

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.03.016

膀胱尿路上皮肿瘤合并 2 型糖尿病患者临床和病理特点的比较性研究*

简伟明¹ 宋伟² 刘海涛¹ 李晨¹ 吴利平¹ 张华^{1Δ}

(1 空军军医大学第一附属医院老年病科 陕西 西安 710032; 2 空军军医大学第一附属医院泌尿外科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:对比分析膀胱尿路上皮肿瘤合并 2 型糖尿病患者的临床和病理特点,为临床诊疗工作提供一定的参考。**方法:**回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 2 月于我院泌尿外科手术治疗且经病理确诊为原发性膀胱尿路上皮肿瘤的患者资料,合并 2 型糖尿病的膀胱肿瘤患者 59 例设为糖尿病组 (T2DM 组),根据性别和年龄按照 1:2 的比例匹配同时期未合并 2 型糖尿病的膀胱肿瘤 118 例患者为非糖尿病组 (NT2DM 组),比较两组患者的临床特征和病理特点。**结果:**T2DM 组的高血压患者比例和血肌酐值高于 NT2DM 组 ($P<0.05$),而在教育程度、吸烟、饮酒、BMI、前列腺增生、泌尿系感染、血常规、肝功、尿常规、肿瘤大小、数量方面无明显统计学差异 ($P>0.05$)。T2DM 组和 NT2DM 组在膀胱尿路上皮肿瘤良恶性分类、肿瘤数量、肿瘤大小的构成比上无明显统计学差异 ($P>0.05$);然而,对膀胱恶性肿瘤患者进行亚组分析显示,T2DM 亚组中肌层浸润性癌的比例和高级别癌的比例明显高于 NT2DM 亚组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论:**2 型糖尿病可能使膀胱癌的病理分级和分期更高,导致患者预后更差,临床上应更加关注膀胱恶性肿瘤合并 2 型糖尿病患者的诊治。

关键词:膀胱肿瘤;2 型糖尿病;临床;病理;比较研究

中图分类号:R737.14;R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)03-479-05

The Comparative Research of Clinical and Pathological Features about Urothelial Bladder Neoplasms with Type 2 Diabetes mellitus*

JIAN Wei-ming¹, SONG Wei², LIU Hai-tao¹, LI Chen¹, WU Li-ping¹, ZHANG Hua^{1Δ}

(1 Department of Geriatrics, First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Urology, First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the clinical and pathological characteristics of urothelial bladder neoplasms with type 2 diabetes mellitus in order to provide some references for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** The data of patients diagnosed with urothelial bladder neoplasms by pathology and underwent surgery in urology department of our hospital from January 2015 to February 2019 were analyzed retrospectively. Fifty-nine patients with bladder neoplasms with type 2 diabetes mellitus were divided into type 2 diabetes mellitus group (T2DM group). According to sex and age, 118 patients with bladder neoplasms without type 2 diabetes mellitus in the same period were matched in non-type 2 diabetes mellitus group (NT2DM group) according to the ratio of 1:2. The clinical and pathological characteristics of patients in the two groups were compared. **Results:** The proportion of hypertensive patients and serum creatinine in T2DM group were higher than those in NT2DM group ($P<0.05$), but there were no significant differences between the two groups in education level, smoking, drinking, BMI, BPH, urinary tract infection, routine blood tests, liver laboratory tests, routine urinary tests, tumor size and number ($P>0.05$). There was no significant differences in the proportion of benign and malignant urothelial bladder tumors, the number of tumors and the size of tumors between T2DM group and NT2DM group ($P>0.05$). However, subgroup analysis of malignant bladder neoplasms patients showed that the proportion of muscle-invasive bladder cancer and high-grade cancer in T2DM subgroup was significantly higher than that in NT2DM subgroup ($P<0.05$). **Conclusion:** Type 2 diabetes mellitus may lead to a higher pathological grade and stage of bladder cancer. More attention should be paid to the diagnosis and treatment of bladder cancer with type 2 diabetes mellitus.

