

不同糖代谢状态肝细胞癌患者 肝肾功能指标分析

崔雅菁¹, 陈京龙² (1.对外经济贸易大学医院 内科, 北京 100029; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 肿瘤科, 北京 100015)

摘要: 目的 分析不同糖代谢状态肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者的肝肾功能指标特点, 为临床治疗提供思路。方法 选取2016年1月1日至2016年12月31日于首都医科大学附属北京地坛医院住院的223例HCC患者为研究对象进行回顾性分析, 根据不同糖代谢状态分为3组: 糖代谢正常组 (134例)、糖尿病前期组 (34例) 和糖尿病组 (55例), 比较各组患者的肝肾功能指标, 具体包括血总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL); 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT)、白蛋白 (albumin, ALB)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP); 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、尿酸 (uric acid, UA)、肌酐 (creatinine, Cr)、钙 (calcium, Ca)、血磷 (phosphorus, P)。采用Pearson和Spearman法分析各指标与血糖水平的相关性。结果 糖代谢正常组、糖尿病前期组和糖尿病组患者间Cr (中位数: 70 mmol/L vs 63 mmol/L vs 61 mmol/L; $H=8.735$, $P=0.013$)、TG (中位数: 1.0 mmol/L vs 1.6 mmol/L vs 1.2 mmol/L; $H=15.395$, $P<0.001$)、Ca (中位数: 2.2 mmol/L vs 2.4 mmol/L vs 2.2 mmol/L; $H=7.392$, $P=0.025$)、P (中位数: 1.0 mmol/L vs 1.2 mmol/L vs 1.0 mmol/L; $H=13.088$, $P=0.001$)、ALB (中位数: 39 g/L vs 42 g/L vs 39 g/L; $H=8.662$, $P=0.013$) 及GGT (中位数: 54 U/L vs 38 U/L vs 86 U/L; $H=9.473$, $P=0.009$) 水平差异有统计学意义 (P 均 <0.05), 其中糖尿病前期组患者TG、P和ALB水平显著高于糖代谢正常组 ($H=3.445$, $P=0.002$; $H=3.617$, $P=0.001$; $H=2.871$, $P=0.012$); 糖尿病组患者TG和Cr水平显著高于糖代谢正常组 ($H=2.658$, $P=0.024$; $H=-2.741$, $P=0.018$); 糖尿病组患者Ca、P和ALB水平显著低于糖尿病前期组 ($H=-2.679$, $P=0.022$; $H=-2.591$, $P=0.029$; $H=-2.476$, $P=0.040$), GGT水平显著高于糖尿病前期组 ($H=3.041$, $P=0.007$)。HCC患者TG ($r=0.307$, $P<0.001$)、P ($r=0.155$, $P=0.021$) 和ALB ($r=0.178$, $P=0.008$) 与血糖水平呈正相关, Cr与血糖水平呈负相关 ($r=-0.139$, $P=0.037$), 年龄、TC、HDL、LDL、ALT、AST、TBil、GGT、TBA、ALP、BUN、UA、Ca与血糖水平无显著相关性。结论 HCC合并糖代谢异常会导致脂代谢异常, 并且与肝肾功能损伤有相关性, 积极监测及控制HCC患者的糖代谢及脂代谢紊乱, 保护HCC合并糖代谢紊乱患者的肝功能, 是HCC患者重要的辅助治疗方向。

关键词: 肝细胞癌; 糖代谢; 生物化学指标; 血脂代谢

Analysis of liver and kidney function indexes of hepatocellular carcinoma patients with different glucose metabolism status

Cui Yajing¹, Chen Jinglong² (1.Department of Internal Medicine, Hospital of University of International Business and Economics, Beijing 100029, China; 2.Department of Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To analyze the biochemical characteristics of hepatocellular carcinoma (HCC) patients with different glucose metabolism status and to provide ideas for clinical treatment.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.012

基金项目: 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治 (2018ZX10303502)

