

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0754

• 特约来稿 •



项永兵 研究员，从事肿瘤流行病学教学和科研工作三十余年，目前担任上海市肿瘤研究所流行病学研究室负责人、肿瘤系统医学全国重点实验室课题组长、复旦大学公共卫生学院和上海交通大学公共卫生学院博士生导师。曾任上海市肿瘤研究所副所长（2001—2014年）、WHO癌症研究合作中心副主任（2001—2015年）等。2000年前曾负责和参与了上海市肿瘤登记工作，肿瘤发病率、死亡率和生存率以及时间趋势分析，肝癌、肺癌、大肠癌、膀胱癌、子宫内膜癌等病例对照研究，量表信度和效度研究（膳食频率调查问卷、体力活动调查问卷），流行病学研究中研究设计和统计模型应用等。过去20余年，负责上海城市大型前瞻性人群队列研究两项，国家科技重大专项子课题两项，国家重点研发计划子课题两项，以及参与科技部973项目一项等。发表科研论文600余篇（其中英文期刊论文400余篇），同时参与了十余部专著的编写。荣获政府特殊津贴（2000年），上海市科技进步奖二等奖2次和三等奖2次，中国抗癌协会科技进步奖二等奖1次，华夏医学科技奖二等奖1次，上海医学科技奖二等奖1次和三等奖1次，上海市抗癌科技奖二等奖1次，上海市教委三十年教龄荣誉证书等。

2型糖尿病持续时间与女性生殖系统恶性肿瘤关系的流行病学研究进展

周晓慧^{1,2,3}，李卓颖^{2,3}，刘湾湾⁴，陆佩文⁴，沈秋明^{2,3}，徐群⁴，项永兵^{2,3}

Progress in Epidemiological Research on Relationship Between Duration of Type 2 Diabetes and Risk of Malignant Tumors of Female Reproductive System

ZHOU Xiaohui^{1,2,3}, LI Zhuoying^{2,3}, LIU Wanwan⁴, LU Peiwen⁴, SHEN Qiuming^{2,3}, XU Qun⁴, XIANG Yongbing^{2,3}

1. School of Public Health, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Epidemiology, Shanghai Cancer Institute, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200032, China; 3. State Key Laboratory of Systems Medicine for Cancer, Shanghai Cancer Institute, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 4. Health Management Center, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding Authors: XU Qun, E-mail: xuqun@renji.com; XIANG Yongbing, E-mail: ybxiang@shsci.org

Abstract: The relationship between the duration of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the risk of female reproductive malignancies is complex and multifaceted. Large population cohort studies revealed a negative association between the duration of T2DM and the incidence of breast cancer and endometrial cancer. Furthermore, the risk of breast and endometrial cancer is the highest within a short time after T2DM diagnosis and remains remarkably higher in patients with longer diabetes duration than in the nondiabetic population. This phenomenon suggests causal reverse bias and potential detection bias. Nevertheless, T2DM remains an important risk factor for breast and

收稿日期：2024-08-05；修回日期：2024-09-14
基金项目：国家重点研发计划（2021YFC2500404, 2021YFC2500405）
作者单位：1. 200025 上海，上海交通大学公共卫生学院；2. 200032 上海，上海市肿瘤研究所流行病学研究室；3. 200127 上海，上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤系统医学全国重点实验室；4. 200127 上海，上海交通大学医学院附属仁济医院健康管理中心
通信作者：徐群（1969-），女，博士，主任医师，主要从事健康管理及老年神经精神疾病研究，E-mail: xuqun@renji.com，ORCID: 0000-0002-4714-0196；项永兵（1964-），男，硕士，研究员，主要从事肿瘤流行病学研究，E-mail: ybxiang@shsci.org，ORCID: 0000-0002-3840-9915
作者简介：周晓慧（1999-），女，硕士在读，主要从事流行病学研究，ORCID: 0009-0008-7658-8433

endometrial cancer. Research on the association between diabetes with cervical and ovarian cancer is limited, and results vary by region. Future epidemiological studies should focus on large prospective studies with long follow-up to further investigate this association. Research into the biological mechanisms linking diabetes and female reproductive cancers is also necessary to develop effective cancer prevention and early intervention strategies.

