doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.008

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.008

糖尿病对膀胱切除术后患者预后影响的 Meta 分析

简伟明1,2, 刘道申3, 孔雪1, 孙超1, 吴利平1, 张华1

(1. 空军军医大学第一附属医院老年病科,西安 710032; 2. 联勤保障部队第909医院卫勤处,福建 漳州 363000; 3. 空军军医大学第一附属医院神经内科,西安 710032)

[摘 要] 目的:系统评价糖尿病对根治性膀胱切除(radical cystectomy, RC)术后的膀胱癌患者预后的影响。方法:通过计算机检索PubMed, Web of Science, EMBase, Cochrane Library,中国生物医学文献数据库(CBM),中国知网(CNKI)和万方(WANFANG)数据库,收集有关糖尿病对RC术后膀胱癌患者预后影响的队列研究,评价糖尿病对患者总体死亡风险(overall mortality, OM)和肿瘤特异死亡风险(cancer specific mortality, CSM)的影响,检索时间从建库至2019年9月。由两名研究者按照纳入与排除标准分别独立进行文献筛选,对纳入研究进行质量评价并提取数据,采用Stata 15.0软件进行Meta分析。结果:共纳入5项队列研究,研究对象合计2 661例,其中糖尿病组391例,非糖尿病组2 270例。Meta分析结果显示:糖尿病增加了RC术后患者的总体死亡风险(HR=1.38,95%CI: 1.21~1.57, P<0.001)和肿瘤特异死亡风险(HR=1.69,95%CI: 1.36~2.10,P<0.001),差异均有统计学意义。敏感性分析显示本研究的稳定性较好,采用剪补法进行发表偏倚分析提示虽然可能存在一定发表偏倚,但不影响Meta分析结果的稳定性。结论:糖尿病可使膀胱癌患者RC术后的死亡风险升高,使患者预后不佳。

[关键词] 糖尿病;膀胱癌;根治性膀胱切除术;预后; Meta分析

Effect of diabetes mellitus on prognosis of patients after radical cystectomy: A Meta-analysis

JIAN Weiming^{1,2}, LIU Daoshen³, KONG Xue¹, SUN Chao¹, WU Liping¹, ZHANG Hua¹

- (1. Department of Geriatrics, First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032;
- 2. Department of Medical Service, No. 909 Hospital, Joint Logistics Support Force, Zhangzhou Fujian 363000;
- 3. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract Objective: To systematically evaluate the effect of diabetes mellitus on the prognosis of patients with bladder cancer after radical cystectomy. **Methods:** PubMed, Web of Science, EMBase, Cochrane Library, CBM, CNKI

and WANFANG databases were searched by computer to collect cohort studies on the effect of diabetes on the

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-24

通信作者 (Corresponding author): 张华, Email: zhanghua77@fmmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81370928); 陕西省社会发展科技攻关项目 (2015SF095); 空军军医大学第一附属医院学科助推计划 (XJZT18ML79)。 This work was supported by the National Natural Science Foundation (81370928), Science and Technology Research Program for Social Development of Shaanxi Province (2015SF095) and Discipline Promotion Program of the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University (XJZT18ML79), China.

prognosis of patients with bladder cancer after radical cystectomy from the establishment of the database to September 2019. The effects of diabetes on overall mortality (OM) and cancer specific mortality (CSM) were evaluated. Two researchers independently screened literatures, evaluated the quality of the included studies and extracted the data. Meta-analysis was conducted with Stata 15.0 software. **Results:** A total of 5 cohort studies were included with 2 661 bladder cancer patients, involving 391 cases of diabetes mellitus and 2 270 cases of non-diabetes mellitus. Meta-analysis showed that diabetes increased the risk of overall mortality (HR =1.38, 95% CI: 1.21–1.57, *P*<0.001) and cancer specific mortality (HR=1.69, 95% CI: 1.36–2.10, *P*<0.001) after radical cystectomy. Sensitivity analysis showed that the stability of this study was good. Publication bias analysis using trim-and-fill method suggested that although there might be some publication bias, it did not affect the results of this meta-analysis. **Conclusion:** Diabetes mellitus can increase the risk of death in patients with bladder cancer after radical cystectomy, and lead to poor prognosis.