通讯作者: 陈京龙 Email: 240988122@qq.com

Methods A total of 223 patients with HCC hospitalized in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 1, 2016 to December 31, 2016 were retrospectively analyzed. The patients were divided into three groups according to different blood glucose status: normal glucose metabolism group (134 cases), prediabetic group (34 cases) and diabetic group (55 cases). The liver and kidney function indexes of each group were compared and analyzed, including blood total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), albumin (ALB), total bilirubin (TBil), total bile acid (TBA), alkaline phosphatase (ALP), blood urea nitrogen (BUN), uric acid (UA), creatinine (Cr), calcium (Ca), blood phosphorus (P). Pearson and Spearman methods were used to analyze the correlation of each index with blood glucose level. **Results** There were significant differences in Cr (median: 70 mmol/L vs 63 mmol/L vs 61 mmol/L; $H = 8.735$, $P = 0.013$), TG (median: 1.0 mmol/L vs 1.6 mmol/L vs 1.2 mmol/L; $H = 15.395$, $P < 0.001$), Ca (median: 2.2 mmol/L vs 2.4 mmol/L vs 2.2 mmol/L; $H = 7.392$, $P = 0.025$), P (median: 1.0 mmol/L vs 1.2 mmol/L vs 1.0 mmol/L; $H = 13.088$, $P = 0.001$), ALB (median: 39 g/L vs 42 g/L vs 39 g/L; $H = 8.662$, $P = 0.013$) and GGT (median: 54 U/L vs 38 U/L vs 86 U/L; $H = 9.473$, $P = 0.009$) levels of patients in normal glucose metabolism group, prediabetic group and diabetic group (all $P < 0.05$). TG, P and ALB levels of patients in prediabetic group were significantly higher than those in normal glucose metabolism group ($H = 3.445$, $P = 0.002$; $H = 3.617$, $P = 0.001$; $H = 2.871$, $P = 0.012$), TG and Cr levels of patients in diabetic group were significantly higher than those in normal glucose metabolism group ($H = 2.658$, $P = 0.024$; $H = -2.741$, $P = 0.018$); Ca, P and ALB levels of patients in diabetic group were significantly lower than those in prediabetic group ($H = -2.679$, $P = 0.022$; $H = -2.591$, $P = 0.029$; $H = -2.476$, $P = 0.040$), GGT level was significantly higher than that in prediabetic group ($H = 3.041$, $P = 0.007$). TG ($r = 0.307$, $P < 0.001$), P ($r = 0.155$, $P = 0.021$) and ALB ($r = 0.178$, $P = 0.008$) were positively associated with blood glucose levels, and age, TC, HDL, LDL, ALT, AST, TBil, GGT, TBA, ALP, BUN, UA, and Ca showed no correlation with blood glucose levels in patients with HCC. **Conclusion** HCC with abnormal glucose metabolism will lead to abnormal lipid metabolism, and it is related to liver function damage. Active monitoring and controlling the disorder of glucose metabolism and lipid metabolism in patients with HCC and protecting the liver function of HCC patients with glucose metabolism disorder is an important direction of adjuvant therapy.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Glucose metabolism; Biochemical indexes; Lipid metabolism

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的肿瘤之一,已成为中国癌症相关死亡的第2大原因^[1,2]。循证医学研究表明,糖尿病与HCC密切相关^[3]。近年来许多研究表明2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)可增加HCC的发生风险^[4,5]。本研究旨在分析不同糖代谢状态HCC患者生物化学指标的特点,为临床治疗提供一定思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年1月1日至2016年12月31日于首都医科大学附属北京地坛医院住院的223例HCC患者为研究对象进行回顾性研究。纳入标准:①年龄18~70岁;②符合《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[6]中HCC诊断标准;③肝功能Child-Pugh A级或B级。排除标准:①HCC侵犯大血管如门静脉主干、肠系膜静脉或下腔静脉癌栓;②肝功能Child-Pugh C级;③具有活动性出血倾向;④活动性感染;⑤心功能衰竭或不稳定心绞痛、1年内心肌梗死患者;⑥酮症酸中毒或高渗性昏迷等其他不适合入组情况。本研究经医院伦理委员会批准,批号:京

