

糖尿病对非肌层浸润性膀胱癌预后影响的 Meta 分析

简伟明 雷云震 黄静波 胡 伟 吴利平 张 华

摘要 **目的** 系统评价糖尿病对非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)患者预后的影响。**方法** 通过计算机检索 PubMed、EMBase、Web of Science、CNKI、CBM 和维普数据库,收集有关糖尿病影响 NMIBC 患者预后的队列研究,评价糖尿病对 NMIBC 患者无复发生存时间(recurrence free survival, RFS)和无进展生存时间(progression free survival, PFS)的影响,检索时间从建库至 2019 年 5 月。由两名研究者独立筛选文献、提取资料并对纳入研究进行质量评价和偏倚风险评估后,采用进行 Stata 15.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 篇队列研究,研究对象合计 2438 例,其中合并糖尿病患者 443 例,未合并糖尿病患者 1995 例。Meta 分析结果显示,糖尿病增加了 NMIBC 患者术后的无复发生存风险(HR = 1.69, 95% CI: 1.30 ~ 2.21, $P = 0.000$)和无进展生存风险(HR = 2.46, 95% CI: 1.40 ~ 4.43, $P = 0.002$),差异均有统计学意义。敏感度分析显示本研究的稳定性较好,漏斗图提示未见明显发表偏倚。**结论** 糖尿病可使 NMIBC 患者术后的肿瘤复发和进展风险升高,使患者预后不佳。建议加强 NMIBC 合并糖尿病患者的血糖管理,积极预防肿瘤的复发和进展。

关键词 糖尿病 膀胱癌 非肌层浸润性 预后 Meta 分析

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.01.010

Prognostic Effect of Diabetes Mellitus on Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Meta-analysis. Jian Weiming, Lei Yunzhen, Huang Jingbo, et al. Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Shaanxi 710032, China

Abstract Objective To systematically evaluate the effect of diabetes mellitus on the prognosis of patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). **Methods** PubMed, EMBase, Web of Science, CNKI, CBM and VIP databases were electronically searched to collect cohort studies on the effect of diabetes on the prognosis of NMIBC patients from the establishment of the database to May 2019. The effects of diabetes on recurrence free survival (RFS) and progression free survival (PFS) of NMIBC patients were evaluated. Two reviewers independently screened literatures, extracted data and evaluated the quality and risk of bias of the included studies. The Meta-analysis was conducted with Stata 15.0 software. **Results** Five cohort studies with 2438 NMIBC patients were included, involving 443 cases of diabetes mellitus and 1995 cases of non-diabetes mellitus. Meta-analysis showed that diabetes increased the risk of recurrence free survival (HR = 1.69, 95% CI: 1.30 - 2.21, $P = 0.000$) and progression free survival (HR = 2.46, 95% CI: 1.40 - 4.43, $P = 0.002$) after tumor resection. There was statistically significant differences between two groups. Sensitivity analysis showed that the study was stable, and funnel plot showed no significant publication bias. **Conclusion** Diabetes mellitus increases the risk of recurrence and progression of NMIBC patients after tumor resection, and lead to poor prognosis. It is suggested that plasma glucose management be conducted in NMIBC patients with diabetes mellitus to prevent recurrence and progress of tumors.

Key words Diabetes mellitus; Bladder cancer; Non-muscle invasive; Prognosis; Meta-analysis

膀胱癌是常见的恶性肿瘤之一,其发生率在全球恶性肿瘤中排名第 10 位,2018 年全球新增膀胱癌患者约 55 万人,因膀胱癌死亡人数约 20 万人,严重威

胁着人类的健康^[1]。在所有膀胱癌患者中,约 75% 属于非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC),并主要采用经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)进行治疗^[2]。随着人口老龄化的加速,糖尿病的发生率呈逐年上升趋势,糖尿病人群在 2013 年已达到 3.8 亿,预计到 2030 年将有 4.7 亿糖尿病患者,已有多项研究表明,糖尿病与膀胱癌的发生、进展及预后相关^[3-5]。国内外有关糖尿病对 NMIBC 预后影响的报道并不多见,且目前尚无研究者进行相关的

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370928);陕西省社会发展科技攻关计划项目(2015SF095);空军军医大学第一附属医院学科助推计划基金资助项目(XJZT18ML79)

