使结果存在不确定性。因此，未来应建立起一套系统的环境暴露数据库，并且结合多组学（基因组学、代谢组学以及微生物组学）方面的数据，从分子层面深入解析环境暴露、基因以及表型三者之间的交互作用。从而进一步识别并控制那些可干预的环境危险因素，这是降低PC发病率的关键所在。通过开展健康教育工作、控烟限酒、积极推广合理的膳食结构、宣传控制体重及改善代谢状况等综合的防控措施，有效降低PC的发生风险。同时，加强职业人群中化学物质暴露的监测以及监管工作，完善有关环境污染防控的政策，同样对减少PC的潜在危险暴露具有十分重要的意义。随着环境肿瘤学的发展以及诸多跨学科研究工作不断推进，深入揭示环境因素在PC发生发展过程中的作用机制，将为制定出科学的预防策略，及优化个体化的防治工作提供崭新的理论依据以及实践方向。

参考文献

[1] NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer stat facts: Pancreatic cancer[EB/OL]. (2021-02-18) [2025-08-20]. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html.

[2] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, et al. Cancer statistics, 2006[J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56(2): 106-130.

[3] JIANG X, FINUCANE H K, SCHUMACHER F R, et al. Shared heritability and functional enrichment across six solid cancers[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 431.

[4] HE J, AHUJA N, MAKARY M A, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades[J]. Hpb, 2014, 16(1): 83-90.

[5]WU S, ZHU W, THOMPSON P, et al. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors[J]. Nat Commun, 2018, 9 (1): 3490.

[6] LIU J, GAN T, HU W, et al. Current status and perspectives in environmental oncology[J]. Chronic Dis Transl Med, 2024, 10(4): 293-301.

[7] LIMO L, DONOVAN J, FRISBEE S, et al. The exposome and the human oral microbiome through the one health lens [J]. Arch Oral Biol, 2026, 183: 106504.

[8] WILD C P. The exposome: From concept to utility[J]. Int J Epidemiol, 2012, 41(1): 24-32.

[9] 李若楠, 尚鑫, 张腾霖, 等 . 儿童肥胖与中枢性性早熟[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(7): 1034-1041.

[10] UGAI T, SASAMOTO N, LEE H Y, et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(10): 656-673.

[11] SALVATORI S, MARAFINI I, LAUDISI F, et al. Helicobacter pylori and gastric cancer: Pathogenetic mechanisms [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2895.

[12] JUN S, PARK H, KIM U J, et al. Cancer risk based on alcohol consumption levels: A comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. Epidemiol Health, 2023, 45: e2023092.

[13] CAMARGO J, PUMAREGA J A, ALGUACIL J, et al. Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer[J]. Environ Int, 2019, 127: 216-225.

[14] 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.

[15] DRUCKER D J. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity[J]. Diabetes Care, 2024, 47 (11): 1873-1888.

[16] KLEIN A P. Pancreatic cancer: A growing burden[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(12): 895-896.

[17] IODICE S, GANDINI S, MAISONNEUVE P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: A review and meta-analysis[J]. Langenbecks Arch Surg, 2008, 393(4): 535-545.

[18] ARE C, CHOWDHURY S, AHMAD H, et al. Predictive global trends in the incidence and mortality of pancreatic cancer based on geographic location, socio-economic status, and demographic shift[J]. J Surg Oncol, 2016, 114(6): 736-742.

[19] HUANG J, LOK V, NGAI C H, et al. Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer[J]. Gastroenterology, 2021, 160(3): 744-754.

[20] LIPPI G, MATTIUZZI C. The global burden of pancreatic cancer[J]. Arch Med Sci, 2020, 16(4): 820-824.

[21] 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.

[22] FAN H, YU Y, NAN H, et al. Associations between intake of calcium, magnesium and phosphorus and risk of pancreatic cancer: A population-based, case-control study in Minnesota[J]. Br J Nutr, 2021, 126(10): 1549-1557.

[23] ADAIR T, HOY D, DETTRICK Z, et al. Tobacco consumption and pancreatic cancer mortality: What can we conclude from historical data in Australia? [J]. Eur J Public Health, 2012, 22(2): 243-247.

[24] HUXLEY R, ANSARY-MOGHADDAM A, BERRINGTON DE GONZALEZ A, et al. Type-Ⅱ diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies[J]. Br J Cancer, 2005, 92(11): 2076-2083.

[25] PEZZILLI R. Alcohol abuse and pancreatic diseases: An overview[J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2015, 9(2): 102-106.

[26] WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective[J]. Food Sci Tech, 2007, 21(4): 9.

[27] CROSS A J, LEITZMANN M F, GAIL M H, et al. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk[J]. PLoS Med, 2007, 4: e325.

[28] KIM S R, KIM K, LEE S A, et al. Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: An overall and dose-response meta-analysis[J]. Nutrients, 2019, 11(4): 826.

[29] ZHAO Z, YIN Z, PU Z, et al. Association between consumption of red and processed meat and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(4): 486-493. e10.

