

糖尿病与膀胱癌相关研究综述

胡昌伦¹, 饶春燕², 罗 健¹, 廖 涌³, 尹经霞³(1. 重庆市南岸区中西医结合医院内科, 重庆 400061; 2. 重庆市中医院肝病科, 重庆 400021;
3. 武警重庆总队医院内分泌科, 重庆 400061)

【摘要】糖尿病与膀胱癌均是当今世界主要的公共卫生问题,对人类的健康产生着巨大的影响。目前糖尿病合并肿瘤患者越来越多,并且已经有大量研究表明糖尿病与膀胱癌之间可能存在着一定的相关性。糖尿病不仅与膀胱癌有许多共同的患病危险因素,还可能导致膀胱癌的发病率增加,并对其预后产生不同程度的影响;但另外一些研究的结果却持有不同的观点。除此之外,某些降糖药物与膀胱癌之间也存在一定的相关性。本文就糖尿病及降糖药物与膀胱癌的关系、糖尿病对膀胱癌预后的影响等方面进行综述。

【关键词】糖尿病;膀胱癌;降糖药物;综述**【中图分类号】**R587.1;R737.14**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-09-20

A review of studies on diabetes mellitus and bladder cancer

Hu Changlun¹, Rao Chunyan², Luo Jian¹, Liao Yong³, Yin Jingxia³(1. Department of Internal Medicine, Chongqing Nanan District Traditional Chinese and Western Medicine Hospital; 2. Department of Hepatology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital;
3. Department of Endocrinology, Chongqing Armed Corps Police Hospital)

【Abstract】Nowadays, diabetes mellitus and bladder cancer are major public health problems in the world, which have a great impact on human health. Additionally, there are more and more patients with diabetes mellitus complicated with different cancers. A large number of studies have shown that there are some connections between bladder cancer and diabetes mellitus. Diabetes mellitus not only has many common risk factors with bladder cancer, but also may increase the incidence of bladder cancer and have a certain impact on its prognosis. Without doubt, there have been some studies holding different views. In addition, some antidiabetic drugs has certain correlation with bladder cancer. This article reviewed the relationship among diabetes mellitus, hypoglycemic drugs and bladder cancer, as well as the effect of diabetes mellitus on prognosis of bladder cancer.

【Key words】diabetes mellitus; bladder cancer; hypoglycemic drugs; review

糖尿病是一组由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,主要由胰岛素分泌和作用缺陷引起。糖尿病作为一种慢性非传染性疾病在世界范围内广泛流行,国际糖尿病联盟宣称 2015 年全球成年人中糖尿病患者大约有 4.15 亿,预计到 2040 年,患病人数将增加到 6.42 亿^[1]。我国调查研究显示,18 岁以上的成年人糖尿病患病率已高达 10.9%^[2]。

膀胱癌发病率位居全球第九,据统计全球每年大概有 43 万新发病例,每年约有 16.5 万人死于该病^[3],由于人口老龄化的加快,预计膀胱癌的发病率和死亡率将在未来数十年大幅上升。这已成为主要的公共卫生问题之一。而膀胱癌的危险因素较多,且容易合并糖尿病,因此,糖尿病及某些降糖药物与膀胱癌的关系逐渐成为近些年研究的热点。本文就国内外相关研究情况作如下综述。

作者简介:胡昌伦, Email: 286333627@qq.com,

研究方向:内分泌疾病、糖尿病及其急性并发症的诊治。

通信作者:尹经霞, Email: yinjingxia01@sina.com。

基金项目:重庆市卫生健康委、重庆市科学技术局科研资助项目(编号: 2018QNXM025);南岸区卫生健康委、南岸区科学技术局科研资助项目(编号: 2019-17)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191125.1325.004.html>
(2019-11-26)