作者单位:710032 西安,空军军医大学第一附属医院老年病科(简伟明、雷云震、吴利平、张华);710032 西安,空军军医大学第二附属医院泌尿外科(黄静波、胡伟)

通讯作者:张华,副主任医师,副教授,电子信箱:zhanghua77@fm-mu.edu.cn

Meta 分析。为了探讨 NMIBC 合并糖尿病患者的预后,笔者对既往已发表的有关其无复发生存时间 (recurrence free survival, RFS) 和无进展生存时间 (progression free survival, PFS) 的队列研究结果进行 Meta 分析,比较合并糖尿病与非合并糖尿病的 NMIBC 患者的预后差异,为膀胱肿瘤的临床诊治工作提供一定参考。

资料与方法

1. 检索方法:计算机检索 PubMed、EMBase、Web of Science、中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和维普 (VIP) 数据库,收集糖尿病对 NMIBC 预后影响的前瞻性或回顾性队列研究,检索时限为建库至 2019 年 5 月 21 日,同时查阅相关文献的引用文献。纳入文献的语言类型为中文或英文。中文检索词包括糖尿病、膀胱癌、尿路上皮癌、非肌层浸润、预后等。英文检索词包括 diabetes、bladder cancer、urothelial carcinoma、urinary bladder neoplasms、non-muscle invasive、survival、prognosis 等。根据不同的数据库对检索词进行相应调整。

2. 纳入与排除标准:(1) 纳入标准:①以 NMIBC 患者为研究对象的队列研究;②经病理诊断为 NMIBC,且首次治疗方式为 TURBT 的患者;③糖尿病诊断明确,且糖尿病的诊断在初次 TURBT 手术之前;④结局指标包括无复发生存时间和无进展生存时间等相关预后指标,无复发生存时间定义为从最初的 TURBT 术后到第 1 次肿瘤复发的时间,无进展生存时间定义为从最初的 TURBT 术后到肿瘤进展的时间,肿瘤分期或分级的增加均认为肿瘤进展;⑤文献中提供了风险比 (hazard ratio, HR) 和 95% 可信区间 (95% CI),或者可以通过文献中的生存曲线 (Kaplan-Meier 曲线) 和相关数据进行计算;⑥若同一项研究发表了不同时期的研究结果,则纳入最新的研究数据。(2) 排除标准:①肌层浸润性膀胱癌、膀胱腺癌、膀胱鳞癌等其他类型膀胱肿瘤的研究;②采用非 TURBT 手术作为首次治疗方式的研究;③综述、个案报道、系统评价等文献类型;④研究质量差、不能获取全文的文献;⑤文献中数据信息不全者。

3. 文献质量评价:由两位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献和评价文献质量,而后交叉对比分析最终所需数据,如遇分歧则通过小组讨论进行裁决。采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS) 进行文献质量评价,量表采用星

级系统的半定量原则,从对象选择、可比性和结局等 3 个方面进行评价,总分在 0~9 分,如果所得分数 ≥ 5 分,则认为是相对高质量文献,可纳入本研究^[6]。

4. 数据提取:根据研究目的主要提取的数据内容包括第一作者的姓名、文献发表时间、国家、研究年限、随访时间、患者数量、年龄、性别比例、无复发生存期和 95% CI 等数据。

5. 统计学方法:应用 Stata15.0 统计学软件对数据进行 Meta 分析,并将各研究中的 HR 与 95% CI 进行合并。对纳入的研究进行异质性检验,若 $I^2 < 50\%$, $P > 0.10$ 为各研究无显著异质性,选用固定效应模型 (fixed effects model, FEM) 进行分析;若 $I^2 \geq 50\%$, $P \leq 0.10$ 为各研究存在异质性,选用随机效应模型 (random effects model, REM) 进行分析。对 Meta 分析的结果进行敏感度分析,以评估结果的稳定性。绘制漏斗图进行发表偏倚分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 文献筛选流程和结果:按照检索策略检索,粗略检索到 2736 篇文献,剔除重复文献,根据纳入和排除标准最终纳入研究 5 篇,其中 2 篇国内研究 (上海市 1 篇、天津市 1 篇),2 篇韩国研究,1 篇欧美的多中心研究^[7-11]。研究对象合计为 2438 例,其中糖尿病组 443 例,非糖尿病组 1995 例。研究年限为 1996~2013 年,研究对象均来自医院。纳入文献的检索策略见图 1,基本资料见表 1。

