

糖尿病与原发性肝癌关系队列研究的 Meta 分析

钟秋安¹, 仇小强², 蒋俊俊¹, 邓莹莹¹, 余红平¹

Association between Diabetes Mellitus and Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis of Cohort Study

ZHONG Qiu-an¹, QIU Xiao-qiang², JIANG Jun-jun¹, DENG Ying-ying¹, YU Hong-ping¹

1. Department of Epidemiology, Guangxi Medical University, 530021 Nanning, China; 2. Guilin Medical University

Corresponding Author: YU Hong-ping, E-mail: yhp268@163.com

Abstract: Objective To explore the hypothesis that diabetes mellitus (DM) may cause hepatocellular carcinoma (HCC), by evaluating the association between DM and HCC by means of meta-analysis. **Methods** Cochrane Library, Medline, PubMed, EMBASE, OVID and CBMdisc databases were searched, and a manual search of citations from relevant original studies and literature also was performed. The data were pooled using RevMan 4. 3 software for meta-analysis, and the potential bias was assessed by sensitivity analysis, funnel plot and fail-safe number. **Results** A total of 15 cohort studies were included, and 6 studies (the outcome of HCC was occurrence) were analyzed. DM was associated significantly with the occurrence of HCC (pooled $RR = 2. 37, 95\%CI: 1. 76 \sim 3. 21$). Sensitivity analysis showed the results of meta-analysis were insusceptible, publication bias was found in the studies, but its effect was too limited to be ignored. **Conclusion** A significant causal association between DM and HCC was observed, it suggests that DM may be a risk factor of HCC.

Key words: Diabetes mellitus; Hepatocellular carcinoma; Cohort-study; Meta-analysis

摘要:目的 应用 Meta 分析评价糖尿病(DM)与原发性肝癌(HCC)的关系,探讨 DM 是否为 HCC 的致病危险因素。**方法** 检索 Cochrane Library、Medline、PubMed、EMBASE、OVID、CBMdisc 数据库的队列研究相关文献,并辅以文献追溯方法。采用 RevMan4. 3 软件对数据进行 Meta 分析,做敏感性分析、绘制漏斗图和计算失安全系数估计 Meta 分析存在的偏倚。**结果** 检索出 15 篇相关文献,纳入 6 篇以 HCC 发病为随访结局的文献进行 Meta 分析,结果表明患 DM 与 HCC 发病存在关联(合并 $RR = 2. 37, 95\%CI: 1. 76 \sim 3. 21$)。敏感性分析表明 Meta 分析结果稳定,相关文献存在一定发表偏倚,但对研究结果的影响不大。**结论** DM 与 HCC 的发生存在关联性,提示 DM 可能是 HCC 的致病危险因素。

关键词: 糖尿病;原发性肝癌;队列研究;Meta 分析

中图分类号: R735. 7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2010)01-0097-04

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)已经成为西方发达国家继心血管疾病和肿瘤之后的第三大慢性非传染性疾病。我国的糖尿病发病率与患病率也呈逐年上升的趋势,估计全国 20 岁以上糖尿病患者达 2 000 万以上,且发病年龄趋于年轻化^[1]。原发性肝

癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是居世界第六位最常见的癌症,在我国其发病率为 30. 3/10 万,占所有癌症的 13. 13%,居第三位^[2]。国内外学者对 HCC 的病因学、防治措施进行了大量的研究,已有明确的证据表明黄曲霉毒素 B1、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)等是 HCC 的致病因子。此外,近十多年来一些研究表明患 DM 也可能是 HCC 发病的致病危险因素,但亦有研究持相反观点。本文通过对近十多年已发表的 DM 与 HCC 关系的队列研究文献进行 Meta 分析,旨在评价 DM 与 HCC 发生的关系,为 HCC 的防治工作提供依据。

收稿日期:2008-09-01;修回日期:2008-11-19
基金项目:国家自然科学基金资助项目(30660162)
作者单位:1. 530021 南宁,广西医科大学公共卫生学院流行病学教研室;2. 桂林医学院
通信作者:余红平, E-mail: yhp268@163.com
作者简介:钟秋安(1976-),男,博士,副教授,主要从事疾病预防与控制的研究