1 糖尿病与膀胱癌共同危险因素

越来越多的膀胱癌患者合并糖尿病,很多研究发现,它们存在一些共同的危险因素。

1.1 年龄与性别

尽管糖尿病患者发病年龄在逐渐趋于年轻化,但老年患

者目前仍然是糖尿病发病的主要群体。膀胱癌同样好发于中老年群体,主要发病年龄集中在 40~50 岁。因此,中老年患者均是糖尿病和膀胱癌的好发人群。另外,越来越多的证据证明,性别差异在许多疾病的流行病学、病理生理学、治疗和转归中扮演着重要角色。受到性激素、社会地位、工作压力等多方面的影响,糖尿病往往在男性患者中的发病率更高^[4]。据报道,在南欧、西欧、北美及北非和西亚的一些国家,男性膀胱癌的发病率明显高于女性^[5]。

1.2 吸烟与饮酒

无论男性还是女性,主动或被动吸烟都会导致糖尿病的患病风险增加^[6]。吸烟也是膀胱癌的主要危险因素,约占患病人数的 50%,在戒烟后的 5 年内,患膀胱癌的风险下降近 40%^[7]。另一项来自美国的研究也证实^[8],吸烟是女性患膀胱癌的重要危险因素。此外,Knott 等^[9]对观察性研究进行的系统综述和量效分析结果表明饮酒量在 63 g/d 以上的患者糖尿病患病风险增加,饮酒也是膀胱癌的危险因素之一^[10]。因此,戒烟戒酒在疾病预防中具有重要作用。

1.3 饮食结构与肥胖

众所周知,不健康的饮食可导致肥胖、胰岛素抵抗,甚至引起糖尿病的发生。肥胖是目前公认的导致胰岛素抵抗和糖尿病风险增加的因素^[11]。对膀胱癌而言,多吃新鲜蔬菜和水果可降低其发病率。超重患者膀胱癌患病风险增加 15%,而肥胖患者风险增加 28%^[12]。另有研究发现缺乏体育锻炼、维生素 D 缺乏、喜饮咖啡等也可能是它们的共同危险因素。

2 糖尿病与膀胱癌

糖尿病与膀胱癌的联系可能依赖于各种激素[胰岛素、胰岛素样生长因子-I (insulin-like growth factor I, IGF-I)]、免疫炎症或代谢特征(高血糖),高糖或胰岛素抵抗可能引发多种直接和间接机制,协同促进癌细胞的增殖、迁移或侵袭。

2.1 高血糖与膀胱癌的关系

高血糖是糖尿病最大的特点,高血糖症可直接或间接导致脱氧核糖核酸损伤、活性氧形成、脱氧核糖核酸断裂、脱氧核糖核酸修复受损及癌基因和抑癌基因失调,脱氧核糖核酸损伤在致癌过程中起着关键作用^[13]。在膀胱癌进展方面,糖酵解无疑会起到一定作用,循环中葡萄糖水平的升高可为肿瘤细胞提供丰富的葡萄糖资源和浓度梯度。除了直接代谢作用外,高血糖环境还可通过多种途径促进肿瘤的进展^[14],葡萄糖转运蛋白(glucose transporter 1, GLUT1 和 glucose transporter 3, GLUT3)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),以及蛋白激酶 C- α (PKC- α)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)、PPAR- γ 等在转染过程中均能促进癌细胞增殖。国内学者将膀胱癌 T24 细胞于不同葡萄糖浓度梯度的细胞液中培养,结果表明,

与正常葡萄糖环境相比,高糖通过提高 T24 细胞中 Wnt5a 和 β -catenin 蛋白的表达显著促进膀胱癌细胞增殖^[15]。Malgor 等^[16]也报道 Wnt5a 在膀胱癌组织中过度表达,且与肿瘤的病理分级、淋巴结转移、预后均呈正相关。由于高血糖对膀胱癌发生发展的影响可能有许多分子或基因参与,目前仍没有一个公认的机制。