Key words: Bladder Neoplasms; Type 2 diabetes mellitus; Pathology; Clinical; Comparative Study

Chinese Library Classification(CLC): R737.14; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)03-479-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(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项目(XJZT18ML79)

作者简介:简伟明(1986-),男,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:老年医学和全科医学,E-mail: 15260198601@sina.cn

Δ 通讯作者:张华(1977-),女,博士,副主任医师,主要研究方向:老年医学和全科医学,

E-mail: zhanghua77@fmmu.edu.cn,电话:13991143132

(收稿日期:2019-06-26 接受日期:2019-07-21)

前言

膀胱肿瘤是泌尿系最常见的肿瘤之一,而膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤,在全世界范围内,女性膀胱癌的发病率位于所有恶性肿瘤的第17位,而男性则排在第7位^[1]。随着生活方式的改变,糖尿病在人群中的发病率逐年升高,有研究指出^[2],全球约有4.51亿的成年人患有糖尿病,预计到2045年将会有6.93亿成年糖尿病患者。多项研究表明^[3,4],糖尿病(尤其是2型糖尿病)与膀胱肿瘤的发生具有一定的相关性,其可能通过高胰岛素血症、胰岛素抵抗、自噬抑制、炎症损伤和能量代谢改变等多种机制影响膀胱肿瘤的发病和进展,但2型糖尿病对膀胱肿瘤的临床病理特点的影响较少见国内报道。病理诊断是膀胱肿瘤诊断的金标准,本研究主要对比分析膀胱肿瘤合并2型糖尿病患者的临床和病理特点,以期对膀胱肿瘤的诊治提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2015年1月至2019年2月首次于西京医院泌尿外科手术治疗且术后病理确诊为原发性膀胱尿路上皮肿瘤的患者为研究对象,将合并2型糖尿病的膀胱肿瘤患者59例列为病例组,根据性别、年龄按照1:2的比例匹配同时期未合并2型糖尿病的膀胱肿瘤患者118例为对照组。

1.2 研究方法

对比研究对象的临床资料,收集年龄、性别、教育程度、体质指数、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、泌尿系感染史、前列腺增生史、实验室检查结果(白细胞、中性粒细胞比例、血红蛋白浓度、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、白蛋白、尿素、肌酐、胱抑素C、尿比重、尿pH、尿红细胞、尿蛋白)、膀胱肿瘤的大小、部位、病理分级和分期等资料。肿瘤的病理类型应根据术后的病理结果来进行判定。

纳入标准:①患者于我院行膀胱镜下肿瘤切除术、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,病理学证实膀胱肿瘤诊断;②患者应首次在我院手术并确诊膀胱肿瘤。

排除标准:①其他类型的糖尿病,如1型糖尿病、继发性DM、妊娠期DM、药物性DM、类固醇性DM等;②继发性或转

移性膀胱癌,如原发于呼吸系统、消化系统、上尿路肿瘤等其他癌症转移至膀胱的;③膀胱部位的非尿路上皮性肿瘤,如膀胱鳞癌、膀胱腺癌等;④研究期间以外诊断的原发性膀胱肿瘤;⑤既往已接受过治疗的膀胱肿瘤患者,如放化疗、手术切除治疗等;⑥电子病历信息不完整者。

1.3 疾病诊断标准

根据2016年WHO泌尿系统和男性生殖器官肿瘤分类指南^[5]的标准,膀胱尿路上皮肿瘤分级如下:尿路上皮乳头状瘤(UP)、内翻性乳头状瘤(UIP)、低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤(PUNLMP)、尿路上皮原位癌(CIS)、低级别乳头状尿路上皮癌(LPUC)、高级别乳头状尿路上皮癌(HPUC)。UP和UIP为膀胱良性肿瘤,PUNLMP、CIS、LPUC、HPUC为膀胱恶性肿瘤。其中,CIS属于高级别癌。膀胱病理分期根据2017版膀胱肿瘤TMN分级^[6]进行,T分期<T2期为非肌层浸润性膀胱癌,≥T2期为肌层浸润性膀胱癌。