Keywords diabetes mellitus; bladder cancer; radical cystectomy; prognosis; Meta-analysis

膀胱癌的发病率在全球恶性肿瘤中排名第10位,美国2017年约新增膀胱癌患者8万人[1],而欧洲男性和女性膀胱癌的年龄标准化发病率则分别达到19.1和4.0^[2]。在所有新诊断的膀胱癌患者中,大约有30%的患者为肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer,MIBC),其标准的治疗方式为根治性膀胱切除术(radical cystectomy,RC)^[3],虽然近年来MIBC在治疗上取得了一定进展,但患者的整体预后依然较差。糖尿病是全球最常见的慢性代谢性疾病,其可能通过多种机制对膀胱癌的发病、进展及预后产生重要影响^[4]。本研究采用Meta分析方法,旨在探讨糖尿病对RC术后的膀胱癌患者生存情况的影响,为提高膀胱癌患者的预后提供一定循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索方法

计算机检索PubMed, Web of Science, EMBase, Cochrane Library, 中国生物医学文献数据库(CBM), 中国知网(CNKI)和万方(WANFANG)数据库, 收集糖尿病对根治性膀胱切除术后的膀胱癌患者预后影响的队列研究,检索时限为建库至2019年9月,同时查阅相关文献的引用文献。纳入文献的语言类型限制为中文或者英文,检索采用主题词和自由词相结合的方式,并且根据不同的数据库对检索词进行相应调整。中文检索词包括"糖尿病""膀胱癌""膀胱肿瘤""尿路上皮癌""切除""全切""生存""死亡""预后"等。英文检索词包括"diabetes""bladder cancer""urothelial carcinoma""bladder neoplasms""urinary bladder neopla

纳人标准: 1)以膀胱癌患者为研究对象的队列研究; 2)经病理诊断为高风险非肌层浸润性膀胱癌(high risk non-muscle-invasive bladder cancer)或肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer),且选择治疗方式为RC的患者; 3)在糖尿病组中,糖尿病的诊断应在RC之前; 4)结局指标包括总体生存风险(overall survival, OS)、总体死亡风险(overall mortality, OM)或肿瘤特异性死亡风险(cancer specific mortality, CSM)等相关预后指标; 5)文献中提供了风险比(hazard ratio, HR)和95%可信区间(confidence interval, CI),或可通过文献中的生存曲线(Kaplan-Meier曲线)提取HR和95%CI; 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。

排除标准: 1)流行病学调查、病例对照研究等研究类型; 2)采用膀胱部分切除术(partial cystectomy)或经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)等方式治疗的研究; 3)综述、病案报告、Meta分析、会议论文等文献类型; 4)研究质量差、无法获取全文的文献; 5)未报告相关结局指标的文献。

1.2 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进行文献质量评价,之后对提取的研究数据进行交叉对比,如有分歧则通过小组讨论裁定。采用纽卡斯尔-渥太华量表^[5](Newcastle-Ottawa Scale, NOS)的队列研究评分表进行文献质量评价,得分≥5的文献为高质量文献,可纳入Meta研究。

1.3 数据提取

根据研究目的主要提取的数据包括第一作者的姓名、文献发表时间、国家、队列年限、样本量、年龄、性别、随访时间、生存风险或者死亡风险的HR与95%CI等数据。

1.4 统计学处理

通过Stata15.0软件对数据进行Meta分析,效应量采用HR和95%CI表示,并将各研究中的HR与95%CI进行合并。采用 I^2 检验判断纳入研究的异质性,若 $I^2 > 50\%$,P < 0.10为各研究间存在异质性,选用随机效应模型进行分析;若 $I^2 < 50\%$,P > 0.10为各研究无显著异质性,选用固定效应模型进行分析。对Meta分析的结果进行敏感性分析,绘制漏斗图进行发表偏倚分析,如果存在发表偏倚,采用剪补法验证发表偏倚是否影响合并后效应量的稳定性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程

