

文章编号 1006-8147(2017)01-0053-03

论著

## 糖尿病及二甲双胍对上尿路肿瘤术后复发的影响

刘 豫, 薄志强, 张志宏

(天津医科大学第二医院泌尿外科, 天津市泌尿外科研究所, 天津 300211)

**摘要** 目的:探究糖尿病(DM)及二甲双胍的使用对上尿路肿瘤(UUT-UC)患者行根治性肾输尿管切除(RNU)术后膀胱内肿瘤复发的影响。方法:收集行 RNU 术且既往无膀胱肿瘤病史的 301 例 UUT-UC 患者临床资料。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Cox 回归模型探讨 RNU 术后膀胱内肿瘤复发的临床影响因素。结果:纳入研究的患者中 68 例(22.6%)有 DM, 其中 36 例(12.0%)使用二甲双胍降糖药, 随访期间有 82 例(27.2%)出现膀胱内肿瘤复发。非 DM、DM 未使用二甲双胍及 DM 使用二甲双胍患者膀胱内肿瘤复发的发生率分别为 25.3%、53.1%、16.7%。Cox 回归模型多因素分析显示, 与非 DM 及 DM 使用二甲双胍相比, DM 未使用二甲双胍患者无复发生存期(RFS)显著缩短(分别  $P=0.004$ ;  $P=0.007$ ), 而 DM 使用二甲双胍较非 DM 患者的 RFS 差异无统计学意义( $P=0.298$ )。结论:DM 未使用二甲双胍是 UUT-UC 患者术后膀胱内肿瘤复发的危险因素, 而使用二甲双胍可以降低甚至消除这种不利影响。

**关键词** 糖尿病; 二甲双胍; 尿路上皮癌; 根治性肾输尿管切除术; 膀胱肿瘤; 肿瘤复发

中图分类号 R737

文献标志码 A

## Effect of diabetes mellitus and metformin on intravesical recurrence after radical nephroureterectomies in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma

LIU Yu, BO Zhi-qiang, ZHANG Zhi-hong

(Department of Urology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Urology, Tianjin 300211, China)

**Abstract Objective:** To assess the effect of diabetes mellitus (DM) and metformin on intravesical recurrence of patients treated with radical nephroureterectomies (RNU) for upper urinary tract urothelial carcinoma (UUT-UC). **Methods:** The clinicopathological data of 301 patients with UUT-UC who received RNU and had no histories of bladder neoplasm previously were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier survival curves were applied to estimate survival time and Cox's regression model was conducted to explore the clinical impact factors for intravesical recurrence after RNU. **Results:** Of the 301 patients, a total of 68 (22.6%) patients had DM, of which 36 (12.0%) patients used metformin, and 82 (27.2%) patients experienced intravesical recurrences. Intravesical recurrences were discovered in 25.3%, 53.1% and 16.7% of non-diabetic patients, DM without metformin, and DM with metformin, respectively. In Cox's regression model multivariate analysis, diabetic patients who did not use metformin had a significantly shorter duration of recurrence-free survival (RFS), compared with non-diabetic patients and diabetic patients who used metformin ( $P=0.004$ ,  $P=0.007$  respectively), but diabetic patients who used metformin did not have a higher risk of RFS than non-diabetic patients ( $P=0.298$ ). **Conclusion:** DM patients with UUT-UC not taking metformin may be at an increased risk of intravesical recurrence after RNU, but the use of metformin can reduce or even eliminate the poor prognosis.

**Key words** diabetes mellitus; metformin; upper urinary tract urothelial carcinoma; radical nephroureterectomies; bladder neoplasm; tumor recurrence

上尿路肿瘤(upper urinary tract urothelial carcinoma, UUT-UC)是一种相对少见的肿瘤,约占尿路上皮癌的 5%。根治性肾输尿管切除术(radical nephroureterectomy, RNU)及膀胱袖口状切除术是治疗 UUT-UC 的金标准<sup>[1]</sup>,术后膀胱内肿瘤复发率为 20%~50%<sup>[2]</sup>,而膀胱内肿瘤复发是影响 UUT-UC 患者生存的重要预测因素。糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种常见的慢性疾病,目前已经证实其是多种恶性肿瘤的高危影响因素<sup>[3]</sup>,目前二甲双胍是治