Key words: Type 2 diabetes; Female reproductive system cancer; Potential detection bias; Duration; Epidemiology

Funding: National Key Project of Research and Development Program of China (No. 2021YFC2500404, No. 2021YFC-2500405)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 2型糖尿病 (T2DM) 持续时间与女性生殖系统恶性肿瘤的关系复杂多样。一些大型人群队列研究表明, T2DM 持续时间与乳腺癌、子宫内膜癌的发生呈负相关。此外, 也有大量研究表明T2DM诊断短期内出现乳腺癌和子宫内膜癌风险最高, 并且在糖尿病持续时间较长的患者中, 风险仍然显著高于非糖尿病人群; 这提示因果倒置偏倚和潜在检测偏倚可能发挥了一定的作用, 但T2DM仍是乳腺癌和子宫内膜癌发生的重要危险因素。糖尿病与宫颈癌和卵巢癌发生关联的研究较少, 且不同地区结果不一致。未来的流行病学研究应集中在更大规模和更长随访期的前瞻性研究, 以进一步探究糖尿病与宫颈癌和卵巢癌之间的关系, 并深入解析糖尿病和女性生殖系统癌症之间的生物学机制, 从而为有效的癌症预防和早期干预策略提供理论支持。

关键词: 2型糖尿病; 女性生殖系统癌症; 潜在

检测偏倚; 持续时间; 流行病学

中图分类号: R587.1; R737.3

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

恶性肿瘤是威胁人类生命健康、严重影响人类生存质量的疾病之一。根据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 的最新估计, 2022年全球有近2 000万例癌症新发病例, 970万例癌症死亡病例^[1]。女性生殖系统癌症是世界范围内常见的恶性肿瘤, 严重影响了妇女的生活质量^[2]。乳腺癌是女性最常见的癌症, 占全球所有癌症的11.6%; 宫颈癌的发病率 (6.8%) 和死亡率 (8.1%) 是中低人类发展指数 (Human development index, HDI) 地区和印度最常见的癌症; 子宫内膜癌是全球女性中第6排位的癌症^[1]。卵巢癌在2022年女性全球癌症统计中排第8位, 其致死率最高, 几乎占有所有妇科恶性肿瘤死亡人数的一半^[1,3]。2022年我国女性乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌新发病例为35.72万例、15.07万例、7.77万例和6.11万例, 其疾病负担呈持续上升态势, 对我国女性健康造成了严重影响^[4]。

吸烟、年龄、激素治疗、人乳头状瘤病毒感染以及遗传 (BRCA基因突变) 等因素都会增加女性生殖系统癌症发生风险。观察性研究和荟萃分析表明, 2型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 与子宫内膜癌、乳腺癌发生的风险增加相关^[5-9]。一项纳入了18项Meta分析的伞状综述证实了T2DM与乳腺癌、子宫内膜癌发生风险之间的关联^[7]。糖尿病和癌症之间的关系涉及多种复杂的生物学机制, 包括以下一些可能的致癌机制, 例如高血糖诱导癌症细胞生长增殖, 导致炎症反应、氧化应激, 从而促进肿瘤发生^[10-11]; 胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足, 导致胰岛素在体内的水平升高, 过高胰岛素水平可能通过促进细胞增殖、抑制凋亡和促进肿瘤血管生成等途径, 促进癌症的发生和发展^[12-13]; 此外, 高胰岛素血症可能导致细胞信号通路异常活化, 这些信号通路与癌症的发生和发展密切相关^[14-15]。

越来越多的研究表明, T2DM患者发生女性生殖系统恶性肿瘤的风险高于非T2DM者。但这种关联可能受到潜在检测偏倚和因果倒置偏倚的影响。过度诊断偏倚可能对研究结果产生影响, 因为糖尿病患者通常比非糖尿病患者接受更多的医疗检查, 因此他们可能更容易被诊断出其他疾病, 包括癌症。Johnson等在一项研究中指出, 糖尿病确诊后的两年内, 患者的就诊频率增加^[16]。因果倒置偏倚也是一个值得关注的因素。某些类型的癌症会导致身体代谢的变化, 如体重下降或血糖水平的波动, 从而可能促使糖尿病的发生。2010年发表的糖尿病与癌症专家共识指出, 一些慢性肝脏疾病 (肝脂肪变性、肝硬化等) 和胰腺疾病 (胰腺癌等) 可能导致糖代谢异常甚至糖尿病^[17]。因此, 研究糖尿病与癌症的长期风险关系有助于进一步明确两者是否存在真正的关联。