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

研究者分别独立以“Hepatocellular carcinoma、Primary liver cancer、Primary hepatic cancer、Diabetes mellitus、Cohort study、Prospective study、Risk、Ratio、Relative risk、Etiology、Meta-analysis”为关键词,检索 Cochrane Library、Medline、PubMed、EMBASE、OV-ID、CBMdisc 数据库相关文献,并辅以文献追溯方法,检索时间均从数据库提供的最早年份至 2008 年 4 月。

1.2 文献纳入和排除标准

研究对象为经确诊的 DM 患者,研究时间和样本量不限。纳入评价的文献应同时满足以下三个条件:(1)是队列研究,研究内容有分析 DM 与 HCC 的关系;(2)患 DM 为暴露因素,随访结局有 HCC 发病或死亡;(3)是原始文献,能获得相对危险度(Relative risk)关联指标(包括 RR、HR、SMR、SIR)。进行 Meta 分析的文献,除了以上条件,还应满足研究设计一致和随访结局相同两个条件。排除的标准具备以下三种情况之一:(1)横断面研究、病例对照研究;(2)综述、信件等其他非一次文献;(3)文献资料不完整。

1.3 统计学方法

由两名研究者分别独立评价符合标准的文献质量及提取资料信息,并交叉核对,遇有分歧由各研究者讨论直至统一。采用 RevMan 4.3 软件对数据进行 Meta 分析,用 χ^2 检验进行各研究间的异质性检验($\alpha = 0.05$),若无异质性采用固定效应模型,反之采用随机效应模型,以相对危险度为效应指标,计算合并效应量 RR 及 95%可信区间(CI)。

1.4 偏倚的估计

做敏感性分析,判断选择不同的效应模型时合并效应值的差异,判断剔除样本含量少的研究前后合并效应量结论的差异;用 RevMan4.3 软件绘制漏斗图及用公式 $[N_{fs,0.05} = (\sum \frac{Z}{1.64})^2 - k]^{[3]}$ 计算失安

全系数识别文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究的特征

共检索出 15 篇相关文献^[4-18],11 篇随访结局为 HCC 发病^[4-6,8,10-13,16-18],4 篇以 HCC 死亡为随访结局^[7,9,14-15]。10 篇设立有非 DM 对照组^[7,8,10,12-18],5 篇以国家全人口或当地一般人群做参照计算 SMR 或 SIR 指标^[4-6,9,11]。按 Meta 分析的条件,最终纳入 6 篇^[8,12-13,16-18],以 HCC 发病为随访结局的文献进行 Meta 分析,其中 3 篇^[8,12,18]研究对象来自日本人群,以美国^[13]、法国^[16]、中国台湾^[17]人群为研究对象的各 1 篇,6 篇文献的特征见表 1。

2.2 Meta 分析结果

纳入的 6 篇文献,观察人数共有 978 091 例,其中 DM 组 184 323 例,503 人发生 HCC,非 DM 组 793 768 例,1 112 人发生 HCC。经异质性检验($\chi^2 = 23.56, P = 0.0003$),各文献间存在异质性,采用随机效应模型进行分析,合并 $RR = 2.37, 95\%CI: 1.76 \sim 3.21, P < 0.00001$,结果有统计学意义,见图 1。

2.3 敏感性分析

分析结果改用固定效应模型与剔除 2 篇观察人数较少的研究^[8,12]进行敏感性分析。固定效应模型计算合并 $RR = 2.28, 95\%CI: 2.06 \sim 2.54, P < 0.00001$,其结果与随机效应模型结果相近;剔除 2 篇研究后计算合并 $RR = 2.29, 95\%CI: 1.78 \sim 2.94, P < 0.00001$,其结果与剔除前结果基本一致。

2.4 发表偏倚识别

文献 6 个点分布基本形成一个倒漏斗图,有 1 点位于 95%CI 外,见图 2;计算得失安全系数为 418,即至少需要 418 篇阴性结果文献才能推翻 Meta 分析的结论,表明发表偏倚对研究结果影响不大。

3 讨论

有报道认为胰岛素样生长因子 II 号(IGF-II)