2.2 胰岛素抵抗与膀胱癌的关系

胰岛素抵抗是糖尿病的另一特征,胰岛素抵抗导致胰岛素分泌进一步增加。有研究发现^[17],但凡引起高胰岛素血症的情况,无论是外源性胰岛素或糖尿病患者因胰岛素抵抗产生的高胰岛素血症,均可引起癌细胞过度表达胰岛素受体 IR。在许多癌症中,胰岛素受体-A 优先作为胰岛素受体亚型过度表达。胰岛素受体-A 的过度表达和胰岛素受体-A 与胰岛素受体-B 的比值增加均是促进癌细胞对胰岛素和 IGF 有丝分裂反应的机制之一。高胰岛素血症还引起 IGF-I 浓度增加。有研究^[18]发现,IGF-I 不仅对所有膀胱肿瘤细胞系的生长有明显刺激作用,还与膀胱癌的分期分级和复发密切相关。国外学者^[19]对美国 154 名膀胱癌患者进行的病例对照研究发现,病例组 IGF-I 浓度明显高于对照组,IGF-I 的最高四分位数血浆水平与膀胱癌风险增加相关($OR=3.10, 95\%CI=1.43\sim 6.70$),提示测量血浆 IGF-I 的水平可能有助于预测膀胱癌风险。然而在另一项研究^[20]中,纳入 51 名膀胱癌行根治性膀胱切除术的患者,中位随访 45.7 个月,结果显示膀胱癌患者血浆 IGF-I 水平与健康人无统计学差异($P>0.339$),研究者在另一个模型中仍没有发现血浆 IGF-I 水平与局部淋巴结转移、膀胱癌进展和生存率相关。近期发表的 1 项前瞻性研究^[21]共纳入 843 例膀胱癌患者,平均随访 5.1 年,循环 IGF-I 浓度在病例组和对照组之间没有统计学差异($P=0.2$)。由于膀胱肿瘤的发病机制复杂,可能涉及多种分子机制,未来需要更多前瞻性数据,以及更大样本量的临床研究阐明胰岛素抵抗或高胰岛素对膀胱肿瘤的影响。

2.3 糖尿病与膀胱癌发病风险

糖尿病是否介导膀胱癌发生发展以及其潜在的生理机制仍不明确,但国内外已有大量文献报道糖尿病与膀胱癌发病风险存在相关性。Larsson 等^[22]进行的荟萃分析结果表明,糖尿病患者患膀胱癌的风险可能略有增加。Yang 等^[23]也报道糖尿病是膀胱癌的风险因素之一。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者总体上与膀胱癌风险增加相关,没有性别差异。Xu 等^[24]对 15 项队列研究进行了荟萃分析研究并观察到糖尿病与膀胱癌的风险具有统计学意义,但没有报告性别差异。另有一些研究也认为糖尿病增加膀胱癌的风险,并且存在性别差异。Fang 等^[25]对 10 项病例对照研究和 14 项队列研究进行 Meta 分析,结果表明,糖尿病与膀胱癌风险增加相关,并且阳性关联仅在女性中显著,在男性中不显著。Xu 等^[26]的分析包括 21 项队列研究,共涉及 13 505 643 名参与者,结果显示,与非糖尿病参与者相比,糖尿病与膀胱癌发病率和死

亡率增加在男性患者中相关性较大。Zhu 等^[27]的研究也表明,糖尿病与膀胱癌风险的增加相关,男性比女性相关性更大。同时他们观察到另外一个现象,膀胱癌的相对风险与糖尿病的病程呈负相关,确诊糖尿病的前 5 年时间内诊断出膀胱癌的风险更高。这就提示是否检测时间影响了对糖尿病患者膀胱癌风险的判断。另外 1 项来自加拿大的研究^[28]也认为可能是早期检测偏向导致 2 型糖尿病患者膀胱癌风险被高估。糖尿病对膀胱癌发病风险存在一定的影响,但具体关系仍存在争议,未来需要设计更严谨、样本量更大的随机病例对照试验进一步阐明它们的关系。