T2DM诊断后持续时间与癌症风险之间的关联存在一定争议。目前尚不明确诊断为T2DM后升高的癌症风险是否会在持续时间较长的患者中持续存在, 还是会随着内源性胰岛素分泌的减少而逐渐降低^[18]。研究T2DM诊断后的癌症风险轨迹不仅对评估糖尿病对癌症发病的长期影响至关重要, 而且也关系到癌症潜伏期的评估^[19]。因此, 本文对T2DM诊断后持续时间与女性生殖系统恶性肿瘤发生风险关联的大型队列研究和病例对照研究进行了系统收集、归纳和总结, 以了解T2DM诊断后癌症发生风险的变化轨迹, 更全面地理解糖尿病对癌症发生的影响, 为糖尿病患者的癌症筛查提供参考依据, 纳入文献的研究特征见表1。

表 1 2型糖尿病持续时间和女性生殖系统恶性肿瘤发生风险关联已发表文献的研究特征
Table 1 Characteristics of published studies examining type 2 diabetes duration and female reproductive system malignancies

First author	Sample size	Breast cancer cases	Cervical cancer cases	Endometrial cancer cases	Ovarian cancer cases	Exposure ascertainment	Outcome ascertainment	Follow-up, (year)	Adjustment
Hu Y, ^[19] <i>et al.</i>	113 429	1 013	-	241	70	Self-report	Medical records	Maximum, 26.0	Age, race, smoking status, alcohol intake, multivitamin use, physical activity, total energy intake, alternative healthy eating index, family history of diabetes, family history of cancer, endoscopic screening and fasting blood glucose screening, insulin use, oral hypoglycemic drug use, mammography screening, postmenopausal hormone use, oral contraceptive use, and BMI
Kim SK, ^[20] <i>et al.</i>	25 709 497	126 845	49 057	15 387	73 537	Medical records	Medical records	Mean, 8.6	Age, income, location, hypertension, hyperlipidemia, chronic liver disease, ischemic heart disease and chronic kidney disease
Oberaigner W, ^[21] <i>et al.</i>	7 627 (diabetes)	72	10	24	7	Medical records	Medical records	Maximum, 13.0	-
Xiong F, ^[22] <i>et al.</i>	350 312	8 128	-	-	-	Self-report/medical records	Medical records	Mean, 11.1	Age, race, Townsend deprivation index, BMI, physical activity, smoking status, alcohol consumption, education, family history of breast cancer, previous mammography, previous use of oral contraceptives, use of hormone replacement therapy, age at menarche, menopausal status, birth and age at first live birth
De Bruijn KMJ, ^[23] <i>et al.</i>	10 181	2 271	-	-	-	Medical records	Histopathological diagnosis	Mean, 11.0	Age, body mass index (BMI), smoking status, alcohol consumption and year of inclusion in the study
Lega IC, ^[24] <i>et al.</i>	1 032 438	1 725	74	442	109	Medical records	Medical records	Mean, 5.38	Income, frequency of physician visits in the 2 years prior to diabetes diagnosis
Liu XD, ^[25] <i>et al.</i>	380 196	2 895	211	1 090	477	Medical records	Medical records	Median, 4.0	
Salinas-Martínez AM, ^[26] <i>et al.</i>	240 case 406 control	240	-	-	-	Measurement/self-report	Histopathological diagnosis	-	Age, low childbirth, advanced maternal age, no breastfeeding, hormone replacement therapy, and central obesity
Pan XF, ^[27] <i>et al.</i>	508 892	1 478	-	-	-	Measurement/self-report	Medical records	Maximum, 9.0	Age, region, education level, cancer history, body mass index, smoking, alcohol consumption and physical activity, and menopausal status
Lo SF, ^[28] <i>et al.</i>	24 260 000	7 424	2 707	1 190	948	Medical records	Medical records	Median, 3.5	Age, urbanization, hypertension and hyperlipidemia