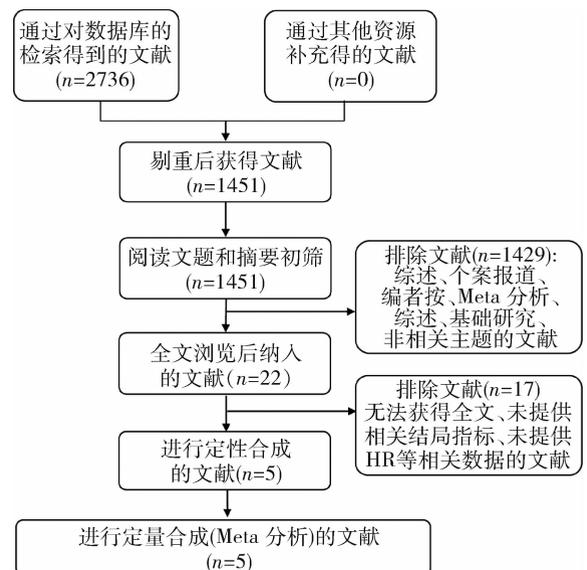


图 1 文献筛选流程图

表1 纳入研究的基本资料

纳入研究	国家	研究年限 (年)	随访时间 (月)	性别(男性/ 女性)	平均年龄 (岁)	例数(n)		结局 指标	NOS 评分
						DM	N-DM		
Hwang等(2011年) ^[9]	韩国	2000~2010	34.0(1~289) ^a	219/32	67.0	92	159	RFS, PFS	7
Rieken等(2013年) ^[11]	欧美*	1996~2007	64.0(22~106) ^b	855/262	65.0	125	992	RFS, PFS	8
潘麒等(2014年) ^[7]	中国	2007~2011	56.8(4~83) ^a	172/53	63.5	58	167	RFS, PFS	6
沙楠等(2016年) ^[8]	中国	2012~2013	14.2(4~40) ^a	155/45	64.6	41	159	RFS, PFS	6
Ahn等(2016年) ^[10]	韩国	2004~2005	46.0(3~172) ^a	314/331	64.6	127	518	RFS, PFS	7

DM. 糖尿病组; N-DM: 非糖尿病组; a. 中位数(全距); b. 中位数(四分位间距); RFS. 无复发生存时间; PFS. 无进展生存时间; * 美国、瑞士、法国、德国、捷克、加拿大和澳大利亚共同参与的多中心临床研究

2. 文献质量评价: 采用 NOS 量表对最终纳入的 5 篇回顾性队列研究进行文献质量评价, 评分结果显示, 本研究纳入的 5 篇队列研究 NOS 评分皆 > 5 分, 均属于高质量文献, 可纳入 Meta 分析, 详见表 1。

3. Meta 分析结果: (1) 无复发生存时间: 5 项研究报道了 RFS, 研究组间存在异质性 ($I^2 = 57.7\%$, $P = 0.051$), 因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。分析结果详见图 2, 糖尿病可增加 NMIBC 患者术后

的肿瘤复发风险 ($HR = 1.69, 95\% CI: 1.30 \sim 2.21, P = 0.000$), 差异有统计学意义。(2) 无进展生存时间: 5 项研究均报道了糖尿病对 NMIBC 患者 PFS 的影响, 异质性检验显示各研究间存在异质性 ($P = 0.071, I^2 = 53.7\%$), 故采用随机效应模型分析。结果显示, 合并糖尿病的 NMIBC 患者 PFS 较非合并糖尿病的患者明显缩短, 差异有统计学意义 ($HR = 2.46, 95\% CI: 1.40 \sim 4.33, P = 0.002$, 图 3)。

