

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.12.1407

• 短篇论著 •

2型糖尿病与乙型肝炎病毒相关肝癌发病关系的前瞻性队列研究

罗翠松^{1,2}, 林云¹, 李林涛³, 周敏³, 将星星¹, 时军^{2*}

1. 南昌大学附属新余医院肝胆胰外科, 新余 338000

2. 南昌大学第一附属医院肝胆胰外科, 南昌 330000

3. 南昌大学附属新余医院感染科, 新余 338000

[摘要] **目的** 探讨2型糖尿病与乙型肝炎病毒相关肝癌发病风险的关系。**方法** 研究资料来源于2010年1月新余市人民医院建立的乙型肝炎病毒感染患者随访数据库。对基线非肝癌患者按是否合并2型糖尿病进行分组: 糖尿病组和非糖尿病组。采用Cox比例风险回归模型分析2型糖尿病与乙型肝炎病毒相关肝癌发病风险的关系。**结果** 435例研究对象共随访2 245.89年, 其中新发肝癌病例68例, 肝癌发病密度为30.28/千人年。合并2型糖尿病患者64例(糖尿病组), 非糖尿病组371例, 糖尿病组和非糖尿病组分别共随访331.27年和1 914.62年, 肝癌发病密度分别为51.32/千人年和26.64/千人年, 两组肝癌发病密度差异有统计学意义($\chi^2=6.80$, $P<0.05$)。控制年龄、职业、吸烟史和饮酒史等因素后, Cox回归多因素分析结果显示, 糖尿病组乙型肝炎病毒感染者的肝癌发病风险是非糖尿病组的2.13倍[95%置信区间(CI): 1.18~3.87]。**结论** 该队列人群中, 2型糖尿病和乙型肝炎病毒相关肝癌发病有关, 2型糖尿病增加了乙型肝炎病毒感染患者的肝癌发病风险。

[关键词] 肝肿瘤; 2型糖尿病; 乙型肝炎病毒; 前瞻性研究; 队列研究

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)12-1407-04

Association between type 2 diabetes mellitus and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study

LUO Cui-song^{1,2}, LIN Yun¹, LI Lin-tao³, ZHOU Min³, JIANG Xing-xing¹, SHI Jun^{2*}

1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Affiliated Xinyu Hospital of Nanchang University, Xinyu 338000, Jiangxi, China

2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi, China

3. Department of Infectious Diseases, the Affiliated Xinyu Hospital of Nanchang University, Xinyu 338000, Jiangxi, China

[Abstract] **Objective** To explore the association between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Research data were derived from a follow-up database of hepatitis B virus infection established by the Affiliated Xinyu Hospital of Nanchang University in 2010. The patients without baseline HCC were grouped into diabetic group or non-diabetic group according to whether or not they had T2DM. Cox proportional hazard regression model was used to analyze the association between T2DM and hepatitis B virus-related HCC. **Results** Of the 435 patients who were followed up for 2 245.89 years, 68 were new cases of HCC. The incidence density of HCC was 30.28 per thousand person-years. Sixty-four patients with T2DM were assigned to the diabetic group, and the other 371 patients were assigned to non-diabetic group. The follow-up time was 331.27 years and 1 914.62 years in the diabetic and non-diabetic groups, respectively, and the incidence densities of HCC were 51.32 per thousand person-years and 26.64 per thousand person-years, respectively; and the difference of the incidence densities was significant ($\chi^2=6.80$, $P<0.05$). After adjusting for age, career, smoking and drinking, Cox regression analysis showed that the risk of HCC in the T2DM patients with hepatitis B virus infection was 2.13 times that in the non-diabetic patients (95% confidence interval [CI] 1.18-3.87). **Conclusion** In this cohort, T2DM is associated with hepatitis B virus-related HCC, and T2DM increases the risk of HCC in hepatitis B virus infected patients.