续表 1 2型糖尿病持续时间和女性生殖系统恶性肿瘤发生风险关联已发表文献的研究特征
Table 1 (Continued) Characteristics of published studies examining type 2 diabetes duration and female reproductive system malignancies

First author	Sample size	Breast cancer cases	Cervical cancer cases	Endometrial cancer cases	Ovarian cancer cases	Exposure ascertainment	Outcome ascertainment	Follow-up, (year)	Adjustment
Palmer JR, <i>et al.</i> ^[29]	54 337	1 851	-	-	-	Self-report/medical records	Self-report/medical records	Maximum, 19.0	BMI, BMI at age 18, number of births, age of first birth, age of menarche, family history of primary breast cancer, oral contraceptive use, and HRT
Johnson JA, <i>et al.</i> ^[16]	370 200	2 381	204	551	295	Medical records	Medical records	Maximum, 12.0	Age, socioeconomic status (SES), frequency of physician visits
Harding JL, <i>et al.</i> ^[30]	872 706 (diabetes)	6 278	792	1 796	315	Medical records	Medical records	Median, 5.8	-
Park YM, <i>et al.</i> ^[31]	44 541	2 678	-	-	-	Self-report	Self-report/medical records	Maximum, 6.0	Race, education, height, body mass index, physical activity, recent mammogram, age at menarche, family history of breast cancer, year of birth, menopausal status, interaction terms between BMI and menopausal status, age at menopause, alcohol consumption, use of any hormonal contraception, hormone therapy, age at first delivery, lifetime duration of breastfeeding and birth number
Dankner R, <i>et al.</i> ^[32]	2 186 196	19 941	-	3 016	1 495	Medical records	Medical records	Maximum, 11.0	Age, race, socioeconomic status (SES)
Adami HO, <i>et al.</i> ^[33]	51 008	240	21	78	51	Medical records	Medical records	Maximum, 18.0	-
Luo J, <i>et al.</i> ^[34]	88 107	-	-	1 241	-	Self-report	Medical records/histopathological diagnosis	Mean, 11.0	Age, race, education, smoking status, BMI, waist-to-hip ratio, alcohol consumption, physical activity, history of hormone therapy use, oral contraceptive use, birth time, age of menarche, age of first live birth, and family history of endometrial cancer
Chen HF, <i>et al.</i> ^[35]	319 308	-	-	-	935	Medical records	Medical records	Mean, 9.0	Age, geographic region, urbanization status, Charlson score, history of endometriosis, cardiovascular disease, pelvic inflammatory disease, chronic liver disease, rheumatic disease, and frequency of visits
Gapstur SM, <i>et al.</i> ^[36]	63 440	-	-	-	524	Self-report	Self-report+ medical records	Maximum, 15.0	Age, race, education, and postmenopausal hormone use and BMI
Ballotari P, <i>et al.</i> ^[2]	407 157	1 780	-	293	160	Medical records	Medical records	Maximum, 17.0	Age and immigration status

Note: -: no data available.

1 2型糖尿病持续时间与乳腺癌发生风险的关系

队列研究显示, T2DM诊断初期发生乳腺癌的风险显著升高, 随着持续时间的延长, 风险降低。一项利用韩国国民健康保险机构 (Korean National Health Insurance Service) 数据库进行的回顾性队列研究结果显示^[20], 在糖尿病持续时间小于6个月的患者中, 乳腺癌发生风险升高, 但在持续时间较长的患者中未见此现象。来自奥地利蒂罗尔的队列研究计算了不同T2DM持续时间的标化发病率比 (Standardized incidence ratio, SIR)^[21], 也发现了类似的趋势。这些结果显示在糖尿病持续时间较长患者中, 未观察风险的显著升高。