糖尿病的诊断应符合中国2型糖尿病防治指南(2017年版)标准^[7]:典型糖尿病症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降)+随机血糖≥11.1 mmol/L或空腹血糖≥7.0 mmol/L或75g葡萄糖负荷试验(OGTT)2h血浆葡萄糖≥11.1 mmol/L;无典型糖尿病症状者需至少检测两次血浆葡萄糖均异常。既往在外院已确诊为2型糖尿病的患者也纳入2型糖尿病组。

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 $\bar{x} \pm s$ 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 χ^2 检验。假设检验的检验水准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组研究对象的一般情况和临床特征

T2DM组的年龄为(68.17±8.27)岁,男性46例,女性13例,以查体发现肿瘤的12例,单纯血尿为表现的30例,其他临床表现的17例;非糖尿病组的年龄为(68.17±8.07)岁,以查体发现肿瘤的20例,单纯血尿为表现的70例,其他临床表现的28例。糖尿病组的高血压患者比例高于对照组($P=0.039$),两组在性别、年龄、教育程度、吸烟、饮酒、BMI、泌尿系感染、前列腺增生等特征的差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 研究对象的一般情况和临床特征(n)

Table 1 General status and clinical characteristics of two groups of subjects (n)

Items	T2DM (n=59)	NT2DM (n=118)	χ^2/t	P
Age	68.17± 8.27	68.17± 8.07	0.000	1.000
Gender			0.000	1.000
Male	46	92		
Female	13	26		
Education			4.649	0.325
Illiterate	5	8		
Primary school	7	26		
Middle school	13	32		
High school	14	25		

College	20	27		
Smoking			0.299	0.585
Yes	21	47		
No	38	71		
Drinking			0.090	0.764
Yes	8	18		
No	51	100		
BMI(Kg/m ²)			0.487	0.784
<18	1	3		
18-25	30	65		
>25	28	50		
Hypertension			4.245	0.039
Yes	30	41		
No	29	77		
Urinary tract infection			0.082	0.774
Yes	9	20		
No	50	98		
Prostatic hyperplasia			1.319	0.251
Yes	15	40		
No	44	78		

2.2 两组研究对象的实验室检查

T2DM 组患者的血肌酐(Scr)高于 NT2DM 组(P=0.049), 而两组在白细胞(WBC)、中性粒细胞比例(N%)、血红蛋白浓度(Hb)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、

碱性磷酸酶(AKP)、白蛋白(ALB)、尿素(BUN)、胱抑素 C(Cystatin C)、尿比重(Urine SG)、尿 PH(Urine PH)、尿红细胞(Urine RBC)、尿蛋白(Urine protein)等特征的差异无统计学意义(P>0.05), 详见表 2。

表 2 研究对象的实验室检查

Table 2 Laboratory examination of two groups of subjects

Items	T2DM (n=59)	NT2DM (n=118)	χ^2/t	P
WBC($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	6.36 \pm 2.09	6.02 \pm 1.85	1.107	0.270
N%(%, $\bar{x} \pm s$)	0.608 \pm 0.097	0.597 \pm 0.086	0.812	0.418
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	140.3 \pm 15.2	140.4 \pm 18.6	0.024	0.981
ALT(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	26.4 \pm 20.4	24.9 \pm 16.0	0.518	0.605
AST(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	20.9 \pm 8.5	22.4 \pm 9.4	1.018	0.310
AKP(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	87.07 \pm 31.06	89.69 \pm 34.78	0.490	0.624
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	44.1 \pm 3.8	43.0 \pm 3.8	1.828	0.069
Scr(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	108.0 \pm 39.3	100.0 \pm 21.4	1.980	0.049
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.06 \pm 3.13	5.63 \pm 2.25	1.058	0.292
Cystatin C(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.07 \pm 0.36	1.02 \pm 0.28	1.044	0.298
Urine SG($\bar{x} \pm s$)	1.017 \pm 0.008	1.016 \pm 0.006	0.778	0.437
Urine PH($\bar{x} \pm s$)	5.91 \pm 0.53	5.93 \pm 0.62	0.135	0.893
Urine RBC(n)			2.383	0.123
Yes	42	70		
No	17	48		
Urine protein (n)			0.726	0.394
Yes	34	60		
No	25	58		

