

膀胱癌合并糖尿病患者的临床病理特点分析

简伟明¹, 侯莉明¹, 黄静波², 钟渊福³, 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. 空军军医大学第二附属医院泌尿外科, 西安 710032;
3. 联勤保障部队第 909 医院卫勤处, 漳州 363000)

【摘要】目的:分析膀胱癌合并糖尿病患者的临床病理特点,为膀胱癌的临床诊疗提供一定参考。**方法:**回顾性收集 2014 年 1 月至 2019 年 2 月于空军军医大学第一附属医院泌尿外科手术治疗的原发性尿路上皮膀胱癌的患者资料,将合并糖尿病的患者列为糖尿病组(DM 组),未合并糖尿病的患者列为非糖尿病组(No-DM 组),对患者的临床和病理特征展开分析。**结果:**DM 组患者的年龄和高血压比例高于 No-DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$),2 组患者性别、教育程度、吸烟、饮酒、体质指数、主诉症状、病程长短、泌尿系感染和前列腺增生等临床特征的构成比差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者肿瘤分级的构成比差异有统计学意义($P=0.007$),DM 组高级别癌所占比例(52.8%)高于 No-DM 组(34.2%);2 组肿瘤分期、肿瘤数量和肿瘤大小的构成比差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,年龄($P<0.05$)、病程($P=0.045$)和糖尿病($P=0.026$)是膀胱癌恶性程度分级的独立影响因素,而性别、吸烟、饮酒、高血压和体质指数对膀胱癌恶性程度分级的影响无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**年龄、病程、糖尿病是膀胱癌病理分级的独立影响因素,临床上关注膀胱癌合并糖尿病患者的诊疗特点,对改善其预后有一定的积极意义。

【关键词】膀胱癌;糖尿病;临床病理;分析

【中图分类号】R737.14

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-06-30

Analysis of clinicopathological characteristics of bladder cancer patients with diabetes mellitus

Jian Weiming¹, Hou Liming¹, Huang Jingbo², Zhong Yuanfu³, Wu Liping¹, Zhang Hua¹

(1. Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Air Force Medical University; 2. Department of Urology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University; 3. Department of Medical Service, No. 909 Hospital, Joint Logistics Support Force)

【Abstract】Objective: To analyze the clinicopathological characteristics of bladder cancer with diabetes mellitus, and to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of bladder cancer. **Methods:** The data of patients with primary urothelial bladder cancer treated in urology department of Xijing Hospital from January 2014 to February 2019 were collected retrospectively. Patients with diabetes mellitus were classified as diabetic group (DM group) and patients without diabetes mellitus were classified as non-diabetic group (No-DM group). The clinical and pathological characteristics of the patients were analyzed. **Results:** The age and the proportion of hypertension in DM group were higher than that in No-DM group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in the constituent ratio of clinical characteristics such as gender, education level, smoking, drinking, body mass index (BMI), complaint symptoms, course of disease, urinary tract infection and hyperplasia of prostate ($P>0.05$). There was significant difference in the constituent ratio of tumor grade between the two groups ($P=0.007$), and the proportion of high grade carcinoma in DM group (52.8%) was higher than that in No-DM group (34.2%). There was no significant difference in tumor stage, tumor number and tumor size between the two groups ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age ($P<0.05$), course of disease ($P=0.045$) and diabetes mellitus ($P=0.026$) were independent influencing factors of cancer grade, while gender, smoking, drinking, hypertension and BMI had no statistical significance in malignant grade of bladder cancer ($P>0.05$). **Conclusion:**

作者介绍: 简伟明, Email: 15260198601@sina.cn,

研究方向: 老年医学与全科医学。

通信作者: 张 华, Email: zhanghua77@fmmu.edu.cn。

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

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210114.0919.006.html>
(2021-01-14)

Age, course of disease and diabetes mellitus were independent factors influencing the pathological grade of bladder cancer. We should pay attention to the diagnosis and treatment characteristics of bladder cancer patients with diabetes mellitus, which has a certain positive significance for improving its prognosis.