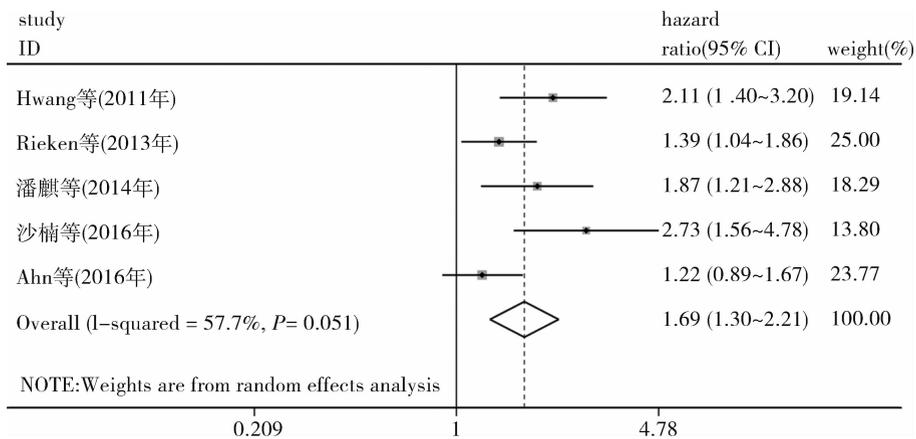


图2 糖尿病对 NMIBC 患者 RFS 影响的 Meta 分析

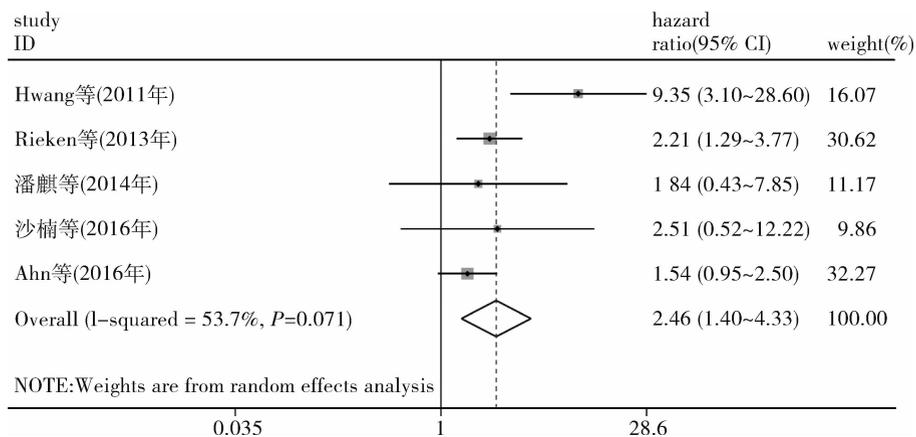


图3 糖尿病对 NMIBC 患者 PFS 影响的 Meta 分析

4. 敏感度分析: 分别对 RFS 和 PFS 进行敏感度分析(图 4), 结果显示, 剔除 5 篇文献中的任何 1 篇,

并未对结果产生明显改变, 说明本研究 Meta 分析的结果稳定性较好。

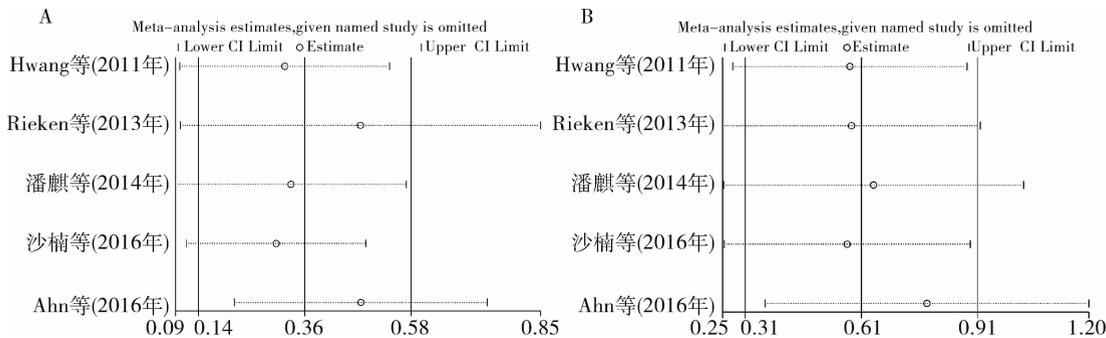


图 4 RFS (A) 和 PFS (B) 的敏感度分析图

5. 发表偏倚分析: 为了评估纳入文献的发表偏倚, 针对 RFS 和 PFS 结局指标分别绘制漏斗图(图

5), 结果显示图形分布较集中, 左右较对称, 提示发表偏倚存在的可能性较小。

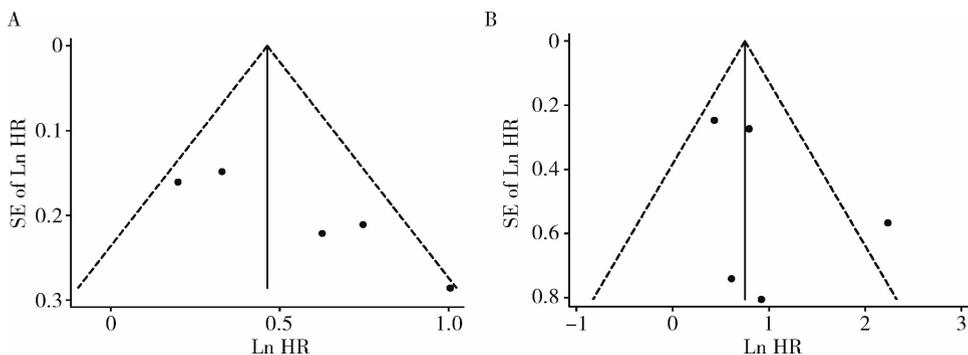


图 5 RFS (A) 和 PFS (B) 的漏斗图

讨 论

膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤, 其中膀胱尿路上皮癌占有膀胱癌的 90% 以上; 而根据肿瘤明显不同的两类临床结局, 可将膀胱尿路上皮癌分为非肌层浸润性膀胱癌 (non - muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 和肌层浸润性膀胱癌 (muscle invasive bladder cancer, MIBC)^[12]。NMIBC 主要侵犯黏膜层和黏膜下层, 不侵犯肌层, 肿瘤细胞的生长较局限, 肿瘤的进展和远处转移率较低, 预后相对较好^[13]。经尿道膀胱肿瘤切除术 (transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 是 NMIBC 的一线治疗方案, TURBT 与膀胱内药物灌注相结合的治疗方式可使 NMIBC 的 5 年生存率保持在相对较高的水平, 然而 NMIBC 的复发率和进展率可分别高达 78% 和 54%, 这给临床医疗工作者带来了极大的挑战^[14]。