地伦科字(2022)第(014)-01号。

1.2 研究方法 依不同血糖状态将患者分为3组:糖代谢正常组、糖尿病前期组和糖尿病组。根据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中的相关标准^[7], T2DM:①有糖尿病症状加任何时间血糖 ≥ 11.1 mmol/L;②空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;③口服糖耐量试验服糖2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。排除1型及其他类型糖尿病。以上3项符合其中1项即可诊断为2型糖尿病。糖尿病前期:①空腹血糖受损,即 6.1 mmol/L \leq 空腹血糖 < 7.0 mmol/L,口服糖耐量试验服糖后2 h血糖 < 7.8 mmol/L;②糖耐量受损,即空腹血糖 < 7.0 mmol/L,口服葡萄糖耐量试验中 7.8 mmol/L \leq 服糖2 h血糖 < 11.1 mmol/L;③空腹血糖受损合并糖耐量受损。以上3项符合其中1项即可诊断为糖尿病前期。

1.3 观察指标 收集HCC患者的一般资料和肝肾功能指标,包括性别、年龄、血总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL);丙氨酸氨基

转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT)、白蛋白 (albumin, ALB)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、尿酸 (uric acid, UA)、肌酐 (creatinine, Cr)、钙 (calcium, Ca)、血磷 (phosphorus, P)。分析各组患者上述指标的差异。

1.4 统计学处理 使用SPSS 25.0软件进行统计学分析。年龄为正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用方差分析;Cr、TG、Ca、P、ALB等生物化学均为非正态分布的计量资料,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 非参数检验。性别为计数资料,以例数表示,多组间比较采用Pearson χ^2 检验。年龄和血糖的相关性分析使用Pearson相关性分析,其他生物化学指标与血糖的相关性使用Spearman相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入的223例HCC患者中男性167例,女性56例,年龄(56.5 ± 10.3)岁。糖代谢正常组134例,糖尿病前期组34例,糖尿病组55例,3组患者的性别和年龄差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),空腹血糖水平差异有统计学意义($H = 123.900$, $P < 0.001$),见表1。

2.2 各组患者的生物化学指标 3组患者Cr、TG、Ca、P、ALB及GGT水平差异有统计学意义(P 均 $<$

0.05),其中,糖尿病前期组患者TG、P和ALB水平显著高于糖代谢正常组($H = 3.445$, $P = 0.002$; $H = 3.617$, $P = 0.001$; $H = 2.871$, $P = 0.012$);糖尿病组患者TG和Cr水平显著高于糖代谢正常组($H = 2.658$, $P = 0.024$; $H = -2.741$, $P = 0.018$);糖尿病组患者Ca、P和ALB水平显著低于糖尿病前期组($H = -2.679$, $P = 0.022$; $H = -2.591$, $P = 0.029$; $H = -2.476$, $P = 0.040$),GGT水平显著高于糖尿病前期组($H = 3.041$, $P = 0.007$)。3组间TC、HDL、LDL、ALT、AST、TBil、TBA、ALP、BUN及UA水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表2。

2.3 HCC患者基线特征与血糖的相关性分析 HCC患者TG($r = 0.307$, $P < 0.001$)、P($r = 0.155$, $P = 0.021$)和ALB水平($r = 0.178$, $P = 0.008$)与血糖水平呈正相关,Cr水平与血糖水平呈负相关($r = -0.139$, $P = 0.037$),年龄、TC、HDL、LDL、ALT、AST、TBil、GGT、TBA、ALP、BUN、UA、Ca与血糖水平无相关性。见表3。

表1 糖代谢正常组、糖尿病前期组和糖尿病组 HCC 患者的一般资料

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	空腹血糖 [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]
糖代谢正常组	134	105/29	55.4 \pm 11.4	5.1 (4.8, 5.5)
糖尿病前期组	34	22/12	56.2 \pm 4.2	6.4 (6.3, 6.5) ^a
糖尿病组	55	40/15	59.3 \pm 9.5	7.8 (6.2, 9.8) ^{bc}
统计量值	$\chi^2 = 2.869$		$F = 2.849$	$H = 123.900$
P 值	0.238		0.060	< 0.001