2.4 糖尿病与膀胱癌预后

糖尿病不仅与膀胱癌的发病有关,还可显著影响膀胱癌患者预后。亚太队列研究^[29]显示,糖尿病与膀胱癌死亡率成正相关($HR=1.42, 95\%CI=0.70\sim 2.86$)。虽然该队列研究为前瞻性设计且样本量大,但仍存在一定的局限性。该研究没有关于糖尿病持续时间的信息,且可用于分析的中位随访时间仅为 4 年,这种相对较短的中位随访时间可能无法纳入平均生存期较长的患者。另一项由 Coughlin 等^[30]设计的随访了 16 年的前瞻性研究共纳入 120 万美国人群,发现糖尿病是男性膀胱癌相关死亡的独立危险因素($RR=1.43, 95\%CI=1.14\sim 1.80$),女性死亡率虽不显著,但有所上升($RR=1.30, 95\%CI=0.85\sim 2.00$)。国内学者通过荟萃分析^[31]也证实糖尿病与男性($RR=1.55, 95\%CI=1.30\sim 1.82$)和女性($RR=1.50, 95\%CI=1.05\sim 2.14$)的膀胱癌的死亡率均呈正相关。因此,糖尿病是膀胱癌相关死亡的重要预测因素,尤其对于男性患者。但由于研究设计存在很大的异质性,混淆因素较多,仍需要更多流行病学和机制研究来阐明糖尿病和膀胱癌死亡风险之间的联系。

3 降糖药物与膀胱癌

随着糖尿病人群的不断增多,降糖药物种类繁多、机制各异,但某些药物存在不良反应,甚至可能对膀胱癌的发病产生影响。

3.1 二甲双胍

二甲双胍是一种半合成药物,除用于控制血糖外,还对心血管疾病及多囊卵巢综合征等起到预防作用。近些年二甲双胍的抗肿瘤作用逐渐成为热点。Pan 等^[32]进行的动物实验表明,二甲双胍能有效抑制信号传导与活化转录因子 3 (STAT3)癌基因的激活。该研究首次提供了二甲双胍通过抑制 STAT3 通路的激活来阻断膀胱癌前病变进展的证据。Tseng^[33]对曾经使用二甲双胍与从未使用二甲双胍的患者进行对比观察发现,曾经使用二甲双胍的患者膀胱癌的发病率为 0.45%,而从未使用二甲双胍的患者膀胱癌的发病率为 1.17%,认为二甲双胍的使用可使膀胱癌的风险下降。但 Hu 等^[34]纳入 9 项回顾性队列研究进行荟萃分析,其中包括来自 Tseng^[33]的研究,结果表明使用二甲双胍可以改善膀胱癌患者的预后,但与膀胱癌发病率的降低无关。当研究者通过遗漏

交叉验证检查异质性时,移除 Tseng^[33]的研究进行分析,发现不存在异质性。他们进一步分析认为 Tseng^[33]的结论可能是基线特征的差异导致的假阳性结果。因此,目前仍需要进一步的前瞻性队列研究和机制研究来确定二甲双胍在膀胱癌发生和发展中的确切作用。