疗 2 型 DM 广泛使用的一种口服降糖药。有研究发现,二甲双胍对多种肿瘤均具有一定的抑制作用,并可显著增强化疗药物的抗肿瘤作用<sup>[4-5]</sup>,但目前尚无关于 DM 及 DM 使用二甲双胍对 UUT-UC 患者预后的报道。本研究通过回顾性分析 UUT-UC 患者 RNU 术后的临床及随访资料,探讨 DM 及二甲双胍的使用对术后膀胱内肿瘤复发及相关预后的影响。

### 1 资料与方法

1.1 病例资料 收集天津医科大学第二医院于 2008 年 1 月-2013 年 12 月收治的 384 例肾盂、输

作者简介 刘豫(1990-),男,硕士在读,研究方向:泌尿外科;通信作者:张志宏, E-mail: drzhangzhong@163.com。

尿管肿瘤患者,均经开放性或腹腔镜 RNU 术后病理确诊为 UUT-UC,肿瘤病理标准依据 2004WHO 分级及 2002 年 TNM 分期标准。其中,排除 57 例 RNU 术前合并膀胱肿瘤、10 例 RNU 术前肿瘤远处转移、7 例 RNU 术后行体外放疗及 9 例失访后,最终纳入 301 例 UUT-UC 患者,包括男性 181 例(60.1%)和女性 120 例(39.9%),中位年龄为 68.0 (60.0~74.8)岁。术前诊断包括尿脱落细胞学检查、膀胱镜检查 and 影像学检查。

1.2 随访 RNU 术后 2 年内每 3~4 个月行尿脱落细胞学、膀胱镜、B 超和 CT 检查,第 3 年每 6 个月复查 1 次,5 年以后每年复查 1 次。术后所有患者均行规律性膀胱灌注化疗。随访终止日期为 2015 年 12 月,中位随访时间为 41(29~64)个月,期间有 82 例(27.2%)患者出现膀胱内肿瘤复发,中位复发时间为 11(7~15)个月。术后 1 年及 2 年内有 50 例、71 例患者复发,分别占总复发人数的 61.0%、86.6%。

1.3 分组及生存分析资料 本研究对象分为 3 组:非 DM 患者组、DM 未使用二甲双胍患者组及 DM 使用二甲双胍患者组,3 组患者术后膀胱内肿瘤复发率分别为 25.3%、53.1%、16.7%( $\chi^2$  检验,  $P=0.001$ )。DM 患者均为口服降糖药物,未使用胰岛素治疗,且

无胰岛素抵抗。除合并糖尿病及其用药外,选取以下几方面的潜在预后因素纳入研究:年龄、性别、高血压、临床病理分级及分期、淋巴血管侵犯、肿瘤位置、肿瘤多灶性和辅助化疗。考虑患者的体质量、肥胖指数、代谢综合征等影响因素对本研究无实际意义,未纳入研究。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计分析软件。应用 Kaplan-Meier 法绘制 3 组患者的 RFS 生存曲线,通过 Cox 回归模型分析 UUT-UC 患者 RNU 术后膀胱内肿瘤复发的临床影响因素,并用危险比(HR)及其 95%可信区间(CI)表示。以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Cox 回归模型单因素分析显示,多灶肿瘤、术后辅助化疗和 DM 及二甲双胍使用是术后膀胱内肿瘤复发的影响因素( $P<0.05$ )。与非 DM 患者相比,DM 未使用二甲双胍会增加 RNU 术后膀胱内肿瘤复发的风险( $P<0.001$ ),而 DM 使用二甲双胍对术后膀胱内肿瘤复发无影响( $P=0.245$ )(表 1)。

2.2 Cox 回归模型多因素分析显示,术后辅助化疗和 DM 及二甲双胍使用是术后膀胱内肿瘤复发的独立影响因素。其中与非 DM 患者相比,DM 未使用

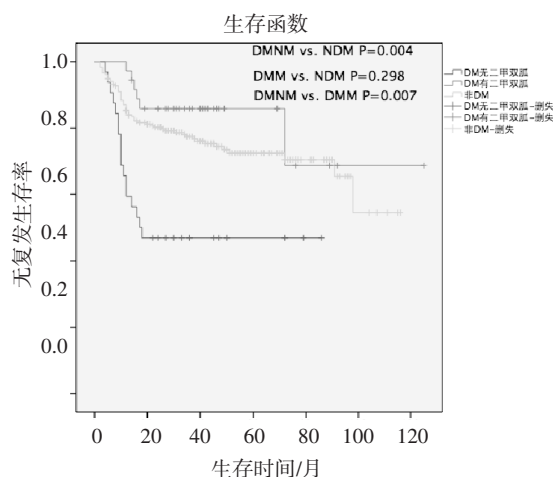
表 1 Cox 回归模型分析 UUT-UC 患者 RNU 术后膀胱内肿瘤复发影响因素