[收稿日期] 2018-04-30 **[接受日期]** 2018-11-19

[基金项目] 国家自然科学基金(81450045), 江西省卫生和计划生育委员会科研项目(20167194)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81450045) and Science Research Project of Health and Family Planning Commission of Jiangxi Province (20167194)。

[作者简介] 罗翠松, 博士, 副主任医师。E-mail: drlcs@sina.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 0791-88695528, E-mail: sj88692702@126.com

[Key words] liver neoplasms; type 2 diabetes mellitus; hepatitis B virus; prospective studies; cohort studies

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(12): 1407-1410]

原发性肝癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率位居全球恶性肿瘤第5位^[1]。在我国,乙型肝炎病毒感染是肝癌的主要致病因素之一,有学者认为糖尿病也是肝癌发生的独立危险因素^[2-4]。但由于种族、生活方式和主要发病因素的不同,研究结论尚存争议。本研究为前瞻性队列研究,旨在探讨2型糖尿病和乙型肝炎病毒相关肝癌发病的相关性及关联强度,以期为肝癌的病因学研究 and 防治提供流行病学依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取2010年10月至2012年12月868例在南昌大学附属新余医院住院治疗的乙型肝炎病毒感染患者为研究对象,开展基线调查,建立动态队列。纳入标准:(1)年龄 ≥ 30 岁;(2)乙型肝炎病毒感染者;(3)同意参加基线调查和随访。排除标准:(1)年龄 < 30 岁;(2)合并其他肝炎病毒感染或艾滋病毒感染者;(3)已患肝癌者。符合纳入、排除标准且调查资料完整者523例。截至2017年8月31日,共435例患者完成随访调查,随访率为83.17%。本研究通过南昌大学附属新余医院伦理委员会审批,所有纳入研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 基线调查、随访与质量控制 基线调查由经过统一培训的医务人员完成,内容包括人口统计学特征、生活方式、既往史、工作环境等信息。研究对象按要求进行每年2次相关检查,借此对研究对象进行随访,了解肝癌的发病情况等信息。对随访过程中的新发肝癌病例,由调查人员收集其病史资料,包括病理诊断、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像等检查结果以及其他临床诊断资料,以核实肝癌诊断;对死亡者除搜集病历外,调查人员还通过家属对其进行死因调查,并前往公安部门进一步核实死因;同时,利用新余市医疗保险系统收集可能遗漏的新发肝癌病例。

1.3 诊断标准 糖尿病的诊断符合1999年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)糖尿

病诊断标准^[5],肝癌的诊断符合《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[6]肝癌诊断标准。进入队列的时间为完成基线调查的日期,出队列时间为首次诊断肝癌日期、死亡日期或本次随访截止日期(2017年8月31日)。

1.4 统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Cox比例风险回归模型分析2型糖尿病与乙型肝炎病毒相关肝癌发病风险的关系。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 基本特征 纳入研究对象共435例,其中男354例、女81例,合并2型糖尿病患者64例。435例研究对象共随访2 245.89年,平均为(5.16 \pm 1.40)年,其中新发肝癌病例68例,肝癌发病密度为30.28/千人年。糖尿病组吸烟、饮酒患者的比例和肝硬化、肝癌发病率均高于非糖尿病组($\chi^2=8.818, 8.306, 7.421, 6.798, P=0.003, 0.004, 0.006, 0.009$),两组患者在年龄、随访时间、性别、职业方面的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

2.2 2型糖尿病与乙型肝炎病毒相关肝癌发病风险分析 64例糖尿病组患者共随访331.27年,其中新发肝癌病例17例,发病密度为51.32/千人年;371例非糖尿病组患者共随访1 914.62年,其中新发肝癌病例51例,发病密度为26.64/千人年,两组肝癌发病密度差异有统计学意义($\chi^2=6.80, P<0.05$)。Cox回归单因素分析结果示,糖尿病组人群肝癌发病风险是非糖尿病组的1.96倍[95%置信区间(confidence interval, CI): 1.13~3.39, $P=0.02$];调整年龄、职业、性别、肝硬化、吸烟史和饮酒史等因素后的Cox回归多因素分析结果示,糖尿病组乙型肝炎病毒感染者的肝癌发病风险是非糖尿病组的2.13倍(95% CI: 1.18~3.87, $P=0.01$)。见表2。