3.2 噻唑烷二酮

噻唑烷二酮(thiazolidine-diketone, TZD)类降糖药物主要通过增加胰岛素敏感性降低血糖,主要包括吡格列酮与罗格列酮。由于有研究报道吡格列酮可能增加膀胱癌的风险,2010 年美国 FDA 对其发出警告,并导致该类药物一直处于风口浪尖,曾一度遭到欧洲各国对其使用的限制。但 TZD 类药物与膀胱癌的风险仍存争议,随后也涌现了大量关于 TZD 与膀胱癌的研究。1 项来自台湾的关于罗格列酮的研究^[35]显示,糖尿病与膀胱癌总体危险比均没有显示出显著的相关性,提示该药不增加膀胱癌的风险。但另一项台湾的研究^[36]则提出了新的结论,长期使用吡格列酮和罗格列酮与膀胱癌发病率升高相关,使用时间 ≥ 2 年的患者发病率更高。美国学者 Mackenzie 等^[37]研究发现,居住在美国的 65 岁以上糖尿病患者中,膀胱癌的发病率随着吡格列酮使用时间的延长而增加。根据上述研究结果的提示,Riaz 等^[38]选择服用吡格列酮 ≥ 2 年的 2 型糖尿病患者作为实验组,对照组为口服其他降糖药物或使用胰岛素的 2 型糖尿病患者。吡格列酮的平均使用时间为 (6.92 ± 2.28) 年。研究结论显示,两组患者均无膀胱癌的报告。但该研究为横断面研究,仍需要进一步行前瞻性、随机对照试验明确 TZD 类药物与膀胱癌的关联。

3.3 胰岛素

很多血糖控制不佳或不适合使用口服降糖药的患者需要使用胰岛素控制血糖。由于前面讲到胰岛素和 IGF1 可刺激肿瘤细胞的增殖,因此,部分学者对使用胰岛素会引起膀胱癌的风险增加产生顾虑。来自台湾的 1 项研究减轻了人们对人胰岛素相关的膀胱癌风险的担忧。Tseng^[39]研究纳入 87 940 名曾经使用胰岛素和 697 294 名从未使用者,每 10 万人每年膀胱癌发病率分别为 454 人(0.52%)和 330 人(0.48%),针对所有协变量调整的模型中,胰岛素与膀胱癌发病风险无显著相关性。另一项大型的前瞻性研究^[40]发现糖尿病病程超过 15 年并且使用了胰岛素的患者患浸润性膀胱癌的风险更高。虽然该研究提示糖尿病病程和胰岛素使用的持续时间与浸润性膀胱癌的高风险相关,但作者也进一步解释这些发现并不一定表明胰岛素本身会增加风险。因为胰岛素使用与糖尿病严重程度相关,现无法确定与糖尿病严重程度相关的其他因素对膀胱癌发病的影响。

3.4 钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂

肾脏滤过的葡萄糖可通过钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporter, SGLT)-1 和-2 在近端小管被重吸收入血, SGLT-2 重新吸收的葡萄糖占 90%。选择性 SGLT-2i 是一种新型的降糖药物,主要通过抑制肾脏葡萄糖的重吸收来降低糖尿病患者的血糖水平。达格列净是全球首个获批的

SGLT-2i, 分别于 2012 年 11 月和 2014 年 1 月在欧洲和美国获得批准。有研究^[40]报道达格列净治疗组纳入的 5 936 人中有 9 例确诊为膀胱癌, 而对照组纳入的 3 403 人中仅 1 例。虽然没有统计学意义, 但也引起了更多学者的关注。最近发表的 1 篇动物实验^[42]显示, 达格列净在大鼠膀胱癌模型中不作为膀胱癌的启动子或进展子。Dicembrini 等^[43]进行的 1 项 Meta 分析共纳入 27 项试验, 将 27 744 和 20 441 患者分别纳入 SGLT-2i 组和对照组。结果显示, 给予 SGLT-2i 治疗后所有恶性肿瘤的发病率没有显著增加, 并且特别提到该类药物对膀胱癌的发病率没有不利影响。