糖尿病是当今最常见的代谢性疾病之一。目前研究表明, 糖尿病与多种恶性肿瘤之间有着密切联系, 如胰腺癌、肝癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌等, 其中也

包括膀胱癌^[15, 16]。Xu 等^[16]的一项纳入 1350 万例研究对象的 Meta 分析结果表明, 与非糖尿病患者比较, 糖尿病患者的膀胱癌发生率和病死率显著升高 ($P=0.000$)。

本研究纳入了 2438 例 NMIBC 患者, 探讨了糖尿病对 NMIBC 患者预后的影响。通过 Meta 分析显示, 合并糖尿病的 NMIBC 患者与未合并糖尿病的患者比较, 其术后肿瘤复发风险和肿瘤进展的风险明显升高, 术后无复发生存期和无进展生存期显著缩短, 差异均有统计学意义, 表明糖尿病可使 NMIBC 患者预后不良。当前, 国内外不少研究者对糖尿病和膀胱癌之间的关系也进行了研究。Ozer 等^[17]对 418 例 NMIBC 患者的术后病理组织学样本进行分析表明, 合并糖尿病的 NMIBC 患者 TNM 分期更差 ($P=0.000$) 且更早地出现转移, 然而其未对 NMIBC 患者的预后情况进行随访观察。Peng 等^[18]进行的一项系统回顾主要证明了代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 可增加膀胱癌的发病风险, 并在亚组分析中发现

糖尿病可使膀胱癌的发病风险和死亡风险升高,但未对 NMIBC 的预后情况展开分析。Lenis 等^[19]研究认为,MS 与经过卡介苗灌注治疗后的 NMIBC 患者的肿瘤复发和进展有关,但该项研究仅纳入 90 例研究对象,且未针对糖尿病人群进行讨论。