Tab 1 Cox's regression model analysis of influencing factors of intravesical recurrence after RNU in patients with UUT-UC

变量		单因素分析			多因素分析		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄/岁	≤65	对照	—	—			
	>65	1.215	0.784-1.883	0.383			
性别	女	对照	—	—			
	男	1.216	0.772-1.916	0.398			
高血压	无	对照	—	—			
	有	1.184	0.761-1.843	0.455			
DM+二甲双胍	非 DM	对照	—	<0.001	对照	—	0.005
	DM 未使用二甲双胍	2.286	1.560-4.621	<0.001	2.370	1.325-4.238	0.004
	DM 使用二甲双胍	0.608	0.262-1.408	0.245	0.640	0.276-1.483	0.298
病理分级	低级别	对照	—	—			
	高级别	1.587	0.793-3.176	0.192			
病理分期	Ta/Tis/T1	对照	—	0.378			
	T2	0.626	0.344-1.139	0.125			
	T3	0.977	0.577-1.654	0.931			
	T4	1.616	0.391-6.675	0.508			
淋巴血管侵犯	无	对照	—	—			
	有	0.852	0.411-1.769	0.668			
肿瘤位置	肾盂	对照	—	—			
	输尿管	1.429	0.887-2.304	0.142			
多灶肿瘤	单灶	对照	—	—	对照	—	
	多灶	2.762	1.376-5.545	0.004	1.760	0.831-3.727	0.140
术后辅助化疗	无	对照	—	—	对照	—	—
	有	0.513	0.288-0.913	0.023	0.556	0.311-0.995	0.048

二甲双胍是术后膀胱内肿瘤复发的独立危险因素( $P=0.004$ ),而 DM 使用二甲双胍不会增加膀胱内肿瘤发生的风险( $P=0.298$ )(表 1)。

图 1 示,DM 未使用二甲双胍无复发生存期(RFS)与 DM 使用二甲双胍相比显著缩短( $P=0.007$ )。



NDM=非糖尿病, DMNM=糖尿病未使用二甲双胍, DMM=糖尿病使用二甲双胍

图 1 非 DM、DM 未使用二甲双胍及 DM 使用二甲双胍患者 RFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig 1 Kaplan-Meier survival curve for recurrence-free survival stratified by non-diabetic patients, DM without metformin and DM with metformin

### 3 讨论

近年来,多项研究证实与正常人群相比较,DM 患者其膀胱肿瘤的发生率及肿瘤相关死亡率明显较高,其具体机制仍在探索中,目前比较认同的观点是其与 DM 本身导致的高血糖、高胰岛素血症和脂质代谢紊乱密切相关<sup>[6-7]</sup>。在一项 251 人的非肌层浸润尿路上皮癌研究中,发现 DM 是影响其复发的独立危险因素<sup>[8]</sup>。DM 及其导致尿路上皮细胞增殖的研究仍在探索中,体外试验已经证实高剂量的胰岛素会促进尿路上皮细胞增殖<sup>[9]</sup>,此外,由胰岛素样生长因子及胰岛素激活的胰岛素样生长因子受体(IGF-IR)被证实在尿路上皮细胞中过度表达<sup>[10]</sup>,研究同时证实长期使用吡格列酮同样会导致尿路上皮细胞增殖<sup>[11]</sup>。

二甲双胍是目前临床上治疗 2 型 DM 的一线口服降糖药,具有高效且毒副作用较少的特点<sup>[12-13]</sup>,二甲双胍降低血糖的主要机制是通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),从而抑制肝糖原增生并增加周围组织对葡萄糖的摄取,进而降低血糖水平<sup>[14-15]</sup>。目前有研究结果表明二甲双胍能够通过抑制肿瘤细胞在体内、体外增殖降低肿瘤的发生风险<sup>[16-17]</sup>。