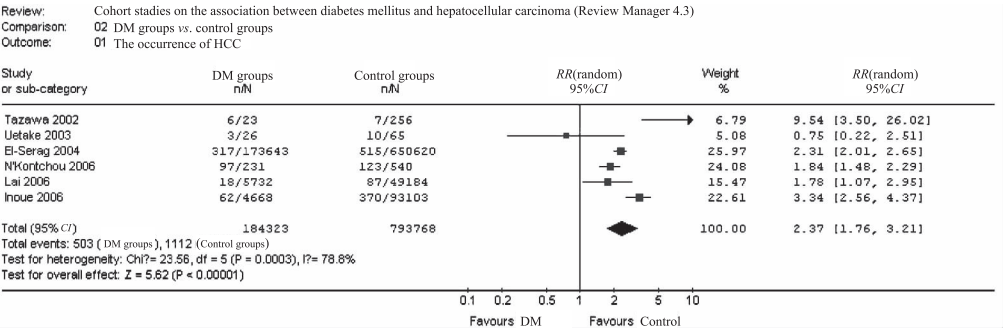


图 1 患 DM 与 HCC 发病关系的 Meta 分析

Figure 1 Meta-analysis of the association between DM and HCC

表 1 DM 与 HCC 关系纳入 Meta 分析的队列研究文献特征

Table 1 Characteristics of cohort studies examining the association between DM and HCC

研究	年限	国家	研究对象				资料收集	HCC 诊断 (标准)	分析方法 与指标	偏倚 因素	控制 措施
			观察人数	队列(来源)	对照(来源)	随访结局					
Tazawa, et al 2002 ^[8]	1987~ 1995	日本	279	23 DM 合并 HCV 感染但 无肝硬化的 日本居民	256 与队列同一 来源的非 DM 的 HCV 感染 者	HCC 发病	每 3~6 月间 隔常规检查	超声或 X 线断 层扫描与组织 学活检	Cox 比例风 险回归模型; RR、95%CI	性别、年龄、教 育、饮酒、疾病 分期、AFP、病 毒载量、IFN 治疗、输血、 HCV1b 基因 型	多因素 分析
Uetake, et al 2003 ^[12]	1988~ 2000	日本	91 男 91, 女 0; 平均 50.1 岁	26 诊断为 HB- sAg(-) 和 an- ti-HCV(-) 的 酒精性肝硬 化合并 DM 的患者	65 与队列同一 来源的未合 并 DM 的其 他患者	HCC 发病	每 1 月或 2 月 检测 AFP 和 其他生化指 标,每年至少 2 次的影像诊断	血管造影术、X 线断层扫描、 超声波和活检	Cox 比例风 险回归模型; HR、95%CI	年龄、累积饮 酒量、成为研 究对象后的继 续饮酒量、ICG R15、anti-HBc	多因素 分析
El-Serag, et al 2004 ^[13]	1985~ 2002	美国	824 263	173 643 男 98.4%,女 1.6%;平均 61.7 岁;出院 诊断为 DM 的退伍军人 患者	650 620 男 97.6%,女 2.4%;平均 54.5 岁;1:3 配对随机选 择的非 DM 患者	HCC 发病	每年的患者病 案和受益人鉴 定与记录定位 系统的死亡病 案	ICD-9, 编码 155.0	Cox 比例风 险回归模型; HR、95%CI	性别、年龄、民 族、服役年限 、其他同病 因子	多因素 分析
NKontchou, et al 2006 ^[16]	1994~ 2004	法国	771	231 合并酒精性 肝硬化或丙 型肝炎、血 糖 >126 mg/dl 的 DM 患者	540 未合并 DM 的酒精性肝 硬化或丙型 病毒肝硬化 患者	HCC 发病	HCC 筛查	组织学或腹部 超声诊断	Cox 比例风 险回归模型; HR、95%CI	年龄、性别、饮 酒、HCV、BMI	多因素 分析
Lai, et al 2006 ^[17]	1999~ 2003	中国 台湾	54 916 年龄 >30 岁	5 732 快速血糖水 平测定血糖 >126mg/dl 筛选的 II 型 DM 患者	49 184 与队列同一 来源的非 II 型 DM 患者 或健康者	HCC 发病	HCC 筛查	AFP 水平、断 层扫描或血管 造影、病理组 织学诊断, ICD-9, 编码 155.0	Cox 比例风 险回归模型; HR、95%CI	年龄、性别、 HBV、HCV、 高脂血症、吸 烟、饮酒	分层分析 多因素 分析
Inoue, et al 2006 ^[18]	1990~ 2003	日本	97 771 男 46 548,女 51 233	4 668 男 3 097 平均 54 岁;女 1 571 平均 56 岁;公共健康 中心登记的 DM 患者	93 103 男 43 451 平 均 51.2 岁; 女 49 652 平 均 51.6 岁; 无 DM 病史 的日本当地 居民	HCC 发病	当地医院记录 和癌症中心注 册	组织学诊断, ICD-O-3, 编码 C22	Cox 比例风 险回归模型; HR、95%CI	年龄、性别、研 究地区、吸烟 、饮酒、BMI、平 常体育活动、 蔬菜摄入、咖 啡摄入	多因素 分析