依据检索策略,粗略检索到1132篇文献,剔除重复文献后剩余708篇,通过阅读题目及摘要共排除文献667篇,通过阅读全文排除文献36篇,

最终纳入5篇队列研究。纳入文献的筛选流程见图1。

2.2 纳入研究的特征

纳人的5篇队列研究中有1项前瞻性队列研究,4项回顾性队列研究;其中1篇欧美的多中心研究^[6],1篇韩国研究^[7],1篇德国研究^[8],2篇波兰研究^[9-10]。研究对象合计为2 661例,其中糖尿病组391例,非糖尿病组2 270例。研究对象纳入队列的年限为1992—2016年,随访时间16~81个月。纳入研究的基本资料见表1。

采用NOS量表对最终纳入的5篇队列研究进行 文献质量评价,评分结果显示,本文纳入的5篇队 列研究的NOS评分皆>5分(表2),均属于高质量文 献,可纳入Meta分析。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总体死亡风险

3项研究报道了总体死亡风险,2项研究可从生存曲线提取总体死亡风险,各项研究间无显著异质性(I^2 =30.8%,P=0.216),因此采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示:糖尿病可增加RC术后患者总体死亡风险(HR=1.38,95%CI:1.21~1.57,P<0.001),差异有统计学意义(图2)。

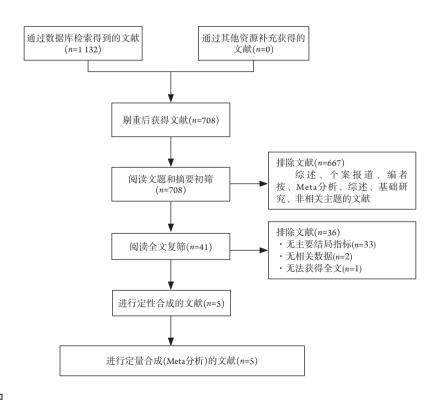


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究的基本资料 Table 1 Basic characteristics of included studies

4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4. 4	在你	京 田 田 田 田 田 田 田 田 田 田 田 田 田	田米公田	以所在阻	样	样本量	在款/出	在数,32 平时(用/七)	日/旧十二字(安)	4年日 47
省入町九	<u>E</u>	加州水縣	列九朱玺	M-711 十一区	糖尿病组	糖尿病组 无糖尿病组	√	1年刺(为/女)		4日/月7日代)
Rieken等 ^[6]	2014	美国、加拿大、 澳大利亚和欧洲	回顾性	1992—2008	120	1 302	65.5	1 108/314	34	总体死亡风险, 肿瘤特异死亡风险
Oh拳 ^[7]	2015	車	回顾性	2004—2014	28	172	65.8	176/24	38	总体死亡风险, 肿瘤特异死亡风险
Dybowski等 ^[9]	2015	彼川	回顾性	2004—2006	10	53	29	46/17	81	总体生存风险
Froehner等 ^[8]	2016	領国	回顾性	1993—2012	225	707	89	726/206	84	总体死亡风险
Kwiatkowska等 ^[10]	2017	波兰	前瞻性	2014—2016	∞	36	29	25/19	16	总体生存风险

表2 纳入研究的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

,											
纳人研究	年份	暴露队列的 代表性	非暴露队列的 选择性	暴露因素的 确定方式	研究起始前未 出现终点事件	控制最重要的 混杂因素	控制其他 混杂因素	终点事件的 评估方式	随访时间 是否充分	研究随访的 充分性	总分
Rieken等 ^[6]	2014	*	*	*	*	*	☆	*	*	☆	
Oh等 ^[7]	2015	*	*	*	*	*	*	*	*	☆	8
$\mathrm{Dybowski}$ 等 $^{[9]}$	2015	*	*	*	*	☆	☆	*	*	*	7
${ m Froehner} ext{ \psi}^{[8]}$	2016	*	*	*	*	☆	☆	*	*	☆	9
Kwiatkowska $ $	2017	*	*	*	*	な	☆	*	☆	*	9