[30] TAPSELL L C, NEALE E P, SATIJA A, et al. Foods, nutrients, and dietary patterns: Interconnections and implications for dietary guidelines[J]. Adv Nutr, 2016, 7(3): 445-454.

[31] ZOUIOUICH S, WAHL D, LIAO L M, et al. Calcium in-

take and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP diet and health study[J]. JAMA Netw Open, 2025, 8(2): e2460283.

[32] BEULENS J W, MONNINKHOF E M, VERSCHUREN W M, et al. Cohort profile: The EPIC-NL study[J]. Int J Epidemiol, 2010, 39(5): 1170-1178.

[33] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: Report of a WHO Study Group[R]. World Health Organ Tech Rep Ser, 1990, 797: 1-204.

[34] AREM H, REEDY J, SAMPSON J, et al. The Healthy Eating Index 2005 and risk for pancreatic cancer in the NIH-AARP study[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(17): 1298-1305.

[35] DINU M, PAGLIAI G, ANGELINO D, et al. Effects of popular diets on anthropometric and cardiometabolic parameters: An umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials[J]. Adv Nutr, 2020, 11(4): 815-833.

[36] KNIGHT A. Using nuts for cancer chemoprevention[J]. Cancer Inst, 2014, 106: 100-105.

[37] SIVASUBRAMANIAN B P, DAVE M, PANCHAL V, et al. Comprehensive review of red meat consumption and the risk of cancer[J]. Cureus, 2023, 15(9): e45324.

[38] BURTON D G A, FARAGHER R G A. Obesity and type-2 diabetes as inducers of premature cellular senescence and ageing[J]. Biogerontology, 2018, 19(6): 447-459.

[39] HO W J, JAFFEE E M, ZHENG L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(9): 527-540.

[40] STORZ P, CRAWFORD H C. Carcinogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Gastroenterology, 2020, 158(8): 2072-2081.

[41] RUZE R, SONG J, YIN X, et al. Mechanisms of obesity- and diabetes mellitus-related pancreatic carcinogenesis: A comprehensive and systematic review[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 139.

[42] ANTTILA A, PUKKALA E, SALLMÉN M, et al. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons[J]. J Occup Environ Med, 1995, 37(7): 797-806.

[43] ANTTILA A, PUKKALA E, RIALA R, et al. Cancer incidence among Finnish workers exposed to aromatic hydrocarbons[J]. Int Arch Occup Environ Health, 1998, 71(3): 187-193.

[44] ARMSTRONG B K, MCNULTY J C, LEVITT L J, et al. Mortality in gold and coal miners in Western Australia with special reference to lung cancer[J]. Br J Ind Med, 1979, 36 (3): 199-205.

[45] LI Y, FLETCHER T, MUCS D, et al. Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water[J]. Occup Environ Med, 2018, 75(1): 46-51.

[46] LANGENBACH B, WILSON M. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): significance and considerations within the regulatory framework of the USA[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(21): 11142.

[47] PANIERI E, BARALIC K, DJUKIC-COSIC D, et al. PFAS molecules: A major concern for the human health and the environment[J]. Toxics, 2022, 10(2): 44.

[48] GAINES L G T. Historical and current usage of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): A literature review[J]. Am J Ind Med, 2023, 66(5): 353-378.

[49] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER(IARC) WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture[R]. Lyon: IARC, 2017: 37-110.

[50] LUPTON D. M-health and health promotion: The digital cyborg and surveillance society[J]. Soc Theory Health, 2012, 10(3): 229-244.

[51] FENTON S E, DUCATMAN A, BOOBIS A, et al. Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: Current state of knowledge and strategies for informing future research[J]. Environ Toxicol Chem, 2021, 40(3): 606-630.

[52] SCHRENK D, BIGNAMI M, BODIN L, et al. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food[J]. EFSA J, 2020, 18(9): e06223.

[53] KAMENDULIS L M, HOCEVAR J M, STEPHENS M, et al. Exposure to perfluorooctanoic acid leads to promotion of pancreatic cancer[J]. Carcinogenesis, 2022, 43(5): 469-478.

[54] LOWENFELS A B, MAISONNEUVE P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2006, 20(2): 197-209.

[55] WOGAN G N, HECHT S S, FELTON J S, et al. Environmental and chemical carcinogenesis[J]. Semin Cancer Biol, 2004, 14(6): 473-486.

[56] OJAJARVI A, PARTANEN T, AHLBOM A, et al. Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: A meta-analysis[J]. Am J Epidemiol, 2001, 153(9): 841-850.

[57] ANDREOTTI G, SILVERMAN D T. Occupational risk factors and pancreatic cancer: A review of recent findings[J]. Mol Carcinog, 2012, 51(1): 98-108.

[58] SANTIBANEZ M, VIOQUE J, ALGUACIL J, et al. Occupational exposures and risk of pancreatic cancer[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(10): 721-730.