【Key words】 bladder cancer; diabetes mellitus; clinical pathology; analysis

膀胱肿瘤可分为良性肿瘤和恶性肿瘤 2 大类,膀胱良性肿瘤在临床上相对少见,而膀胱恶性肿瘤即膀胱癌是临床最常见的膀胱肿瘤类型。2018 年全球膀胱癌新发病例约 54.9 万例,我国膀胱癌的发病率也呈逐年上升趋势,近 10 年的年均增长率达 4.60%,严重危害人们的健康^[1]。糖尿病是一种慢性代谢性疾病。多项研究表明,糖尿病与膀胱癌之间有一定的相关性^[2-3]。本研究采用回顾性观察的方法,对膀胱癌合并糖尿病患者的临床病理特点展开分析,目的在于为膀胱癌的临床诊疗提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

在空军军医大学第一附属医院信息科检索 2014 年 1 月至 2019 年 2 月于本院泌尿外科因膀胱癌住院患者的病历号,选择首次实施外科手术治疗且术后经病理确诊为原发性尿路上皮膀胱癌的患者为研究对象,将合并糖尿病的患者列为糖尿病组(DM 组),未合并糖尿病的患者列为非糖尿病组(No-DM 组)。

1.2 评价标准

1.2.1 纳入标准 纳入标准:①患者于本院泌尿外科行肿瘤切除术、膀胱部分切除术或膀胱全切术等手术治疗并切除完整肿瘤组织;②患者首次在本医院行膀胱肿瘤手术;③术后经病理学诊断为原发性尿路上皮膀胱癌。排除标准:①继发性或转移性膀胱癌;②膀胱部位的非尿路上皮性肿瘤;③既往已接受过手术或药物治疗的膀胱癌患者;④病历信息不完整者。

1.2.2 诊断标准 糖尿病的诊断应符合中国糖尿病防治指南的标准^[4],既往在院外已确诊糖尿病患者也纳入 DM 组。肿瘤的组织形态、数量、大小、生长部位等主要通过膀胱癌手术记录中的内容并结合影像学结果来评价;肿瘤的病理类型根据手术后的病理结果报告来进行判定。根据世界卫生组织 2016 年版泌尿系统肿瘤分类指南^[5]的标准,尿路上皮膀胱癌分为尿路上皮原位癌(carcinoma in situ, CIS)、低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤(papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP)、低级别乳头状尿路上皮癌(low-grade papillary urothelial carcinoma, LPUC)和高级别乳头状尿路上皮癌(high-grade papillary urothelial carcinoma, HPUC)。其中, CIS 属于高级别癌。

1.3 观察指标

收集研究对象的年龄、性别、教育程度、吸烟史、饮酒史、体质指数(body mass index, BMI)、主诉症状、病程长短、泌尿系感染史、前列腺增生史、高血压史、入院血压、实验室相关检查结果、膀胱癌的大小、数量、病理分级和分期等资料。BMI<18.5 kg/m² 为消瘦, 18.5 kg/m²≤BMI<25 kg/m² 为正常, 25 kg/m²≤BMI<28 kg/m² 为超重, BMI≥28 kg/m² 为肥胖^[6]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。计量资料以均

数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。符合正态分布的独立样本使用 *t* 检验,非正态分布样本采用秩和检验;计数资料采用卡方检验。对影响膀胱肿瘤组织病理特征的差异性因素进行 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

1.5 伦理审查

本研究已通过空军军医大学第一附属医院药物临床试验伦理委员会(批件号:KY20192107-C-1 号)和中国临床试验注册中心(注册号:ChiCTR1900027660)审查批准。

2 结果

2.1 膀胱癌患者的资料信息

纳入研究对象共 595 例,年龄最小 20 岁,最大 93 岁,平均(61.77±13.04)岁,其中 60 岁以上患者占 61.5%。男性共 492 例,女性共 103 例,男女比例为 4.8:1。

2.2 2 组患者一般情况和临床特征比较

DM 组患者共 72 例,平均年龄(67.21±8.51)岁, No-DM 组患者共 523 例,平均年龄(61.03±13.38)岁, DM 组患者的年龄高于 No-DM 组,差异有统计学意义($P<0.001$)。2 组患者性别、教育程度、吸烟、饮酒和 BMI 构成比差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

表 1 2 组患者的一般情况比较($\bar{x} \pm s; n, \%$)