注:与糖代谢正常组相比,^a $H = 4.851$,^a $P < 0.001$,^b $H = 5.700$,^b $P < 0.001$,与糖尿病前期组相比,^c $H = 0.849$,^c $P = 0.396$ 。

表2 糖代谢正常组、糖尿病前期组和糖尿病组 HCC 患者肝肾功能指标 [$M(p_{25}, p_{75})$]

项目	糖代谢正常组 (134例)	糖尿病前期组 (34例)	糖尿病组 (55例)	H 值	P 值
血脂					
TC (mmol/L)	3.8 (3.1, 4.4)	4.0 (3.7, 4.7)	4.0 (3.4, 4.9)	4.406	0.110
LDL (mmol/L)	2.2 (1.8, 2.8)	2.5 (2.0, 3.0)	2.4 (1.9, 3.1)	2.539	0.281
TG (mmol/L)	1.0 (0.7, 1.4)	1.6 (1.0, 1.9) ^a	1.2 (0.8, 1.9) ^a	15.395	< 0.001
HDL (mmol/L)	1.0 (0.9, 1.2)	1.1 (0.9, 1.3)	1.0 (0.8, 1.2)	4.695	0.096
肾功能和离子					
Cr (mmol/L)	70 (60, 77)	63 (60, 69)	61 (54, 73) ^a	8.735	0.013
BUN (mmol/L)	5.0 (4.1, 5.9)	5.5 (4.3, 6.1)	5.1 (4.3, 6.5)	5.564	0.507
UA (μ mol/L)	299 (243, 364)	298 (298, 311)	275 (227, 337)	1.360	0.062
Ca (mmol/L)	2.2 (2.1, 2.3)	2.3 (2.2, 2.4)	2.2 (2.1, 2.3) ^b	7.392	0.025
P (mmol/L)	1.0 (0.9, 1.1)	1.2 (1.0, 1.3) ^a	1.0 (0.9, 1.2) ^b	13.088	0.001
肝功能					
ALT (U/L)	26 (19, 45)	24 (19, 67)	30 (20, 51)	1.945	0.378
AST (U/L)	39 (34, 42)	33 (22, 50)	33 (23, 56)	0.069	0.966
ALB (g/L)	39 (34, 42)	42 (38, 47) ^a	39 (35, 41) ^b	8.662	0.013
GGT (U/L)	54 (27, 127)	38 (24, 70)	86 (31, 249) ^b	9.473	0.009
TBil (μ mol/L)	13.5 (9.3, 23.1)	14.1 (10.7, 17.4)	13.6 (10.4, 23.7)	0.299	0.861
TBA (μ mol/L)	10.9 (5.1, 30.3)	11.7 (6.9, 24.7)	9.9 (5.9, 30.3)	0.211	0.900
ALP (U/L)	84 (67, 130)	79 (64, 87)	84 (61, 145)	5.431	0.066

注:糖尿病前期组与糖代谢正常组相比, TG $H = 3.445$, $P = 0.002$, Cr $H = -1.738$, $P = 0.247$, Ca $H = 1.553$, $P = 0.120$, PH $H = 3.617$, $P = 0.001$, ALB $H = 2.871$, $P = 0.012$, GGT $H = -1.798$, $P = 0.217$; 糖尿病组与糖代谢正常组相比 TG $H = 2.658$, $P = 0.024$, Cr $H = -2.741$, $P = 0.018$, Ca $H = -1.788$, $P = 0.221$, PH $H = 0.808$, $P = 1.000$, ALB $H = 0.070$, $P = 1.000$, GGT $H = 1.987$, $P = 0.141$; 糖尿病组与糖尿病前期组相比, TG $H = -1.081$, $P = 0.839$, Cr $H = -0.482$, $P = 1.000$, Ca $H = -2.679$, $P = 0.022$, PH $H = -2.591$, $P = 0.029$, ALB $H = -2.476$, $P = 0.040$, GGT $H = 3.041$, $P = 0.007$; 与糖代谢正常组比,^a $P < 0.05$; 与糖尿病前期组相比,^b $P < 0.05$ 。