3.5 磺脲类

磺脲类药物与癌症的风险也存在争论。1 项队列研究^[44]共纳入 10 309 名使用二甲双胍或磺脲类药物的患者, 随访时间为 (5.4 ± 1.9) 年。与接受二甲双胍治疗的患者相比, 接受磺脲类药物治疗的 2 型糖尿病患者与癌症相关的死亡率明显增加, 但尚不确定这种风险的增加是与磺脲类药物的副作用有关, 还是与二甲双胍的保护作用有关, 抑或是与治疗方案或其他一些不可预测的癌症风险有关。最近有研究者通过 1 项新的功能网络分析建议, 降糖药物格列齐特应谨慎用于癌症(尤其是膀胱癌)患者^[45]。而 α -糖苷酶抑制剂及格列奈类等其他抗糖尿病药物与膀胱癌的关系鲜有报道。

尽管降糖药物对膀胱癌的风险看似相对较小或无明显相关(表 1), 但膀胱癌发生的期限相对较长, 且受其他诸多危险因素的影响。因此, 临床医生对患癌风险较高的患者仍需保持警惕, 对于已确诊的膀胱癌患者, 应慎重选择降糖药物。在现阶段无确切证据证明药物对癌症风险的影响时, 仍应该首先考虑控制血糖带来的益处。

表 1 降糖药物与膀胱癌风险总结

药物分类	膀胱癌风险总结
二甲双胍	无相关风险; 对其预后改善作用
TZD	长期使用(≥ 2 年)可能有潜在风险
胰岛素	长期大剂量使用可能有潜在风险
SGLT-2i	无相关风险
磺脲类	无相关风险报道; 可能增加相关死亡风险

4 总 结

糖尿病与膀胱癌存在共同的发病因素, 糖尿病与膀胱癌的发生发展及预后息息相关, 但具体机制仍不明确。糖尿病及降糖药物对膀胱癌影响均存在一定争议。鉴于现有证据, 大多数研究都具有相当高的异质性, 未来还需要严格的科研设计, 加大科研协作, 以进一步明确糖尿病、抗糖尿病药物与膀胱癌之间的关系。最后, 本课题组强调临床医生应该注重糖尿病患者的肿瘤风险, 做到早发现、早治疗; 同时综合考虑膀胱癌患病高危因素, 选择合适的降糖药物, 积极控制好血

糖, 以避免或减少糖尿病血管、神经并发症带来的沉重经济负担。

参 考 文 献

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128:40-50.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948-959.
- [3] Fernández MI, Brausi M, Clark PE, et al. Epidemiology, prevention, screening, diagnosis, and evaluation: update of the ICUD-SIU joint consultation on bladder cancer[J]. *World J Urol*, 2019, 37(1):3-13.
- [4] Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(3):278-316.
- [5] Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(1):96-108.
- [6] Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2007, 298(22):2654-2664.
- [7] Oghara K, Kikuchi E, Yuge K, et al. Refraining from smoking for 15 years or more reduced the risk of tumor recurrence in non-muscle invasive bladder cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5):1752-1759.
- [8] Tripathi A, Folsom AR, Anderson KE, et al. Risk factors for urinary bladder carcinoma in postmenopausal women. The Iowa Women's Health Study[J]. *Cancer*, 2002, 95(11):2316-2323.
- [9] Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9):1804-1812.
- [10] Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesseliuss A, et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(9):811-851.
- [11] Melmer A, Kempf P, Laimer M. The role of physical exercise in obesity and diabetes[J]. *Praxis (Bern 1994)*, 2018, 107(17-18):971-976.
- [12] Koebnick C, Michaud D, Moore SC, et al. Body mass index, physical activity, and bladder cancer in a large prospective study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(5):1214-1221.
- [13] Basu AK. DNA damage, mutagenesis and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):E970.
- [14] Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression[J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(5):330-336.
- [15] Gao L, Xu FM, Shi WJ, et al. High-glucose promotes proliferation of human bladder cancer T24 cells by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(23):8151-8160.