★:得分;☆:不得分。

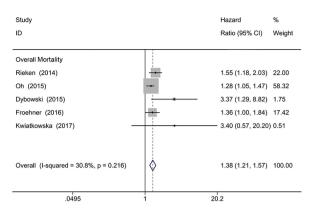


图2糖尿病对根治性膀胱切除术后患者总体死亡风险影响的Meta分析

Figure 2 Meta-analysis of the effect of diabetes mellitus on overall mortality in patients with cystectomy

2.3.2 肿瘤特异死亡风险

2项研究报道了糖尿病对RC术后患者肿瘤特异死亡风险的影响,异质性检验显示各研究间无显著异质性(I^2 <0.1%,P=0.612),故采用固定效应模型分析。结果显示:糖尿病患者RC术后的肿瘤特异死亡风险较未合并糖尿病的患者明显升高,差异有统计学意义(HR=1.69,95%CI:1.36~2.10,IP<0.001,图3)。

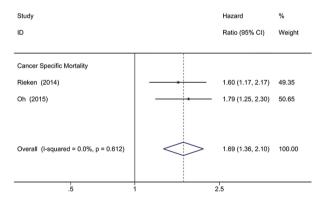


图3糖尿病对根治性膀胱切除术后患者肿瘤特异生存风险 影响的Meta分析

Figure 3 Meta-analysis of the effect of diabetes mellitus on cancer specific mortality in patients with cystectomy

2.4 敏感性分析

针对总体死亡风险进行敏感性分析(图4),剔除5篇文献中的任意一篇,结果未观察到单项研究对总HR值产生显著性影响。

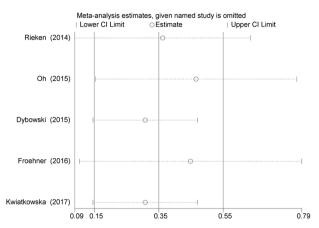


图4总体死亡风险的敏感性分析图

Figure 4 Sensitivity analysis for the overall mortality

2.5 发表偏倚分析

为评估纳入文献的发表偏倚,针对总体死亡风险的结局指标绘制漏斗图,结果显示:图形左右不完全对称,因此运用剪补法进一步分析。剪补法提示:固定效应模型(HR=1.339,95%CI:1.143~1.569,P<0.001)和随机效应模型(HR=1.363,95%CI:1.054~1.763,P=0.018)显示合并后的效应量仍然具有统计学意义,说明虽然可能存在一定的发表偏倚,但本研究结果的稳定性和稳健性仍较好(图5)。

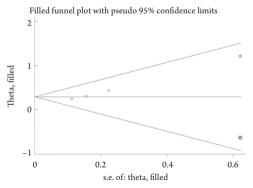


图5 通过剪补法绘制总体死亡风险的漏斗图 Figure 5 Filled funnel plots through trim-and-fill method on the outcome of the overall mortality

3 讨论

膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤,2018年全球约有20万人因患膀胱癌而死亡,占到因肿瘤死亡人口的2.1%^[11]。膀胱癌最常见的组织学类型

为尿路上皮癌,约占所有膀胱癌的90%,对于尿路上皮细胞的肌层浸润性膀胱癌以及非尿路上皮细胞的膀胱癌,均主张积极行RC,同时结合新辅助化疗或放疗进行同步治疗^[12]。标准的RC治疗方式为"膀胱全切+远端输尿管切除(男性应包括前列腺、精囊;女性则应包括子宫、输卵管、卵巢及阴道前壁)+盆腔淋巴结清扫+尿流改道",RC可以采用开放式、腹腔镜或机器人技术,每种治疗技术均有各自的优缺点^[3,12]。然而,RC是一种复杂的外科手术,术后并发症的发生率可高达64%,术后30 d病死率为1%~3%,对于年龄>80岁的患者术后病死率将再增加10%,RC术后较高的并发症发生率和病死率给临床治疗带来了极大的挑战^[13,14]。