Spratt 等<sup>[18]</sup>研究也发现 DM 未使用二甲双胍的前列腺癌患者行体外放疗后其生化复发率显著高于使用二甲双胍的前列腺癌患者。

本研究发现,DM 未使用二甲双胍的 UUT-UC 患者 RNU 术后膀胱内肿瘤的复发率显著高于 DM 使用二甲双胍的患者。目前多数研究都支持二甲双胍可以减少膀胱癌的发病率,并降低其肿瘤特异性死亡率<sup>[19-20]</sup>。二甲双胍的药理机制较为复杂,保护作用机制仍需要进一步的验证和测试。目前认为二甲双胍主要是通过激活 AMPK,促进 p53 基因的表达,抑制 mTOR 通路,从而抑制肿瘤细胞增殖,降低胰岛素和胰岛素样生长因子水平<sup>[21]</sup>,这些机制是否同样适用于有 DM 的 UUT-UC 患者目前仍在研究中。未来的研究应该着眼于 DM 是否会导致 UUT-UC 患者治疗的预后不良以及吡格列酮等降糖药是否会影响 UUT-UC 患者的细胞增殖。

### 参考文献:

- [1] Xylinas E, Colin P, Audenet F, et al. Intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas: predictors and impact on subsequent oncological outcomes from a national multicenter study [J]. World J Urol, 2013, 31(1): 61
- [2] Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract[J]. BJU Int, 2008, 101(11): 1368
- [3] Brown J S, Wessells H, Chancellor M B, et al. Urologic complications of diabetes [J]. Diabetes Care, 2005, 28(1): 177
- [4] Evans J M, Donnelly L A, Emslie-Smith A M, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients[J]. BMJ, 2005, 330(7503): 1304
- [5] Landman G W, Kleefstra N, van Hateren K J, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 [J]. Diabetes Care, 2010, 33(2): 322
- [6] Tseng C H, Chong C K, Tseng C P, et al. Age-related risk of mortality from bladder cancer in diabetic patients: a 12-year follow-up of a national cohort in Taiwan [J]. Ann Med, 2009, 41(5): 371
- [7] Fang H, Yao B, Yan Y, et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies [J]. Diabetes Technol Ther, 2013, 15(11): 914
- [8] Hwang E C, Kim Y J, Hwang I S, 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
- [9] Liu S, Li Y, Lin T, et al. High dose human insulin and insulin glargine promote T24 bladder cancer cell proliferation via PI3K-independent activation of Akt [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 91(2): 177
- [10] Metalli D, Lovat F, Tripodi F, et al. The insulin-like growth factor receptor I promotes motility and invasion of bladder cancer cells through Akt-and mitogen-activated protein kinase-dependent



HRV 参数比较中,ASDNN、SDNN、SDANN、RMSSD 在 3 组之间差异明显(均  $P<0.05$ ),相比较有统计学意义,且随冠脉狭窄程度加重,均值呈现递减趋势。Pearson 相关分析显示 Gensini 评分与心率变异性各参数呈负相关(均  $P<0.05$ )。表明心脏自主神经功能受损伴随着冠脉病变程度加重而不断加重。考虑原因可能有:(1)由于冠状动脉狭窄导致心肌缺血、缺氧,可致植物神经某一成分损伤或心脏迷走神经反射中枢损伤<sup>[7]</sup>;(2)由于冠状动脉狭窄导致心肌缺血、缺氧,心室壁或神经末梢受到机械性或化学性刺激,反射性改变植物神经调节的均衡性,主要表现为交感神经活性增高,迷走神经活性降低<sup>[8-9]</sup>。

**3.2 心肌梗死部位与 HRV 的关系** 心脏冠状动脉的部位和自主神经系统的分布具有严格的规律性,故从理论上讲,不同的冠状动脉病变部位将引起不同部位的心肌梗死,进而导致相应的自主神经功能损害。已有研究表明,冠状动脉的病变部位与心脏自主神经系统的损害有关,前壁心肌梗死较非前壁心肌梗死的患者 HRV 更小<sup>[10]</sup>。本文结果显示前壁心肌梗者 HRV 参数低于非前壁心肌梗者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。这可能与下壁、后壁心肌梗往往梗死范围小,易有冠脉再通有关;并且下壁、后壁有丰富的迷走神经末梢,心肌缺血易被激活,导致下壁、后壁心肌梗者心率变异下降幅度低于前壁心肌梗者。