- [16] Malgor R, Crouser S, Greco D, et al. Correlation of Wnt5a expression with histopathological grade/stage in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 139.
- [17] Vella V, Milluzzo A, Scalisi NM, et al. Insulin Receptor Isoforms in Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): E3615.
- [18] Iwamura M, Ishibe M, Iuss PM, et al. Characterization of insulin like growth factor I binding sites in human bladder cancer cell lines[J]. *Urol Res*, 1993, 21(1): 27–32.
- [19] Zhao H, Grossman HB, Spitz MR, et al. Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and binding protein-3, and their association with bladder cancer risk[J]. *J Urol*, 2003, 169(2): 714–717.
- [20] Shariat SF, Kim J, Nguyen C, et al. Correlation of preoperative levels of IGF-I and IGFBP-3 with pathologic parameters and clinical outcome in patients with bladder cancer[J]. *Urology*, 2003, 61(2): 359–364.
- [21] Lin C, Travis RC, Appleby PN, et al. Pre-diagnostic circulating insulin-like growth factor-I and bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2351–2358.
- [22] Larsson SC, Orsini N, Brismar K, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(12): 2819–2823.
- [23] Yang XQ, Xu C, Sun Y, et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(4): 2583–2589.
- [24] Xu X, Wu J, Mao Y, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58079.
- [25] 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): 914–922.
- [26] Xu Y, Huo R, Chen X, et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(46): e8588.
- [27] Zhu Z, Wang X, Shen Z, et al. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 36 observational studies[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 310.
- [28] Colmers IN, Majumdar SR, Yasui Y, et al. Detection bias and overestimation of bladder cancer risk in type 2 diabetes: a matched cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 3070–3075.
- [29] Lam EK, Batty GD, Huxley RR, et al. Associations of diabetes mellitus with site-specific cancer mortality in the Asia-Pacific region[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 730–738.
- [30] Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(12): 1160–1167.
- [31] Zhu Z, Zhang X, Shen Z, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56662.
- [32] Pan Q, Yang GL, Yang JH, et al. Metformin can block precancerous progression to invasive tumors of bladder through inhibiting STAT3-mediated signaling pathways[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 77.
- [33] Tseng CH. Metformin may reduce bladder cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(2): 295–303.
- [34] Hu J, Chen JB, Cui Y, et al. Association of metformin intake with bladder cancer risk and oncologic outcomes in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(30): e11596.
- [35] Tseng CH. Rosiglitazone is not associated with an increased risk of bladder cancer[J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(4): 385–389.
- [36] Hsiao FY, Hsieh PH, Huang WF, et al. Risk of bladder cancer in diabetic patients treated with rosiglitazone or pioglitazone: a nested case-control study[J]. *Drug Saf*, 2013, 36(8): 643–649.
- [37] Mackenzie TA, Zaha R, Smith J, et al. Diabetes pharmacotherapies and bladder cancer: a medicare epidemiologic study[J]. *Diabetes Ther*, 2016, 7(1): 61–73.
- [38] Riaz A, Khan K, Afreen B, et al. Bladder cancer in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone, a comparative study[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2018, 30(3): 356–359.
- [39] Tseng CH. Human insulin does not increase bladder cancer risk[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86517.
- [40] Newton CC, Gapstur SM, Campbell PT, et al. Type 2 diabetes mellitus, insulin-use and risk of bladder cancer in a large cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(9): 2186–2191.
- [41] Ptaszynska A, Cohen SM, Messing EM, et al. Assessing bladder cancer risk in type 2 diabetes clinical trials: the dapagliflozin drug development program as a ‘Case Study’[J]. *Diabetes Ther*, 2015, 6(3): 357–375.
- [42] Billger M, Kirk J, Chang J, et al. A study in a rat initiation-promotion bladder tumour model demonstrated no promoter/progressor potential of dapagliflozin[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 103: 166–173.
- [43] Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(8): 1871–1877.
- [44] Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(2): 254–258.
- [45] Wen W, Gong J, Wu P, et al. Mutations in glielazide-associated genes may predict poor bladder cancer prognosis[J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(3): 457–467.

(责任编辑:唐秋姗)