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,由于胰岛素绝对或者相对不足导致体内血糖长期保持较高水平,如果得不到有效控制,最终将会出现心脑血管疾病、肾损伤、视网膜病变、周围神经病变、糖尿病足等多种并发症,对个人、家庭和社会均造成严重影响^[15]。糖尿病是当今全球最严重的健康问题之一,美国现有2 200万人患有糖尿病,预计到2030年,这一数字将攀升至4 000万^[16],印度约有糖尿病患者6 910万^[15],而在中国,糖尿病及糖尿病前期人群总共已达到1.4亿人^[17]。糖尿病与膀胱癌之间有着较为密切的联系,已有多项研究^[18-19]表明糖尿病可增加膀胱癌的发病率和病死率。

本研究通过Meta分析证实糖尿病可显著升高 RC后的膀胱癌患者死亡风险,导致患者预后不 良。糖尿病导致RC术后患者死亡风险升高的原因 可能有两方面。1)糖尿病患者并发症的发生率较 高。研究[20]证明糖尿病是影响膀胱切除术患者 围手术期发生危及生命的并发症(life-threatening complications)的独立危险因素,并且与严重并发 症呈正相关。Goodenough等[21]的研究指出,糖化 血红蛋白≥6.5%和围手术期高血糖与腹部手术后 主要并发症的发生率增加有关,强调择期手术应 更合理地控制血糖。Mossanen等[22]纳入美国360 家医院57 553例RC手术患者的Meta分析表明:并 发症的增加将导致患者病死率的上升。2)糖尿病 可导致肿瘤复发和进展。糖尿病患者中主要以2型 糖尿病最多见, 其体内往往存在胰岛素抵抗和高 胰岛素血症, 而胰岛素可与肿瘤细胞表面的胰岛 素受体(insulin receptor, IR)结合而促进肿瘤细胞 有丝分裂,胰岛素也可使具有生物活性的胰岛素 样生长因子-1(insulin like growth factor, IGF-1)升 高,同时引起血液循环中的胰岛素样生长因子结

合蛋白-3(IGF binding protein-3, IGFBP-3)升高, 共同引起肿瘤细胞增殖、抑制凋亡、诱导血管生成和促进癌细胞转移^[23-24],使RC术后患者肿瘤复发和进展的概率增高,死亡风险增大。

国内外有关糖尿病对RC术后患者预后影响的研究较少,且目前尚无学者进行相关的Meta分析,故本研究选题较新,且纳入的文献质量均较高,各研究间的异质性较小,稳定性较好。然而,本研究也存在一些局限性。首先,仅纳入5篇队列研究,而仅有2项研究^[6-7]报道了肿瘤特异死亡风险,且5项研究均未分析RC术后血糖控制情况。其次,2项研究^[9-10]样本量较小,故仍需进一步开展大样本前瞻性研究进行论证分析。最后,本研究仅检索了公开发表的中英文文献,未纳入学位论文、会议论文和未公开发表的研究,可能存在文献纳入不全而导致的发表偏倚,但采用敏感性分析和剪补法检验后证明本Meta分析结果的稳定性和稳健性均较高。

综上所述,本研究结果证明糖尿病可显著增加膀胱癌患者行根治性膀胱切除术后的死亡风险,对于合并糖尿病的膀胱癌患者,围手术期及术后均应进行严密随访,监测和控制血糖水平,减少相关并发症的发生,以提高膀胱癌患者术后的远期生存率。