然而, 更多研究表明除了T2DM诊断后短期内乳腺癌风险升高外, 其他时间段风险仍高于非糖尿病患者。Xiong等基于UK Biobank数据, 发现T2DM持续时间越长, 其乳腺癌风险显著降低; 与非糖尿病患者相比, 持续时间小于5年的人群乳腺癌风险比 (Hazard ratio, HR) 最高 (HR=3.94, 95%CI: 3.23~4.80), 而持续时间越长, 风险持续下降, 超过10年后反而呈现保护作用^[22]。鹿特丹研究 (Rotterdam study) 是一项来自荷兰的前瞻性队列研究, 纳入10 181名参与者, 详细地探讨了T2DM持续时间与癌症风险之间的关联, 研究显示糖尿病诊断短时间内乳腺癌发生风险增加, 随后风险降低, 超过5年后反而呈现保护作用^[23]。Hu等利用护士健康研究 (Nurse's health study, 1978—2014) 中的113 429名女性随访资料^[19]发现癌症风险在糖尿病诊断后2年内升高, 6.5~8.0年达到顶峰, 之后逐渐降低。来自澳大利亚^[30]的一项队列研究显示, 在T2DM诊断后3个月内乳腺癌发生风险最高, 随着持续时间延长发生风险降低, 但相较于非糖尿病患者风险仍显著升高。这与基于瑞典全国数据库^[25]的队列研究结果相似。墨西哥社会研究所 (Instituto Mexicano del Seguro Social) 进行了一项病例对照研究, 结果显示T2DM病史<7年和糖尿病病史≥7年者乳腺癌发病风险均有所增加^[26]。这些结果提示, 诊断出糖尿病短期内出现的乳腺癌发病风险增加, 因果倒置偏倚和检测偏倚可能发挥了一定作用; 然而, 在糖尿病持续时间较长的患者中风险仍然较高, 因此, T2DM是乳腺癌发生的重要危险因素。

然而, 还有几项大型队列研究呈现不同的风险轨迹。一些研究显示, 随着持续时间的延长, 乳腺癌风险增加。例如中国慢性病前瞻性队列 (China Kadoorie Biobank, CKB) 研究^[27], 结果提示诊断T2DM≤5年者的HR为0.94 (95%CI: 0.64~1.38),

诊断T2DM超过5年者的HR为1.56 (95%CI: 1.15~2.12), 并且趋势检验差异有统计学意义 ($P=0.02$)。另一项以中国台湾全民健康保险计划数据库为基础的大型回顾性队列研究结果显示, 在较长T2DM持续时间组中乳腺癌发生风险略有增加, HR从3.5年内的1.11 (95%CI: 1.04~1.19) 增加到3.5年后的1.23 (95%CI: 1.15~1.31)^[28]。一项基于美国黑人女性健康研究的结果表明, 与T2DM持续时间<5年的患者相比, T2DM持续时间≥5年者发生乳腺癌风险更高, HR分别为1.07 (95%CI: 0.67~1.70) 和1.20 (95%CI: 1.00~1.43)^[29]。另一些研究结果显示, 在不同T2DM持续时间组中乳腺癌发生风险HR始终差异无统计学意义。例如基于加拿大哥伦比亚人群的队列研究结果显示^[16], 相对于非T2DM人群, T2DM持续0~3月者乳腺癌发生风险轻微升高, 之后降低, 且差异均无统计学意义。来自加拿大安大略省^[24]和美国^[31]的队列研究也呈现类似的结果。

考虑到不同绝经状态和雌激素受体表达状态的影响, T2DM患者发生乳腺癌可能存在差异。如Dankner等在以色列开展了一项长达11年的大型全国性队列研究, 该研究数据来源于Clalit保健服务机构, 共纳入2 186 196名参与者。结果显示, 女性新发T2DM患者, 无论绝经状态如何, 在T2DM诊断后的第1年乳腺癌发生风险最高; 但是在持续时间更长的组别中, 不同绝经状态间存在差异; 其中, 绝经后T2DM患者乳腺癌风险始终显著增加^[32]。来自墨西哥的研究结果也呈现类似的情况^[26]。美国黑人女性健康研究的结果表明, 与T2DM持续时间<5年的患者相比, ≥5年者发生乳腺癌风险更高, 且在不同雌激素受体 (Estrogen receptor, ER) 状态下也呈现类似的趋势, 持续时间≥5年者发生ER阴性乳腺癌风险显著增加, HR为1.46 (95%CI: 1.03~2.08)^[29]。但是另一项基于姊妹研究 (Sister study) 的前瞻性队列分析结果显示, T2DM长持续时间 (≥15年) 与ER阳性乳腺癌的发生呈负相关 (HR=0.61; 95%CI: 0.37~1.03), 其余未发现关联^[31], 见表2。以上研究结果提示, T2DM持续时间和乳腺癌之间的关联可能因绝经状态和激素受体状态的不同而不同。