表3 HCC患者基线特征与血糖的相关性分析

项目	r值	P值
年龄	0.058	0.389
血脂指标		
TC	0.113	0.093
LDL	0.066	0.324
TG	0.307	< 0.001
HDL	-0.010	0.880
肾功能和离子指标		
Cr	-0.139	0.037
BUN	0.090	0.178
UA	-0.038	0.573
Ca	0.004	0.950
P	0.155	0.021
肝功能指标		
ALT	0.070	0.301
AST	-0.028	0.680
ALB	0.178	0.008
GGT	0.022	0.742
TBil	0.019	0.780
TBA	-0.045	0.505
ALP	-0.062	0.357

注: 年龄采用 Pearson 相关性分析, 其他指标采用 Spearman 相关性分析。

3 讨论

T2DM、非酒精性脂肪性肝病和代谢综合征等被认为是HCC的诱发因素^[8]。当前研究大多是糖尿病与HCC发生和预后相关性的现象研究, 而糖尿病增加HCC发生风险的具体机制尚未明确, 可能与高胰岛素血症、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及晚期糖基化终末产物有关^[9]。IR和高胰岛素血症是T2DM患者的主要特征, 与肝癌的发生发展密切相关, 患者胰岛素样生长因子-1水平增加^[10]。HCC患者肝功能受损导致肝糖原合成减少, 促使机体出现IR, IR可加快糖尿病的发生和进展, 降低肝脏代谢脂肪的能力, 抑制肝细胞分化和凋亡, 破坏肝细胞, 促进肝癌发生^[11,12]。非酒精性脂肪性肝病可通过IR、细胞因子、脂肪沉积和炎症反应等参与HCC的发生发展^[13]。

IR是T2DM与HCC关联的潜在机制。IR可引发体内多种代谢紊乱, 如高血糖、高胰岛素、脂代谢紊乱等, 这些因素均可导致HCC的发生^[14]。近年研究表明调整代谢紊乱可能是HCC患者的新型辅助治疗手段之一^[15,16]。高血糖可促进缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达, 增强肿瘤细胞的抗凋亡能力^[17]。有研究表明HIF-1 α 可促进HCC发展, 抑制HIF-1 α 活性, 促进肝癌细胞的凋亡^[18]。

目前关于脂代谢紊乱和肝癌的关系仍存在争议。肝脏是调节脂代谢的主要器官。Liu等^[19]研究

表明高水平TC可使其生物合成过程中所需要的第二种限速酶角鲨烯环氧酶水平升高, 最终促进肝癌细胞的增殖。但是, 陈立曙等^[20]研究表明HCC合并T2DM患者TC水平较血糖正常者低。基线TC水平与男性原发性肝癌发病风险呈负相关, 低TC水平可能增加原发性肝癌的发病风险^[21]。

脂代谢异常是肝癌发生的危险因素, 其能通过抑制肿瘤细胞凋亡、增强肿瘤细胞的代谢与增殖等加速肝癌发展^[22]。无肝硬化的HCC患者血清TG水平可能是预后的独立预测因素^[23]。他汀类降脂药可降低T2DM患者HCC的发病风险^[24]。Kaur等^[25]研究表明一些降糖药物和降脂药物可降低HCC患者发病和复发风险。Chan等^[26]研究发现合并HCC的T2DM患者使用二甲双胍治疗后, HCC的复发风险显著降低。有研究表明, 无论继发肿瘤与否, 血糖控制达标与血脂TG的关联程度最大^[27]。本研究中, 糖尿病组和糖尿病前期组患者TG水平均显著高于糖代谢正常组, TG与血糖水平呈正相关($r = 0.307$, $P < 0.001$), 提示HCC患者糖代谢异常与脂代谢异常有相关性。

有研究表明, 肾功能不全是HCC患者生存率降低的独立预测因子, 合并肾功能不全的HCC患者存活率降低^[28]。本研究中糖尿病组和糖代谢正常组患者血Cr水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 但均在正常值范围, 这与陈立曙等^[20]研究结果基本一致。血Ca和血P差异也无临床意义。考虑与本研究样本量较少有关, 后续需扩大样本量待进一步研究。