指标	DM组 (n=72)	No-DM组 (n=523)	χ^2/t 值	P 值
年龄/岁	67.21±8.51	61.03±13.38	3.815	<0.001
性别			0.710	0.399
男	57(79.2)	435(83.2)		
女	15(20.8)	88(18.61)		
教育程度			6.022	0.198
不识字	5(6.9)	32(6.1)		
小学	6(8.3)	81(15.5)		
初中	17(23.6)	168(32.1)		
高中	19(26.4)	112(21.4)		
大专以上	25(34.7)	130(24.9)		
吸烟			0.101	0.750
是	26(36.1)	199(38.0)		
否	46(63.9)	324(62.0)		
饮酒			0.305	0.581
是	10(13.9)	86(16.4)		
否	62(86.1)	437(83.6)		
BMI			1.807	0.405
消瘦	2(2.8)	23(4.4)		
正常	38(52.8)	308(58.9)		
超重和肥胖	32(44.4)	192(36.7)		

DM 组患高血压病的比例高于 No-DM 组($P<0.001$), 2 组患者主诉症状、病程长短、泌尿系感染和前列腺增生等临床特征的构成比差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

2.3 2 组患者组织病理特征比较

DM 组膀胱癌患者有 72 例,其中 PUNLMP 有 10 例(13.9%),低级别癌 24 例(33.3%),高级别癌 38 例(52.8%); No-DM 组膀胱癌患者有 523 例,其中 PUNLMP 有 123 例(23.5%),低级别癌 221 例(42.3%),高级别癌 179 例(34.2%), 2 组在构成比上的差异有统计学意义($P=0.007$)。2 组恶性膀胱肿瘤患者在肿瘤分期、肿瘤数量和肿瘤大小方面的构成比差异无统计

学意义($P>0.05$)(表 3)。

表 2 2 组患者的临床特征比较 (n, %)

项目	DM组 (n=72)	No-DM组 (n=523)	χ^2/t 值	P 值
主诉症状			6.655	0.155
查体发现肿瘤	18(25.0)	94(18.0)		
单纯血尿	37(51.4)	322(61.6)		
尿路刺激征	6(8.3)	18(3.4)		
血尿+尿路刺激征	8(11.1)	62(11.9)		
其他	3(4.2)	27(5.2)		
病程长短			0.028	0.867
≤ 1 年	61(84.7)	447(85.5)		
> 1 年	11(15.3)	76(14.5)		
泌尿系感染			0.246	0.620
是	10(13.9)	62(11.9)		
否	62(86.1)	461(88.1)		
前列腺增生 ^a			0.036	0.849
是	18(31.6)	132(30.3)		
否	39(68.4)	303(69.7)		
高血压病史			16.190	<0.001
是	34(47.2)	129(24.7)		
否	38(52.8)	394(75.3)		

注:a,仅统计男性

表 3 2 组患者中恶性膀胱肿瘤的组织病理特征比较 (n, %)

项目	DM组 (n=72)	No-DM组 (n=523)	χ^2 值	P 值
分级			9.822	0.007
PUNLMP	10(13.9)	123(23.5)		
低级别	24(33.3)	221(42.3)		
高级别	38(52.8)	179(34.2)		
分期			3.202	0.074
$< T2$	62(86.1)	483(92.4)		
$\geq T2$	10(13.9)	40(7.6)		
肿瘤数量			1.696	0.193
单发	38(52.8)	318(60.8)		
多发	34(47.2)	205(39.2)		
肿瘤大小/cm			0.741	0.389
< 3	38(52.8)	304(58.1)		
≥ 3	34(47.2)	219(41.9)		

采用有序 logistic 回归对可能影响膀胱癌恶性程度分级的变量进行多因素分析,各变量命名及赋值详见表 4。

表 4 有序 logistic 回归分析中各变量命名及赋值

变量	变量命名	赋值
癌症分级	ca	1=PUNLMP, 2= 低级别, 3= 高级别
年龄	y	1= 青年, 2= 中年, 3= 老年
性别	sex	1= 男性, 2= 女性
病程	tim	1= 病程 ≤ 1 年, 2= 病程 > 1 年
吸烟	smo	1= 无吸烟, 2= 有吸烟
饮酒	dri	1= 无饮酒, 2= 有饮酒
高血压	hyp	1= 无高血压, 2= 有高血压
糖尿病	dm	1= 无糖尿病, 2= 有糖尿病
BMI	bmi	1= 消瘦, 2= 正常, 3= 超重或肥胖