糖尿病影响 NMIBC 患者预后的确切机制尚不清楚。Hua 等^[20]研究认为,糖尿病患者往往存在胰岛素抵抗而使血液循环中的胰岛素浓度升高,而升高的胰岛素可与肿瘤细胞表面大量表达的胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 和胰岛素样生长因子受体 (insulin-like growth factor receptor, IGF-R) 结合,加速肿瘤细胞的蛋白质合成代谢,促进肿瘤细胞的增殖和转移。癌细胞无法通过脂肪代谢途径获得能量,而主要依赖葡萄糖进行能量代谢,糖尿病患者体内的高血糖状态恰好为癌细胞的代谢和增殖提供了有利的环境,也使肿瘤复发和进展的风险升高^[20]。糖尿病患者较容易发生泌尿系统感染,He 等^[21]研究认为,包括无症状细菌尿在内的泌尿系感染均可使机体发生氧化应激反应,导致血糖升高,而炎症的刺激、血糖的波动、氧化应激反应等均可能与 NMIBC 的预后不良相关。慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是糖尿病的常见慢性并发症之一。Rausch 等^[22]研究指出,CKD 患者尿液中细胞角蛋白-18 (cytokeratin-18) 等炎性蛋白的浓度升高,可能使膀胱肿瘤细胞在生物学上呈现出更强的侵袭性并更早地出现肿瘤复发。另外,二甲双胍、吡格列酮等降糖药物的使用也可能对 NMIBC 的预后产生影响^[23,24]。

本研究是首篇关于糖尿病对 NMIBC 预后影响的 Meta 分析,并且研究结果证实了糖尿病缩短了 NMIBC 患者术后的无复发生存时间和无进展生存时间,使患者预后不良。通过对 RFS 和 PFS 的敏感度分析显示,剔除 5 篇文献中的任何 1 篇,结果未出现明显的改变,说明本 Meta 分析的稳定性较好,漏斗图也提示未存在明显发表偏倚。然而,本研究仍存在一些局限性。首先,本研究纳入的文献中仅有 3 篇对 TURBT 术后的膀胱内治疗情况进行介绍,2 篇文献讨论了二甲双胍对 NMIBC 预后的影响,1 篇文献分析了血糖控制情况对肿瘤预后的影响^[8-11]。由于各研究机构的手术水平、术后化疗或免疫治疗情况、降糖药物的使用、术后血糖控制情况等均存在差异,这些混杂因素都可能是各研究之间异质性产生的来源。其次,本纳入的研究数量较少,且均为 2011 年以后发表的文献,这主要考虑与 NMIBC 名称的提出并被研

究者广泛接受的时间较晚有关,也表明 NMIBC 具有广阔的研究前景。最后,本研究仅检索数据库中已发表的文献,未考虑学位论文、会议论文等其他未发表的研究,可能存在一定的发表偏倚。

综上所述,本研究提示了糖尿病可增加 NMIBC 患者术后肿瘤复发和进展的风险,糖尿病可能是 NMIBC 患者预后的独立危险因素之一,因此应加强 NMIBC 合并糖尿病患者的术后随访,针对糖尿病进行有效干预,积极预防肿瘤的复发和发展。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394-424
- 2 Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta-T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1-3 years of maintenance bacillus calmette-fuérin (article) [J]. *Eur Urol*, 2016, 69 (1): 60-69
- 3 Xu Z, Yu D, Yin X, et al. Socioeconomic status is associated with global diabetes prevalence [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (27): 44434-44439
- 4 Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, et al. Diabetes and cancer: a review of current knowledge [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124 (5): 263-275
- 5 简伟明,雷云霞,吴利平,等. 糖尿病与膀胱癌相关性研究进展 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18 (2): 152-156
- 6 Stang A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses (Note) [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25 (9): 603-605
- 7 潘麒,张连华,林世龙,等. 糖尿病与非肌层浸润性膀胱癌预后的关系 (附 225 例报告) [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014, 29 (12): 1080-1084
- 8 沙楠,胡海龙,谢林国,等. 非肌层浸润性膀胱癌并糖尿病患者的预后及其意义 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31 (4): 344-348
- 9 Hwang EC, Kim YJ, Hwang IS, et al. Impact of diabetes mellitus on recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder carcinoma: a retrospective cohort study [J]. *Int J Urol*, 2011, 18 (11): 769-776
- 10 Ahn JH, Jung SI, Yim SU, et al. Impact of glycemic control and metformin use on the recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer in patients with diabetes mellitus [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31 (9): 1464-1471
- 11 Rieken M, Xylinas E, Kluth L, et al. Association of diabetes mellitus and metformin use with oncological outcomes of patients with non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *BJU Int*, 2013, 112 (8): 1105-1112
- 12 Hurst C, Rosenberg J, Knowles M. SnapShot: bladder cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34 (2): 350