参考文献

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- Alfred Witjes J, Lebret T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(3): 462-475.
- Milowsky MI, Bryan Rumble R, Booth CM, et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(16): 1945-1952.
- Hua F, Yu JJ, Hu ZW. Diabetes and cancer, common threads and missing links[J]. Cancer Lett, 2016, 374(1): 54-61.
- 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.
- 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): 47-49.
- Oh JJ, Kang MY, Jo JK, et al. Association between diabetes mellitus and oncological outcomes in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy[J]. Int J Urol, 2015, 22(12): 1112-1117.
- Froehner M, Koch R, Heberling U, et al. An easily applicable single condition-based mortality index for patients undergoing radical prostatectomy or radical cystectomy[J]. Urol Oncol, 2017, 35(1): 17-32.
- Dybowski B, Ossolinski K, Ossolinska A, et al. Impact of stage and comorbidities on five-year survival after radical cystectomy in Poland: single centre experience[J]. Cent European J Urol, 2015, 68(3): 278-283.
- Kwiatkowska M, Dybowski B, Kuczkiewicz-Siemion O, et al. Factors affecting one-year survival after radical cystectomy: A prospective study[J]. Cent European J Urol, 2017, 70(3): 238-244.
- 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.
- Krishna SR, Konety BR. Current concepts in the management of muscle invasive bladder cancer[J]. Indian J Surg Oncol, 2017, 8(1): 74-81.
- Hampson A, Vincent A, Dasgupta P, et al. Radical cystectomy complications and perioperative mortality[J]. BJU Int, 2019, 124(1): 3-4.
- Burden S, Billson HA, Lal S, et al. Perioperative nutrition for the treatment of bladder cancer by radical cystectomy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 20(5): CD010127.
- 15. Sanjeevaiah A, Sushmitha A, Srikanth T. Prevalence of diabetes mellitus and its risk factors [J]. IAIM, 2019, 6(3): 319-324.
- Lin J, Thompson T J, Cheng Y J, et al. Projection of the future diabetes burden in the United States through 2060[J]. Popul Health Metr, 2018, 16(1): 9.

本文引用:简伟明, 刘道申, 孔雪, 孙超, 吴利平, 张华. 糖尿病对膀胱切除术后患者预后影响的Meta分析[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(8): 1973-1979. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.008 Cite this article as: JIAN Weiming, LIU Daoshen, KONG Xue, SUN Chao, WU Liping, ZHANG Hua. Effect of diabetes mellitus on prognosis of patients after radical cystectomy: A Meta-analysis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(8): 1973-1979. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.008

- Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and pre-diabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.
- Saarela K, Tuomilehto J, Sund R, et al. Cancer incidence among Finnish people with type 2 diabetes during 1989—2014[J]. Eur J Epidemiol, 2019, 34(3):259-265.
- 19. Xu Y, Huo R, Chen X, et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer [J]. Medicine, 2017, 96(46): e8588.
- 20. 杨宏, 刘志敏, 雷永虹, 等. 膀胱癌根治性膀胱切除加肠道原位新膀胱术患者围手术期致命性并发症分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(3): 236-239.
 - YANG Hong, LIU Zhimin, LEI Yonghong, et al. Analysis of life-threatening complications during perioperative period in patients undergoing radical cystectomy with orthotopic neobladder[J]. Chinese Journal of Oncology, 2016, 38(3): 236-239.
- Goodenough CJ, Liang MK, Nguyen MT, et al. Preoperative glycosylated hemoglobin and postoperative glucose together predict major complications after abdominal surgery[J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(4): 854-861.
- 22. Mossanen M, Krasnow RE, Zlatev DV, et al. Examining the relationship between complications and perioperative mortality following radical cystectomy: a population-based analysis[J]. BJU Int, 2019, 124(1): 40-46.
- Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: Systematic review and meta-regression analysis (Review)[J]. Lancet, 2004, 363(9418): 1346-1353.
- 24. Ahn JH, Jung SI, Yim SU, et al. Impact of glycemic control and metformin use on the recurrence and progression of mon-muscle invasive bladder cancer in patients with diabetes mellitus[J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(9): 1464-1471.