综上所述,AMI 患者 HRV 参数与冠状动脉病变程度及心肌梗死部位有明显的相关性。HRV 是一项无创、简便易行、重复性好的检测方法。AMI 患者进行心率变异分析有助于预测冠状动脉病变程度,判断自主神经功能受损情况,识别高危人群,对

AMI 患者病情的评估及早期干预有着重要的临床意义。但另一方面,HRV 参数也受呼吸、情绪、环境等因素的影响。本次研究的样本量较小,同时为单中心研究,因此还需要进行大样本多中心的研究来进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2014》概要[J]. 中国循环杂志,2015,30(7):617
- [2] 董梅,刘哲,贾恩志. 389 例冠心病患者心率变异性时域指标的分析[J]. 临床心电学杂志,2015,24(03):187
- [3] 阿米娜·艾海提,赵荣,胡西瑞·艾斯克,等. 冠心病患者心率变异性分析及临床意义[J]. 临床心电学杂志,2016,25(2):111
- [4] Thygesen K, Alpert J S, Jaffe A S, et al. Third Universal definition of myocardial infarction[J]. Clin Biochem, 2012,33(20):2551
- [5] 于会宁,张迎怡,丛洪良. 冠心病患者糖耐量减低与冠状动脉 Gensini 评分的关系[J]. 临床心血管病杂志,2010,26(1):30
- [6] 陆艳,曹燕. 心率变异性与急性冠脉综合征患者冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(6):16
- [7] 吴悠扬,姜文兵,陈皓,等. 血运重建对 Wellens 综合征患者自主神经功能的影响[J]. 心脑血管病防治,2015,15(6):455
- [8] Takei Y, Tomiyama H, Tanaka N A. Close relationship between sympathetic activation and coronary microvascular dysfunction during acute hyperglycemia in subjects with atherosclerotic risk factors[J]. Circ J, 2007,71(2):202
- [9] Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, et al. Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015,67(7):1022
- [10] Arisha M M, Girerd N, Chauveau S A, et al. In-hospital heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans abnormalities for prediction of early life-threatening ventricular arrhythmia after acute myocardial infarction[J]. Ann Noninvasive Electrol, 2013, 18(6):530

(2016-07-11 收稿)

(上接第 55 页)

- activation of paxillin [J]. Am J Pathol, 2010, 176(6): 2997
- [11] Colmers I N, Bowker S L, Majumdar S R, et al. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. CMAJ, 2012, 184(12): E675
  - [12] Witters L A. The blooming of the French lilac[J]. J Clin Invest, 2001, 108(8): 1105
  - [13] Artola Menéndez S. Panorama of currently available treatments for patients with type 2 diabetes. The ADA/EASD treatment algorithm. Safety and tolerability[J]. Aten Primaria, 2010, 42(Suppl 1): 24
  - [14] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action[J]. J Clin Invest, 2001, 108(8): 1167
  - [15] Boyle J G, Salt I P, McKay G A. Metformin action on AMP-activated protein kinase: a translational research approach to understanding a potential new therapeutic target [J]. Diabet Med, 2010, 27(10): 1097
  - [16] Rattan R, Graham R P, Maguire J L, et al. Metformin suppresses ovarian cancer growth and metastasis with enhancement of cisplatin

- cytotoxicity in vivo [J]. Neoplasia, 2011, 13(5): 483
- [17] Gotlieb W H, Saumet J, Beauchamp M C, et al. In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(2): 246
  - [18] Spratt D E, Zhang C, Zumsteg Z S, et al. Metformin and prostate cancer: reduced development of castration-resistant disease and prostate cancer mortality [J]. Eur Urol, 2013, 63(4): 709
  - [19] Rieken M, Xylinas E, Kluth L, et al. Effect of diabetes mellitus and metformin use on oncologic outcomes of patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma [J]. Urol Oncol, 2014, 32(1): 49.
  - [20] 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
  - [21] Jalving M, Gietema J A, Lefrandt J D, et al. Metformin: taking away the candy for cancer [J]. Eur J Cancer, 2010, 46(13): 2369

(2016-03-31 收稿)