2.3 两组研究对象的组织病理特征比较

T2DM 组和 NT2DM 组的组织病理特征见表 3。结果显示

两组膀胱肿瘤在良恶性分类、肿瘤数量、肿瘤大小的构成比上

无明显统计学差异($P>0.05$)。

表 3 膀胱尿路上皮肿瘤的组织病理特征比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of the histopathological characteristics of urothelial bladder neoplasms [n (%)]

Items	T2DM (n=59)	NT2DM (n=118)	χ^2	P
Classification			0.970	0.325
Benign	3(5.08)	11(9.32)		
Malignant	56(94.92)	107(90.68)		
Numbers of tumor			0.413	0.521
Single	31(52.54)	68(57.63)		
Multiple	28(47.46)	50(42.37)		
Tumor size			0.191	0.662
<3 cm	35(59.32)	74(62.71)		
≥ 3 cm	24(40.68)	44(37.29)		

对恶性膀胱肿瘤组进行亚组分析显示,糖尿病亚组的恶性膀胱癌患者有 56 例,其中 PUNLMP 有 8 例(14.28%),低级别癌(LPUC)19 例(33.93%),高级别癌(HPUC)29 例(51.79%),非糖尿病亚组的恶性膀胱癌患者有 107 例,其中 PUNLMP 有 24 例(22.43%),低级别癌 56 例(52.34%),高级别癌 27 例

(25.23%),两组在构成比上的差异有统计学意义($P=0.003$)。两组膀胱恶性肿瘤的 T 分期均以 <T2 期为主,但糖尿病亚组 ≥ T2 期肿瘤患者占 12.50%,而非糖尿病亚组 ≥ T2 期肿瘤占 3.74%,两组的构成比差异有统计学意义($P=0.034$)。

表 4 恶性膀胱肿瘤的组织病理特征比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of the histopathological characteristics of bladder cancer [n (%)]

Items	T2DM (n=56)	NT2DM (n=107)	χ^2	P
Grade			11.493	0.003
PUNLMP	8(14.28)	24(22.43)		
LPUC	19(33.93)	56(52.34)		
HPUC	29(51.79)	27(25.23)		
Stage			4.484	0.034
<T2	49(87.50)	103(96.26)		
≥ T2	7(12.50)	4(3.74)		

3 讨论

膀胱肿瘤是临床常见的肿瘤之一,而膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤,2017 年美国大约新增膀胱癌 7.9 万人,因膀胱癌死亡患者达 1.7 万人^[8]。2018 年全球估计新增膀胱癌患者 54.9 万人,因膀胱癌死亡人数约 20.0 万^[9]。而糖尿病是最常见的代谢性疾病之一,全球约有 4.15 亿人患有糖尿病,其中 2 型糖尿病占到了 90%以上^[10]。膀胱肿瘤和 2 型糖尿病的发病率逐年增加,严重危害着人类的健康。为此,国内外的专家学者在膀胱肿瘤和糖尿病的相关性方面做了大量的研究工作。Mackenzie^[11]等进行的一项病例对照研究显示,糖尿病与膀胱癌的患病风险增加相关,糖尿病史越长则膀胱癌的患病风险越高。Chen 等^[12]的一项纳入 3884 例台湾地区膀胱肿瘤患者的研究发现,在控制了潜在的混杂因素后,糖尿病患者膀胱恶性肿瘤发生的

风险显著增加,并且与年龄和性别匹配的对照组相比,男性糖尿病患者的膀胱肿瘤风险增加 13%。Newton^[13]等也认为,2 型糖尿病与浸润性膀胱癌的发病率存在正相关。然而,也有学者认为糖尿病与膀胱癌的患病风险之间并未存在相关性^[14,15]。