本研究中不同糖代谢状态HCC患者组间差异有统计学意义的肝功能指标是ALB和GGT。而ALT、AST、TBil、TBA和ALP无统计学差异, 这与国内多个研究^[29-31]结果一致。杨绍玲等^[29]研究表明糖尿病组原发性肝癌患者ALB水平低于非糖尿病组, 而ALT、AST、TBil及ALP均未见统计学差异。刘海婷等^[30]研究表明T2DM组和非T2DM组原发性肝癌患者的ALT、AST、TBil、ALB和ALP水平无统计学差异。石光英等^[31]研究表明合并糖尿病组与未合并糖尿病组肝癌患者AST、ALT及TBil水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究中糖尿病组患者ALB水平显著低于糖尿病前期组, 与杨绍玲等研究基本一致, 但两组患者ALB水平均在正常范围内, 无临床意义。本研究中糖尿病组患者GGT水平显著高于糖尿病前期组, 考虑可能是糖代谢紊乱降低了肝脏代谢脂肪的能力, 抑制了肝细胞分化和凋亡, 肝细胞遭到破坏, 引起肝功能异常有关。相关性分析显示GGT与血糖水平无相关性。糖尿病引起肝损伤的机制涉及胰岛素抵抗、脂毒性、线粒体氧化应激等^[32]。程艳冬等^[33]研究发现T2DM患者肝功能总体异常率较高,

以GGT升高为主,但绝大多数程度较轻。空腹血糖 $\geq 7\text{mmol/L}$ 的患者ALT和GGT异常率均显著高于空腹血糖 $< 7\text{mmol/L}$ 患者,提示糖尿病患者血糖控制后,可改善肝功能。有研究表明高血糖、高血脂、年龄和糖尿病肾病等是糖尿病患者出现肝损伤的危险因素^[34]。糖尿病合并肝损伤患者血糖较高、血脂异常,提示糖脂代谢对肝脏的影响不可忽视。积极监测及控制糖代谢及脂代谢紊乱有利于改善HCC合并糖代谢紊乱患者的肝功能。

综上,糖代谢异常组HCC患者TG水平高于糖代谢正常组,糖尿病组GGT水平高于糖尿病前期组;TG与血糖水平呈正相关。提示HCC患者糖代谢异常与脂代谢异常有相关性,积极监测及控制HCC患者的糖代谢及脂代谢紊乱,保护HCC合并糖代谢紊乱患者的肝功能,是HCC患者重要的辅助治疗方向。改善糖代谢异常是否会延长HCC患者的生存期尚待进一步大样本随机对照研究。