有序 logistic 回归分析结果显示,年龄($P<0.05$)、病程($P=0.045$)和糖尿病($P=0.026$)是膀胱癌恶性程度分级的独立影响因素,而性别、吸烟、饮酒、高血压和 BMI 对膀胱癌恶性程度分级的影响无统计学意义($P>0.05$)(表 5)。

表 5 肿瘤恶性程度分级影响因素的有序 logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
常量 1	-2.207	0.435	25.733	0.110	0.049~0.258	<0.001
常量 2	-0.308	0.425	0.525	0.735	0.319~1.690	0.469
年龄=1	-1.539	0.359	18.372	0.215	0.106~0.434	<0.001
年龄=2	-0.566	0.175	10.448	0.568	0.403~0.800	0.001
性别	0.224	0.220	1.037	1.251	0.813~1.925	0.309
病程	-0.445	0.222	4.012	0.641	0.414~0.990	0.045
吸烟	-0.017	0.193	0.008	0.983	0.674~1.435	0.930
饮酒	0.078	0.243	0.103	1.081	0.671~1.740	0.749
高血压	0.024	0.183	0.017	1.024	0.715~1.467	0.898
糖尿病	-0.554	0.248	4.982	0.575	0.353~0.934	0.026
BMI=1	0.145	0.409	0.126	1.156	0.518~2.578	0.723
BMI=2	-0.049	0.165	0.087	0.952	0.689~1.317	0.768

3 讨 论

膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤,多发生于中老年,主要临床表现为无痛性血尿和尿路刺激征。研究显示,膀胱肿瘤的发病率呈逐年上升趋势^[7]。由于人口增长、城镇化进程加快、人口老龄化加速和生活方式改变等多种因素的共同影响,全世界糖尿病患者人数正在不断上升。2013 年全球糖尿病患者已接近 4 亿,预计在今后的 20 年内全球糖尿病患者将增至 5.92 亿^[8]。2010 年我国约有 1.139 亿成年糖尿病患者,而老年人群糖尿病的患病率则高达 22.86%。我国糖尿病患者的总人数在全世界排名第一^[9]。有研究认为糖尿病与膀胱癌之间具有相关性,也有学者持不同观点^[10-11]。因此,该问题目前仍是研究的热点之一。

膀胱肿瘤以尿路上皮肿瘤最为常见,约占所有膀胱肿瘤的 90%。膀胱尿路上皮肿瘤根据良恶性分为良性乳头状瘤和膀胱癌(恶性膀胱肿瘤)2 大类。膀胱癌又可根据恶性程度的不同,由低到高分低度恶性潜能的乳头状瘤、低级别癌和高级别癌。膀胱尿路上皮原位癌虽为非浸润性癌,但细胞分化不良、高度恶性,极易发生浸润,故将其归于高级别癌^[12]。

本研究中膀胱癌以老年患者最多见,男女患病比例为 4.8:1,这与国内外流行病学调查结果基本相符^[1,13]。男性膀胱癌患者比例较高的原因可能与男性群体吸烟和从事高危职业的比例较高有关,也可能与男性前列腺增生引起的尿潴留有一定联系。DM 组的高血压患者比例高于 No-DM 组,可能与糖尿病患者的糖脂代谢紊乱导致的血管功能下降有关。糖尿病和高血压均为代谢综合征的组成成分,糖尿病患者的胰岛素血症可能通过增加肾脏水钠潴留和增强交感神经系统兴奋性而直接导致血压升高,而交感神经系统的长期兴奋性升高可能导致胰岛素抵抗

的进一步加重,形成一个恶性循环,导致高血压和糖尿病相互影响和进展^[14]。另外,本研究中 DM 组患者的血肌酐、尿素和胱抑素 C 的数值均较 No-DM 组升高,这可能与糖尿病引起的肾功能异常有关。糖尿病可使患者体内微血管发生病变,并且通过细胞因子、氧化应激和外泌体等多种途径造成肾损伤,导致肾小球滤过率降低^[15],使肌酐、尿素和胱抑素 C 等反映肾功能损伤的指标升高。