表 1 糖尿病组和非糖尿病组乙型肝炎病毒感染患者基本特征

临床特征	糖尿病组 $N=64$	非糖尿病组 $N=371$	统计值	P 值
年龄 (岁), $\bar{x} \pm s$	45.58 \pm 12.80	43.75 \pm 11.12	$t=1.188$	0.236
随访时间 (年), $\bar{x} \pm s$	5.18 \pm 1.53	5.16 \pm 1.37	$t=0.106$	0.935
性别 n (%)			$\chi^2=0.102$	0.750
男	53 (82.8)	301 (81.1)		
女	11 (17.2)	70 (18.9)		
职业 n (%)			$\chi^2=0.007$	0.933
农民	34 (53.1)	195 (52.6)		
非农	30 (46.9)	176 (47.4)		
吸烟史 n (%)			$\chi^2=8.818$	0.003
有	29 (45.3)	100 (27.0)		
无	35 (54.7)	271 (73.0)		
饮酒史 n (%)			$\chi^2=8.306$	0.004
有	27 (42.2)	92 (24.8)		
无	37 (57.8)	279 (75.2)		
肝硬化 n (%)			$\chi^2=7.421$	0.006
有	30 (46.9)	110 (29.6)		
无	34 (53.1)	261 (70.4)		
是否发生肝癌 n (%)			$\chi^2=6.798$	0.009
有	17 (26.6)	51 (13.7)		
无	47 (73.4)	320 (86.3)		

表 2 糖尿病在乙型肝炎病毒感染患者中肝癌发病风险值

变量	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P 值	RR (95% CI)
糖尿病 (有 vs 无) ^a	0.67	0.28	5.74	1	0.02	1.96 (1.13, 3.39)
糖尿病 (有 vs 无) ^b	0.76	0.30	6.26	1	0.01	2.13 (1.18, 3.87)

^a: Cox 回归单因素分析; ^b: 调整年龄、职业、性别、肝硬化、吸烟史和饮酒史等因素后的 Cox 回归多因素分析. RR: 相对危险度; CI: 置信区间

3 讨论

2 型糖尿病是一种全球范围内常见的慢性病, 和多种慢性消耗性疾病有着错综复杂的关系。近年来回顾性研究发现, 糖尿病不仅是多种恶性肿瘤的不良预后因素^[7-9], 也是恶性肿瘤发生、发展的独立危险因素^[3,10-11]。Feng 等^[12]通过对 109 169 名中国大陆男性平均为期 6.89 年的随访发现, 空腹血糖水平和原发性肝癌发病风险相关, 较高水平的空腹血糖增加了原发性肝癌的发病风险, 相对正常空腹血糖人群, 糖耐量异常人群和糖尿病人群的肝癌发病风险分别为 1.60 (95% CI: 1.09~2.35) 和 1.58 (95% CI: 1.07~2.34)。同样, 一项来自日本的前瞻性研究也认为, 糖尿病患者发生肝癌的风险是非糖尿病患者的 2.06 倍 (95% CI: 1.01~4.19), 尤其对于合并肝炎或者肝硬化的患者, 其风险比 (hazard ratio, HR) 高达 2.90 (95% CI: 1.13~7.41)^[4], 与上述研究结果相似。本研究也发现, 2 型糖尿病增加了乙型肝炎病毒相关肝癌的发病风险 (相对危险度为 2.13, 95% CI:

1.18~3.87)。与上述研究不同的是, 本研究是立足于我国乙型肝炎病毒感染患者众多和乙型肝炎病毒感染与肝癌发生密切相关的现状^[13-14], 将研究对象局限于乙型肝炎病毒感染患者, 对于糖尿病患者仅限于 2 型糖尿病的基础上开展的一项前瞻性研究, 在统计分析过程中, 调整了年龄、职业、性别、肝硬化、吸烟史和饮酒史等潜在混杂因素对研究结果影响, 使本研究结果更具可靠性。

肝脏是体内糖代谢的重要器官, 肝脏疾病与肝脏内的糖代谢有较为密切的关系。研究认为, 糖尿病所致高血糖、胰岛素抵抗和慢性炎症会增加恶性肿瘤的发病风险。高血糖可以通过直接促进肿瘤细胞生长和间接提高胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 水平而增加肿瘤的发病风险^[15]。高胰岛素血症是胰岛素抵抗的标志性表现, 研究认为, 过高的胰岛素通过和胰岛素受体结合或直接通过增加血液中的 IGF-1 水平, 从而影响肿瘤发展^[16]。越来越多的证据表明, 持续性的慢性炎症能增加基因的不稳定性和肿瘤的发病风险^[17-20], 血糖代谢紊乱增加了白细胞介素 6、肿瘤

坏死因子 α 、C-反应蛋白和其他炎性因子的水平,从而导致了糖尿病患者的慢性炎症状态,尤其是对于慢性病毒感染所致的肝硬化患者,糖尿病状态可能增加了肝癌的发病风险^[21]。我们前期的研究发现,250例合并2型糖尿病的慢性乙型肝炎病毒感染患者中,术前糖尿病病程的中位数为47.5个月,平均空腹血糖水平为8.78 mmol/L,全组肝硬化发生率为64.8% (162/250),表明2型糖尿病患者肝癌发病前存在的长期慢性炎症和高血糖可能与慢性乙型肝炎病毒感染患者肝癌发病相关^[9]。