参考文献

- MILLER K D, NOGUEIRA L, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363-385.
- 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(7): 910-923.
- KENNEDY O J, RODERICK P, BUCHANAN R, et al. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose response meta-analysis[J]. BMJ Open, 2017, 7(5): e013739.
- WILD S H, MORLING J R, MCALLISTER D A, et al. Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases[J]. J Hepatol, 2016, 64(6): 1358-1364.
- SIMON T G, KING L Y, CHONG D Q, et al. Diabetes, metabolic comorbidities, and risk of hepatocellular carcinoma: results from two prospective cohort studies[J]. Hepatology, 2018, 67(5): 1797-1806.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 277-292.
- 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]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- PERUMPAIL R B, LIU A, WONG R J, et al. Pathogenesis of hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease: potential mechanistic pathways[J]. World J Hepatol, 2015, 7(22): 2384-2388.
- RAFF E, KAKATI D, BLOOMER J R, et al. Diabetes mellitus predicts occurrence of cirrhosis and hepatocellular cancer in alcoholic liver and non-alcoholic fatty liver diseases[J]. J Clin Transl Hepatol, 2015, 3(1): 9-16.
- 姬媛媛, 王志东, 王宝太, 等. IGF-1 阻断剂抑制人肝癌细胞 MHCC97-H 增殖转移的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(5): 681-685.
- KIM J Y, LEE H S, CHUNG M J, et al. Bleeding complications and clinical safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with liver cirrhosis[J]. Yonsei Med J, 2019, 60(5): 440-445.
- 于艳龙, 刘中华, 史赢, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值和肿瘤相关因素预测肝癌患者微血管浸润[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(2): 120-123.
- 冯胜虎, 成军. NAFLD 相关肝细胞癌的发病机制[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(3): 8-12.
- HARI KUMAR K V S. The good, the bad, and the ugly facets of insulin resistance[J]. Med J Armed Forces India, 2020, 76(1): 4-7.
- LIU M X, JIN L, SUN S J, et al. Metabolic reprogramming by PCK1 promotes TCA cataplerosis, oxidative stress and apoptosis in liver cancer cells and suppresses hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2018, 37(12): 1637-1653.
- TAN Y, WEI S, ZHANG W, et al. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma in subjects with chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis and systematic review[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 705-713.
- KARAGIOTA A, KOURTI M, SIMOS G, et al. HIF-1 α -derived cell-penetrating peptides inhibit ERK-dependent activation of HIF-1 and trigger apoptosis of cancer cells under hypoxia[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(4): 809-825.
- ZHOU Y, DONG X, XIU P, et al. Meloxicam, a selective COX-2 inhibitor, mediates hypoxia-inducible factor(HIF-1 α) signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 7079308.
- LIU D, WONG C C, FU L, et al. Squalene epoxidase drives NAFLD-induced hepatocellular carcinoma and is a pharmaceutical target[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(437): eaap9840.
- 陈立曙, 何娟, 郑雪瑛, 等. 原发性肝癌患者不同糖代谢异常状态的临床分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(2): 94-96.
- 温艳, 王刚, 陈宏达, 等. 总胆固醇与男性原发性肝癌发病关系的前瞻性队列研究[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(7): 753-759.
- 潘震东, 孔为民. 糖脂代谢异常对恶性肿瘤影响的研究进展[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(6): 582-587.
- LIU X, LI M, WANG X, et al. Effect of serum triglyceride level on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 248.
- KIM G, JANG S Y, NAM C M, et al. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: a nationwide nested case-control study[J]. J Hepatol, 2018, 68(3): 476-484.
- KAUR P, MITTAL A, NAYAK S K, et al. Current strategies and drug targets in the management of type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Drug Targets, 2018, 19(15): 1738-1766.
- CHAN K M, KUO C F, HSU J T, et al. Metformin confers risk reduction for developing hepatocellular carcinoma recurrence after liver resection[J]. Liver Int, 2017, 37(3): 434-441.
- ZHANG Q Y, ZHENG X Y, YI D Q, et al. Grey relation between glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus with secondary malignancy[J]. J Grey System, 2010, 22(2): 187-194.
- HO S Y, HSU C Y, LIU P H, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma in renal insufficiency: prognostic role of albumin-bilirubin grade[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(5): 1130.
- 杨绍玲, 陈铭, 罗伊丽, 等. 2型糖尿病与原发性肝癌及血清甲胎蛋白的相关性[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(11): 724-728.
- 刘海婷, 吴利平, 刘燕芳, 等. 原发性肝癌合并2型糖尿病患者临床病理特点的比较性研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(5): 756-759.
- 石光英, 周芳, 王红霞, 等. 原发性肝癌患者肿瘤标志物、IGF-1 的检测及相关危险因素分析[J]. 肝脏, 2020, 25(10): 1079-1082.
- MAZZOLINI G, SOWA J P, ATORRASAGASTI C, et al. Significance of simple steatosis: an update on the clinical and molecular evidence[J]. Cells, 2020, 9(11): 2458.
- 程艳冬, 杨东辉, 许碧云, 等. 2型糖尿病患者肝功能损害特征以及原因分析[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(10): 76-80, 83.
- 陈曦阳光, 吴君. 中国糖尿病人群合并肝损伤相关危险因素Meta分析[J]. 肝脏, 2017, 22(9): 800-805.

收稿日期: 2021-05-27