肿瘤细胞的异质性和侵袭性一般可采用肿瘤细胞的分化程度来预测。细胞分化程度越低,癌细胞分级就越高,异质性则越大,侵袭性则越强,对应的预后就相对越差。目前国内文献报道糖尿病与膀胱肿瘤临床和病理特征之间相关性的研究较少。邢庆菲等^[16]研究发现,合并代谢综合征的膀胱癌患者病理分级和分期较高,并指出糖尿病和肥胖可使肿瘤的分级和分期增加,然而该研究纳入的研究对象仅 326 例,且主要针对代谢综合征的患者展开分析讨论。徐季旗等^[17]的研究仅针对老年男性患者,发现糖尿病是膀胱癌高病理分期和分级的独立危险因素,然而其仅纳入 113 例患者,亦主要探讨代谢综合征与膀胱癌的相关性。本研究以病理检查作为金标准,对膀胱癌的恶性程度进行分析显示,合并糖尿病与未合并糖尿病的膀胱癌患者在病理分级的构成比上的差异有统计学意义。合并糖尿病的膀胱癌患者中,分化较差的高级别癌所占的比例更大,表现出更高的异质性和侵袭性,多因素有序 logistic 回归分析也提示糖尿病是膀胱癌恶性程度分级的独立影响因素,在一定程度上提示了糖尿病在膀胱肿瘤进展和转化中可能起到关键作用。多因素分析提示年龄增长和病程延长也是膀胱癌恶性程度分级的独立影响因素。这是由于机体随着年龄的增长而免疫功能逐渐下降,肿瘤细胞生长的概率和恶性程度也会相应增加;而随着病程的延长,已经生长的肿瘤细胞恶变概率也会相应增加。

本课题仍然存在一定的局限性。首先,本研究为回顾性研究,无法明确糖尿病的具体分型,无法推断糖尿病和膀胱癌的因果关系。其次,本研究为单中心研究,受患者来源、经济条件、饮食习惯、糖尿病治疗情况等各种因素的影响,研究结果可能存在一定的偏倚。再次,本研究仅对研究对象的临床和病理特点展开分析,未对研究对象进行随访观察,缺乏本中心患者的预后数据,无法分析糖尿病对其预后的影响。因此,本课题组拟于下一步设计前瞻性队列研究,将患者的临床特点和预后情况进行全面收集和分析。

综上所述,年龄增长、病程延长和糖尿病可使膀胱癌患者的病理分级增高,恶性程度增加,临床上应关注膀胱癌合并糖尿病患者的诊疗,进行早期的癌症筛查和早期糖尿病筛查,提升人群对疾病的认识水平,开展适当的饮食管理和实施针对癌症和糖尿病的治疗,提高人群的生活质量。

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] Farling KB. Bladder cancer: risk factors, diagnosis, and management[J]. Nurse Pract, 2017, 42(3): 26–33.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292–344.
- [5] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours[J]. Eur Urol, 2016, 70(1): 106–119.
- [6] 王友发, 孙明晓, 薛宏, 等. 《中国肥胖预防和控制蓝皮书》解读及中国肥胖预防控制措施建议[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(9): 875–884.
- [7] Yu X, Baade P, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
- [8] Sanusi S, Zayyanu S, Faatimah B, et al. Overview of diabetes, management, and pharmacotherapy updates a review[J]. Res J Pharm Tech, 2019, 12(5): 2597–2602.
- [9] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948–959.
- [10] Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, et al. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes[J]. Int J Cancer, 2011, 128(3): 635–643.
- [11] Wotton CJ, Yeates DG, Goldacre MJ. Cancer in patients admitted to hospital with diabetes mellitus aged 30 years and over: record linkage studies[J]. Diabetologia, 2011, 54(3): 527–534.
- [12] 杨勇, 李虹. 泌尿外科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 294–296.
- [13] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J]. 癌症进展, 2013, 11(1): 89–95.
- [14] Yan Q, Sun D, Li X, et al. Association of blood glucose level and hypertension in elderly Chinese subjects: a community based study[J]. BMC Endocr Disord, 2016, 16(1): 40.
- [15] 李嘉欣, 马婷婷, 南一, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(11): 860–864.
- [16] 邢庆菲, 郭战军, 李常颖, 等. 代谢综合征与膀胱癌分级和分期相关性的研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(10): 761–764.
- [17] 徐季旗, 卓育敏, 郭泽雄, 等. 代谢综合征与老年男性膀胱癌肿瘤分级分期的相关性[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2018, 39(6): 529–534.

(责任编辑: 冉明会)