[59] WEIDERPASS E, PARTANEN T, KAAKS R, et al. Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer [J]. Scand J Work Environ Health, 1998, 24(3): 165-174.

[60] ALGUACIL J, KAUPPINEN T, PORTA M, et al. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain[J].

Ann Occup Hyg, 2000, 44(5): 391-403.

[61] BOSCH DE BASEA M, PORTA M, ALGUACIL J, et al. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer[J]. Occup Environ Med, 2011, 68(5): 332-338.

[62] OJAJÄRVI I A, PARTANEN T J, AHLBOM A, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: A meta-analysis [J]. Occup Environ Med, 2000, 57(5): 316-324.

[63] OLLER A R, COSTA M, OBERDÖRSTER G. Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1997, 143(1): 152-166.

[64] FORASTIERE F, QUERCIA A, MICELI M, et al. Cancer among farmers in central Italy[J]. Scand J Work Environ Health, 1993, 19(6): 382-389.

[65] ANDREOTTI G, FREEMAN L E, HOU L, et al. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort[J]. Int J Cancer, 2009, 124(10): 2495-2500.

[66] LO A C, SOLIMAN A S, EL-GHAWALBY N, et al. Lifestyle, occupational, and reproductive factors in relation to pancreatic cancer risk[J]. Pancreas, 2007, 35(2): 120-129.

[67] FRYZEK J P, GARABRANT D H, HARLOW S D, et al. A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan[J]. Int J Cancer, 1997, 72(1): 62-67.

[68] CHARKIEWICZ A E, OMELJANIUK W J, NOWAK K, et al. Cadmium toxicity and health effects-a brief summary[J]. Molecules, 2023, 28(18): 6620.

[69] ERIKSEN K T, HALKJÆR J, MELIKER J R, et al. Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: A Danish prospective cohort study[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 177.

[70] WADDELL N, PAJIC M, PATCH A M, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer[J]. Nature, 2015, 518(7540): 495-501.

[71] BEREZIARTUA A, HUSS A, KERS J G, et al. Pre-harvest aflatoxin contamination in crops and climate change factors: A European overview[J]. Toxins (Basel), 2025, 17(7): 344.

[72] FOWLER B A, WHITTAKER M H, LIPSKY M, et al. Oxidative stress induced by lead, cadmium and arsenic mixtures: 30-day, 90-day, and 180-day drinking water studies in rats: An overview[J]. Biometals, 2004, 17(5): 567-568.

[73] SOHRABI M, GHOLAMI A, AZAR M H, et al. Trace element and heavy metal concentrations in colorectal cancer: Comparison between cancerous and non-cancerous tissues [J]. Biol Trace Elem Res, 2018, 183(1): 1-8.

[74] AMARAL A F, PORTA M, SILVERMAN D T, et al. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements[J]. Gut, 2012, 61(11): 1583-1588.

[75] HENKLER F, BRINKMANN J, LUCH A. The role of oxidative stress in carcinogenesis induced by metals and xenobiotics[J]. Cancers, 2010, 2(2): 376-396.

[76] FINLEY J W, DAVIS C D. Manganese deficiency and toxicity: Are high or low dietary amounts of manganese cause for concern?[J]. Biofactors, 1999, 10(1): 15-24.

[77] LI S, LU L, LIAO X, et al. Manganese elevates manganese superoxide dismutase protein level through protein kinase C and protein tyrosine kinase[J]. Biometals, 2016, 29(2): 265-274.

[78] PENG P, CAO J, CHENG W, et al. Manganese dioxide-based in situ vaccine boosts antitumor immunity via simultaneous activation of immunogenic cell death and the STING pathway[J]. Acta Biomater, 2025, 194: 467-482.

[79] YADAV D, LOWENFELS A B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer[J]. Gastroenterology, 2013, 144(6): 1252-1261.

[80] RAZZAQUE M S, WIMALAWANSA S J. Minerals and human health: From deficiency to toxicity[J]. Nutrients, 2025, 17(3): 454.

[81] FATIMA G, DZUPINA A, B ALHMADI H, et al. Magnesium matters: A comprehensive review of its vital role in health and diseases[J]. Cureus, 2024, 16(10): e71392.

[82] GRANT W B. Cancer incidence rates in the US in 2016-2020 with respect to solar UVB doses, diabetes and obesity prevalence, lung cancer incidence rates, and alcohol consumption: An ecological study[J]. Nutrients, 2024, 16(10): 1450.

[83] CALDERÓN-GERSTEIN W S, TORRES-SAMANIEGO G. High altitude and cancer: An old controversy[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2021, 289: 103655.

[84] ENGELSEN O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status[J]. Nutrients, 2010, 2 (5): 482-495.

[85] ZHENG S, LIN J, PANG Z, et al. Aberrant cholesterol metabolism and Wnt/β -catenin signaling coalesce via Frizzled5 in supporting cancer growth[J]. Adv Sci, 2022, 9 (28): e2200750.