肿瘤细胞的分化程度可以预测肿瘤的侵袭程度,高级别癌的分化程度低,肿瘤异质性大,侵袭程度更高,相对应的预后也就越差。国内外研究表明,2 型糖尿病可能通过多种机制参与了肿瘤的发生和进展。2 型糖尿病患者往往出现胰岛素抵抗和高胰岛素血症的现象,而高胰岛素血症通常在血糖升高和胰岛 β 细胞衰竭发生之前就已存在多年,属于糖尿病前期状态^[16]。Hua 等^[17]认为,升高的胰岛素可以激活肿瘤细胞内酪氨酸蛋白激酶(Tyrosine Protein Kinase, TPK)介导的信号转导途径,加速肿瘤细胞有丝分裂,促进肿瘤细胞的增殖和转化。此外,机体发生自噬抑制或者缺陷时,会导致肿瘤细胞不断增值^[18],而 2 型

糖尿病患者体内升高的胰岛素可能通过激活哺乳动物雷帕霉素靶标(Mammalian target of rapamycin, mTOR)途径等多种方式抑制自噬,从而促进肿瘤的生长。2型糖尿病患者往往表现为血浆葡萄糖升高,一方面,升高的血糖可以为肿瘤细胞提供充足的葡萄糖促进其代谢和增殖,另一方面,机体的慢性高血糖状态可能会引起正常细胞代谢通路出现表观遗传学改变而致癌^[19]。有研究发现^[17,20],2型糖尿病患者的胰腺和脂肪组织中可见巨噬细胞、T淋巴细胞和自然杀伤细胞等炎症细胞的浸润,这些炎症细胞持续释放的细胞因子也与正常细胞的癌变相关。因此,2型糖尿病与膀胱肿瘤的发生和进展之间可能存在密切联系。

膀胱肿瘤根据组织学亚型可以分为尿路上皮肿瘤、腺性肿瘤、鳞状细胞肿瘤、神经内分泌肿瘤等多种类型,其中尿路上皮肿瘤约占所有膀胱肿瘤的90%^[21],因膀胱肿瘤以尿路上皮肿瘤多发,故本研究纳入人群均为膀胱尿路上皮肿瘤患者。研究显示^[22,23],男性患糖尿病和膀胱肿瘤的风险高于女性,性别对两类疾病的发生有一定影响;此外,2型糖尿病和膀胱肿瘤的患病率随着年龄的增长而升高,增龄也是两种疾病的共同危险因素^[23,24]。由于年龄和性别均对膀胱肿瘤和糖尿病的发病率造成影响,故本研究根据性别和年龄按照1:2的比例匹配未合并2型糖尿病的膀胱肿瘤作为对照组,减少了性别和年龄的干扰,使两组患者的基线特征更加均衡可比。本研究中T2DM组的高血压患者比例高于NT2DM组($P<0.05$),可能与2型糖尿病患者的糖脂代谢紊乱导致的血管功能下降有关;而T2DM组的血肌酐值较高,这可能与糖尿病引起的肾功能异常有联系。

目前国内文献报道2型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,本研究以病理检查作为金标准,虽未发现2型糖尿病与膀胱肿瘤良恶性构成比、肿瘤大小和数量有统计学关联,但对恶性膀胱肿瘤进行亚组分析显示,2型糖尿病亚组膀胱癌患者的病理分级和分期与非糖尿病亚组之间的差异均有统计学意义($P<0.05$)。肌层浸润性膀胱癌(Muscle Invasive Bladder Cancer, MIBC)的恶性程度较高,具有进展速度快、容易转移等特点,治疗效果不理想,临床预后差^[21]。本研究显示,合并2型糖尿病的膀胱癌患者中 \geq T2期的MIBC的比例明显高于未合并2型糖尿病组,且分化较差的高级别癌所占的比例更大,表现出更高的侵袭性,在一定程度上提示了2型糖尿病在膀胱肿瘤进展和转化中可能起到关键作用。