本研究通过前瞻性队列研究,在435例乙型肝炎病毒感染患者中进一步探讨和验证了2型糖尿病与乙型肝炎病毒相关肝癌发病的关系,并提供了2型糖尿病与乙型肝炎病毒相关肝癌发病风险的前瞻性研究证据。但本研究也存在一定的局限性,如没有考虑糖尿病病程、糖尿病用药、抗病毒治疗等因素对研究结果的影响,因此尚需纳入相关因素进一步开展更大样本量的研究。总之,在本队列人群中,2型糖尿病和乙型肝炎病毒相关肝癌发病有关,2型糖尿病增加了乙型肝炎病毒感染患者的肝癌发病风险。

[参 考 文 献]

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, FERLAY J, WARD E, FORMAN D. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90.
- [2] JHA D K, MITTAL A, GUPTA S P, PANDEYA D R, SATHIAN B. Association of type II diabetes mellitus with hepatocellular carcinoma occurrence—a case control study from Kathmandu Valley[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13: 5097-5099.
- [3] SCHLESINGER S, ALEKSANDROVA K, PISCHON T, JENAB M, FEDIRKO V, TREPO E, et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24: 2449-2455.
- [4] FUJINO Y, MIZOUE T, TOKUI N, YOSHIMURA T. Prospective study of diabetes mellitus and liver cancer in Japan[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, 17: 374-379.
- [5] World Health Organization. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus[M]//Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: World Health Organization, 1999: 4-7.
- [6] 中华人民共和国卫生部(卫办医政发[2011]121号). 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011,16:929-946.
- [7] WANG Y Y, HUANG S, ZHONG J H, KE Y, GUO Z, LIU J Q, et al. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9: e113858. doi: 10.1371/journal.pone.0113858.
- [8] FACCIORUSSO A. The influence of diabetes in the pathogenesis and the clinical course of hepatocellular carcinoma: recent findings and new perspectives[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9: 382-386.
- [9] 罗翠松,林云,邹卫兵,时军. 肝细胞癌合并糖尿病患者的临床病理特征和预后因素[J]. *上海交通大学学报(医学版)*,2016,36:1736-1739.
- [10] LARSSON S C, WOLK A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Diabetologia*, 2011, 54: 1013-1018.
- [11] YUHARA H, STEINMAUS C, COHEN S E, CORLEY D A, TEI Y, BUFFLER P A. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 1911-1922.
- [12] FENG X, WANG G, LI N, LYU Z, CHEN S, WEI L, et al. The association between fasting blood glucose and the risk of primary liver cancer in Chinese males: a population-based prospective study[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117: 1405-1411.
- [13] LIN C L, KAO J H. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28: 10-17.
- [14] YANG Y, GAO J, LI H L, ZHENG W, YANG G, ZHANG W, et al. Dose-response association between hepatitis B surface antigen levels and liver cancer risk in Chinese men and women[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139: 355-362.
- [15] WARD P S, THOMPSON C B. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21: 297-308.
- [16] ROBERTS D L, DIVE C, RENEHAN A G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives[J]. *Annu Rev Med*, 2010, 61: 301-316.
- [17] 王斯南,曹海龙,许梦雀,达彬琳,王伟强,陈雪,等. 白细胞介素6/信号转导和转录激活因子3通路在胆酸诱导Apc^{min/+}小鼠肠腺瘤癌变中的作用[J]. *中华消化杂志*, 2017,37:101-105.
- [18] KUNDU J K, SURH Y J. Inflammation: gearing the journey to cancer[J]. *Mutat Res*, 2008, 659: 15-30.
- [19] MOORE M M, CHUA W, CHARLES K A, CHARKE S J. Inflammation and cancer: causes and consequences[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87: 504-508.
- [20] DEL PRETE A, ALLAVENA P, SANTORO G, FUMARULO R, CORSI M M, MANTOVANI A. Molecular pathways in cancer-related inflammation[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2011, 21: 264-275.
- [21] 李婷婷,霍丽娟. 白细胞介素-22 在肝脏疾病中的作用的研究进展[J]. *中华消化杂志*,2017,37:574-576.