2 2型糖尿病持续时间与子宫内膜癌的关系

在T2DM诊断短时间内, 子宫内膜癌发生风险明显增加, 在不同国家和地区中均得到了一致结果。美国NHS队列研究结果表明^[19], 与非T2DM者

表 2 2型糖尿病持续时间与乳腺癌发生风险研究特征及结果汇总

Table 2 Characteristics and results of studies on type 2 diabetes duration and risk of breast cancer

First author, year	Country	Data source	Statistical analysis index	Research design	T2DM duration (year)	Effect value	Different subgroups
Kim SK, <i>et al</i> , 2020 ^[20]	Korea	Korean National Health Insurance Service database	HR	Cohort study	<0.5 0.5–3 ≥3	1.51 (1.32–1.72)* 0.98 (0.92–1.06) 1.06 (0.98–1.15)*	
De Bruijn KMJ, <i>et al</i> , 2014 ^[23]	Netherlands	Rotterdam Study	HR	Cohort study	<0.25 0.25–5 >5	>2* 1.1 (0.64–1.70)* 0.6 (0.39–0.99)*	
Pan XF, <i>et al</i> , 2018 ^[27]	China	China Kadoorie Biobank Study	HR	Cohort study	≤5 >5	0.94 (0.64–1.38) 1.56 (1.15–2.12)* P trend=0.02*	
Lo SF, <i>et al</i> , 2013 ^[28]	China	National population database 1996–2009 published by Taiwan National Institutes of Health	HR	Cohort study	≤3.5 >3.5	1.11 (1.04–1.19)* 1.23 (1.15–1.31)*	
Hu Y, <i>et al</i> , 2021 ^[19]	US	NHS and HPFS	HR	Cohort study	≤2.0 2.1–4.0 4.1–6.0 6.1–8.0 8.1–10.0 10.1–15.0 >15.0	1.40 (1.22–1.61)* 1.17 (0.98–1.40) 1.44 (1.21–1.71)* 1.43 (1.19–1.71)* 0.91 (0.71–1.16) 1.22 (1.04–1.44)* 1.10 (0.92–1.31)	
Harding JL, <i>et al</i> , 2015 ^[30]	Australia	Australian Diabetes registration System	SIR	Cohort study	<0.25 0.25–0.5 0.5–1 1–2 >2	1.31 (1.17–1.48)* 1.22 (1.08–1.38)* 1.19 (1.09–1.31)* 1.18 (1.10–1.26)* 1.07 (1.03–1.11)*	
Liu XD, <i>et al</i> , 2015 ^[25]	Sweden	Swedish National Database	SIR	Cohort study	<1 1–4 5–9 ≥10	1.17 (1.05–1.29)* 1.19 (1.12–1.25)* 1.15 (1.07–1.24)* 1.03 (0.94–1.13)	
Oberaigner W, <i>et al</i> , 2014 ^[21]	Austria	Tyrol Diabetes Registry	SIR	Cohort study	<1 2–5 ≥5	1.99 (1.00–3.57)* 1.02 (0.62–1.58) 1.14 (0.81–1.55)	
Lega IC, <i>et al</i> , 2016 ^[24]	Canada	Administrative Medical database of Ontario, Canada	HR	Cohort study	0–0.25 0.25–10	1.21 (0.97–1.51) 0.96 (0.91–1.01)	
Johnson JA, <i>et al</i> , 2011 ^[16]	Canada	British Columbia Linked Health Databases (BCLHD)	HR	Cohort study	0–0.25 0.25–10	1.23 (0.90–1.68) 0.99 (0.90–1.09)	
Xiong F, <i>et al</i> , 2023 ^[22]	UK	UK Biobank	HR	Cohort study	<5 5≤10 10≤15 ≥15	3.94 (3.23–4.80)* 1.88 (1.55–2.28)* 0.66 (0.53–0.82)* 0.39 (0.30–0.50)* P trend<0.001*	