由于本研究为回顾性研究,受研究类型的限制,无法推断2型糖尿病和膀胱肿瘤的因果关系;且本研究为单中心研究,样本量较小,受到患者来源、生活环境、2型糖尿病的治疗情况等混杂偏倚的影响,故仍需要进一步开展多中心大样本前瞻性研究进行论证。

综上所述,2型糖尿病可能通过多种机制影响膀胱癌的发生和进展,可能使膀胱癌的病理分级和分期更高,导致患者预后更差。在膀胱肿瘤患者中积极预防和控制糖尿病显得十分重要,临床工作中应更加关注膀胱肿瘤合并2型糖尿病患者的诊断和治疗。

参考文献(References)

- [1] Yu X, Baade P, Bray F, et al. Cancer Statistics in China, 2015 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132
- [2] Cho N H, Shaw J E, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018, 138(1): 271-281
- [3] Xu H, Fang H, Xu W, et al. Cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Shanghai [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 852
- [4] Farling K B. Bladder cancer: Risk factors, diagnosis, and management [J]. Nurse Practitioner, 2017, 42(3): 26-33
- [5] Humphrey P A, Moch H, Cubilla A L, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours [J]. European Urology, 2016, 70: 106-119
- [6] Park J H, Moon K C. Chapter 12 - Tumor, Nodes, Metastases (TNM) Classification System for Bladder Cancer [J]. Bladder Cancer, 2018: 181-184
- [7] 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
- [8] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30
- [9] 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: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424
- [10] Chatterjee S, Khunti K, Davies M J. Type 2 diabetes [J]. Lancet, 2017, 389(10085): 2239-2251
- [11] Mackenzie T, Zens M S, Ferrara A, et al. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England [J]. Cancer, 2011, 117(7): 1552-1556
- [12] Chen H C H, Chen S C S, Chang Y C Y, et al. Risk of Malignant Neoplasms of Kidney and Bladder in a Cohort Study of the Diabetic Population in Taiwan With Age, Sex, and Geographic Area Stratifications [J]. MEDICINE, 2015, 94(38): e1494
- [13] Newton C C, Gapstur S M, Campbell P T, 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
- [14] Wotton C J, Yeates D G, Goldacre M J. Cancer in patients admitted to hospital with diabetes mellitus aged 30 years and over: record linkage studies [J]. Diabetologia, 2011, 54(3): 527-534
- [15] Atchison E A, Gridley G, Carreon J D, et al. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes [J]. Int J Cancer, 2011, 128(3): 635-643
- [16] Leroith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities [J]. Am J Med, 2002, 113 Suppl 6A: 3S-11S
- [17] Hua F, Yu J J, Hu Z W. Diabetes and cancer, common threads and missing links [J]. Cancer Lett, 2016, 374(1): 54-61
- [18] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(2): 132-141
- [19] Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail [J]. Diabetes, 2009, 58(5): 1229-1236 (下转第438页)