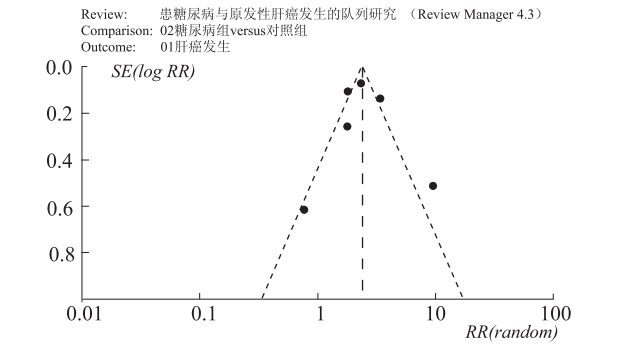


Figure 2 Funnel plot of the association between DM and HCC

基因为 HCC 的原癌基因之一^[19],但 DM 致癌作用
机制尚不明确,一般认为可能与高胰岛素血症表达

促细胞有丝分裂作用有关^[20]。从已发表的有关
DM 与 HCC 关系的流行病学研究来看,所得结论迥
异,本研究检索出的 15 篇队列研究文献,10
篇^[4-9,13,16-18]报道两者有关联,4 篇^[10-12,15]报道无关
联,1 篇^[14]认为在男性队列中两者有关联,女性中则
无相关性。队列研究的结论与其他观察性研究相比
更能验证 DM 与 HCC 的因果关系,且各文献的研
究对象主要来源于一般人群,代表性较好。

本研究纳入 Meta 分析的 6 篇文献^[8,12,13,16-18]确
定 DM 患者除了 1 篇^[18]为运用调查问卷外,其余均
经过临床诊断或血糖检测,并且 6 篇文献都运用
Cox 比例风险回归模型分析调整了吸烟、饮酒、

HBV/HCV 感染、肝硬化等对结论产生影响的因素, 所得结论可信。Meta 分析计算得合并 $RR = 2.37(95\%CI: 1.76 \sim 3.21)$, 表明 DM 与 HCC 的发生存在关联, 患 DM 组 HCC 发病的危险性是未患 DM 组的 2.37 倍。敏感性分析结果显示合并 RR 值非常接近, 表明 Meta 分析结果稳定。Meta 分析尚应考虑各种偏倚对结果真实性的影响, 本研究重点分析了发表偏倚, 漏斗图分析提示相关文献存在一定的发表偏倚, 其可能原因是阳性结果文献更容易发表, 此外, 1 篇阴性结果文献^[10] 因不能获得 HCC 发病例数及另 1 篇阴性结果文献^[11] 因设计类型不同都未纳入 Meta 分析, 这亦可能是造成漏斗图不够理想的原因。本研究计算失安全系数估计发表偏倚的程度, 结果提示发表偏倚已得到很好控制, 对 Meta 分析结果的影响程度可忽视。综合以上分析, 提示 DM 可能是 HCC 的致病危险因素。

虽然本研究 Meta 分析结果稳定, 但亦存在一些局限性。由于语言的限制, 纳入的外文文献只限于英语, 未检索到中文的相关文献, 这可能产生一定的定位偏倚。Meta 分析的文献都来自于发达国家或地区, 缺乏包括中国大陆在内的新经济体发展中国家文献。不同的 DM 类型与癌症的关联程度存在区别^[11], 而本研究进行 Meta 分析的文献只有 1 篇^[17] 明确为 II 型 DM, 其余的均未表明或区分是何种 DM 类型。此外, DM 病程的长短对机体的损害作用可能不一样, 纳入的研究只明确随访时间, 而未能获得研究对象开始患 DM 的时间, 因此文献的 DM 病程不清, 故不能判断 DM 病程长短与 HCC 的关联程度。另有文献^[21] 因设计分析质量不高, 描述相关信息也不够充分, 无关联指标未被纳入评价。以上几方面可能给本研究结论的应用产生一定的限制作用。

HCC 发生发展是多因素、多效应、多阶段的过程, DM 作为其可疑致病危险因素越来越受到重视。本研究 Meta 分析结果提示了 DM 可能是 HCC 的致病危险因素, 结论可为 HCC 防治提供科学依据。鉴于 HCC 病因的复杂性及不同 DM 类型致癌机制可能不同, 有必要开展 DM 致癌机制的基础研究, 区分 DM 类型进行与 HCC 因果关系的验证性研究, 以期更充分评价 DM 与 HCC 的关系。

参考文献:

- [1] 王克安, 李天麟, 向红丁, 等. 中国糖尿病流行特点研究: 糖尿病和糖耐量低减患病率调查[J]. 中华流行病学杂志, 1998, 19(5): 282-285.
- [2] 陈建国, 宋新明. 中国肝癌发病水平的估算及分析[J]. 中国肿瘤, 2005, 14(1): 28-31.
- [3] 麦劲壮, 李河, 方积乾, 等. Meta 分析中失安全系数的估计[J]. 循证医学, 2006, 6(5): 297-303.

- [4] Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus[J]. Cancer Causes Control, 1991, 2(5): 307-314.
- [5] Adami HO, Chow WH, Nyrén O, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus[J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(20): 1472-1477.
- [6] Wideroff L, Gridley G, Møller M, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark[J]. J Natl Cancer Inst, 1997, 89(18): 1360-1365.
- [7] Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, et al. Prospective study of diabetes mellitus and liver cancer in Japan[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2001, 17(5): 374-379.
- [8] Tazawa J, Maeda M, Nakagawa M, et al. Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C[J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(4): 710-715.
- [9] Verlato G, Zoppini G, Bonora E, et al. Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona[J]. Diabetes Care, 2003, 26(4): 1047-1051.
- [10] Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Cancer, 2003, 97(12): 3036-3043.
- [11] Zendejdel K, Nyrén O, Ostenson CG, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(23): 1797-1800.
- [12] Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, et al. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: clinical significance of prior hepatitis B virus infection[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2003, 27(8 Suppl): 47S-51S.
- [13] El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2004, 126(2): 460-468.
- [14] 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.
- [15] Khan MM, Saito S, Takagi S, et al. Relationship between hepatocellular carcinoma and impaired glucose tolerance among Japanese[J]. Hepato-gastroenterology, 2006, 53(71): 742-746.
- [16] NKontchou G, Paries J, Htar MT, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(8): 1062-1068.
- [17] Lai MS, Hsieh MS, Chiu YH, et al. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection[J]. Hepatology, 2006, 43(6): 1295-1302.
- [18] Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(17): 1871-1877.
- [19] 陆东东. 原发性肝癌发生机制分子生物学研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 1994, 21(4): 262-264.
- [20] Czyzyk A, Szczepanik Z. Diabetes mellitus and cancer[J]. Eur J Intern Med, 2000, 11(5): 245-252.
- [21] Hjalgrim H, Frisch M, Ekblom A, et al. Cancer and diabetes: a follow-up study of two population-based cohorts of diabetic patients[J]. J Intern Med, 1997, 241(6): 471-475.

[编辑: 贺文; 校对: 周永红]