- sensitize 5-fluorouracil-resistant MDA-MB-468 breast cancer cells to 5-fluorouracil[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6202-6208
- [9] Cheng YW, Liao LD, Yang Q, et al. The histone deacetylase inhibitor panobinostat exerts anticancer effects on esophageal squamous cell carcinoma cells by inducing cell cycle arrest [J]. *Cell Biochem Funct*, 2018, 36(8): 398-407
- [10] Meng J, Zhang F, Zhang XT, et al. Ku70 is essential for histone deacetylase inhibitor trichostatin A-induced apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 581-586
- [11] 蒋琛琛, 乔志新, 张淑贞, 等. 新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂对结肠癌细胞的增殖抑制作用[J]. *军事医学*, 2014, 64(09): 708-713
- [12] O'Sullivan D, Henry M, Joyce H, et al. 7B7: a novel antibody directed against the Ku70/Ku80 heterodimer blocks invasion in pancreatic and lung cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 6983-6997
- [13] Tun N, Shibata Y, Soe MT, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress transdifferentiation of gonadotrophs to prolactin cells and proliferation of prolactin cells induced by diethylstilbestrol in male mouse pituitary[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 13(7): 56-63
- [14] Ahn MY. HDAC inhibitor apicidin suppresses murine oral squamous cell carcinoma cell growth in vitro and in vivo via inhibiting HDAC8 expression[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6552-6560
- [15] 李明志, 于敬坤, 陈景志, 等. 自噬相关基因与结肠癌耐药性的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 56(62): 52-53
- [16] Kaliszczak M, van Hechanova E, Li Y, et al. The HDAC6 inhibitor C1A modulates autophagy substrates in diverse cancer cells and induces cell death[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(10): 1278-1287
- [17] Soflaei SS, Momtazi-Borojeni AA, Majeed M, et al. Curcumin: A Natural Pan-HDAC Inhibitor in Cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 15(108): 58-74
- [18] Hesham HM, Lasheen DS, Abouzid KAM, et al. Chimeric HDAC inhibitors: Comprehensive review on the HDAC-based strategies developed to combat cancer[J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(6): 2058-2109
- [19] Roche J, Bertrand P. Inside HDACs with more selective HDAC inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 4(121): 451-483
- [20] Ramakrishnan S, Ku S, Ciamporcero E, et al. HDAC 1 and 6 modulate cell invasion and migration in clear cell renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 9(16): 617-620
- [21] 刘勇, 徐天娇, 霍金莲. Ku70 乙酰化在硒诱导人肺腺癌 A549 细胞凋亡中的作用[J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(02): 99-103
- [22] Morii M, Kubota S, Honda T, et al. Src Acts as an Effector for Ku70-dependent Suppression of Apoptosis through Phosphorylation of Ku70 at Tyr-530[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(5): 1648-1665
- [23] Anisenko AN, Knyazhanskaya ES, Zatsepin TS, et al. Human Ku70 protein binds hairpin RNA and double stranded DNA through two different sites[J]. *Biochimie*, 2017, 18(45): 85-93
- [24] Xing M, Björås M, Daniel JA, et al. Synthetic lethality between murine DNA repair factors XLF and DNA-PKcs is rescued by inactivation of Ku70[J]. *DNA Repair*, 2017, 7(57): 133-138
- [25] Cai J, Wei J, Schrott V, et al. Induction of deubiquitinating enzyme USP50 during erythropoiesis and its potential role in the regulation of Ku70 stability[J]. *J Investig Med*, 2018, 66(1): 1-6
- [26] Fell VL, Walden EA, Hoffer SM, et al. Ku70 Serine 155 mediates Aurora B inhibition and activation of the DNA damage response[J]. *Sci Rep*, 2016, 16(6): 37194
- [27] Tao NN, Ren JH, Tang H, et al. Deacetylation of Ku70 by SIRT6 attenuates Bax-mediated apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(4): 713-719
- [28] Wang A, Ning Z, Lu C, et al. USP22 Induces Cisplatin Resistance in Lung Adenocarcinoma by Regulating γ H2AX-Mediated DNA Damage Repair and Ku70/Bax-Mediated Apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 17(8): 274-278
- [29] Ngo J, Matsuyama M, Kim C, et al. Bax deficiency extends the survival of Ku70 knockout mice that develop lung and heart diseases[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 26(6): 1706-1710
- [30] Matsuyama S, Palmer J, Bates A, et al. Bax-induced apoptosis shortens the life span of DNA repair defect Ku70-knockout mice by inducing emphysema [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241 (12): 1265-1271

(上接第 483 页)

- [20] Gallagher E J, Leroith D. Diabetes, antihyperglycemic medications and cancer risk: smoke or fire? [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(5): 485-494
- [21] 那彦群, 叶章群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 44-54
- [22] 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
- [23] 简伟明, 雷云震, 吴利平, 等. 糖尿病与膀胱癌相关性研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(2): 152-156
- [24] Gunlusoy B, Ceylan Y, Degirmenci T, et al. The potential effect of age on the natural behavior of bladder cancer: Does urothelial cell carcinoma progress differently in various age groups? [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2016, 32(5): 261-266