续表 2 2型糖尿病持续时间与乳腺癌发生风险研究特征及结果汇总

Table 2 (Continued) Characteristics and results of studies on type 2 diabetes duration and risk of breast cancer

First author, year	Country	Data source	Statistical analysis index	Research design	T2DM duration (year)	Effect value	Different subgroups
Dankner R, <i>et al</i> , 2016 ^[32]	Israel	Electronic records from Clalit health Service, a health maintenance organization	HR	Cohort study	<1		Premenopause 3.36 (2.90–3.90)*/ menopause 2.10 (1.98–2.23)*
					1–2		Premenopause 1.02 (0.72–1.44)*/ menopause 1.14 (1.02–1.26)*
					2–11		Premenopause 1.02 (0.86–1.20)*/ menopause 1.29 (1.22–1.36)*
Salinas-Martínez AM, <i>et al</i> , 2014 ^[26]	Mexico	Public Health Department of the Mexican Institute of Social Research (Instituto Mexicano del Seguro Social)	OR	Case-control study	<7	2.19 (1.28–3.73)*	Premenopause 3.47 (1.06–11.3)/ menopause 3.00 (1.50–5.90)
					≥7	2.14 (1.18–3.88)*	Premenopause 1.76 (0.23–13.5)/ menopause 2.80 (1.40–5.60)
Palmer JR, <i>et al</i> , 2017 ^[29]	US	Black Women's Health Study	HR	Cohort study	<5	1.07 (0.67–1.70)	ER+0.88 (0.44–1.77)/ ER–1.23 (0.51–2.98)
					≥5	1.20 (1.00–1.43)*	ER+1.05 (0.80–1.36)/ ER–1.46 (1.03–2.08)
Park YM, <i>et al</i> , 2021 ^[31]	US and Puerto Rico	Sister Study	HR	Cohort study	<5	1.03 (0.86–1.23)	ER+0.98 (0.79–1.22)/ ER–1.21 (0.76–1.93)
					5≤10	1.00 (0.80–1.25)	ER+0.91(0.69–1.21)/ ER–0.95(0.49–1.84)
					10≤15	1.03 (0.75–1.41)	ER+0.96 (0.65–1.43)/ ER–0.94 (0.47–1.90)
					≥15	0.76 (0.52–1.12)	ER+0.61 (0.37–1.03)/ 0.94 (0.47–1.90)
						<i>P</i> trend=0.45	<i>P</i> trend=0.10 (ER+)/ 0.99 (ER–)

Note: *: the results were statistically significant.

相比，T2DM持续时间<2年发生子宫内膜癌的风险最高（ $HR=1.63$, 95% CI : 1.24~2.15），但更长持续时间组中未发现风险的显著升高。

与上述研究发现的更长持续时间组中子宫内膜癌发生风险的未显著升高的结果不同，基于澳大利亚国家糖尿病服务计划（National Diabetes Services Scheme, NDSS）的队列研究按照性别分层计算了不同T2DM持续时间的标化发病率比（Standardized incidence ratio, SIR）^[30]，结果显示T2DM诊断3个月内子宫内膜癌发生风险最高，随着持续时间的延长其风险降低，但持续时间超过3个月的患者发生子宫内膜癌的风险仍高于非糖尿病患者。加拿大哥伦比亚的一项队列研究结果显示^[16]，相较于非T2DM患者，T2DM发病后3个月内发生子宫内膜癌的风险显著增加，T2DM持续3月~10年风险降低，但仍显著高于非T2DM患者。另一项来自加拿大安大略省超过100万人的回顾性队列研究结果显示，在

T2DM诊断3个月内子宫内膜癌发生风险最高^[24]。韩国一项全国性队列研究结果显示^[20]，在整个研究期间T2DM组的子宫内膜癌发生风险显著高于非T2DM组，但随着T2DM持续时间增加，子宫内膜癌发生风险呈下降趋势。以色列的一项大型队列研究结果显示，新发T2DM的女性在T2DM诊断后第一年子宫内膜癌发生风险最高（ $HR=4.68$, 95% CI : 4.17~5.24），随后有所下降^[32]。上述结果在瑞典^[25,33]、意大利^[2]和奥地利^[21]人群研究中也得到了验证。以上研究结果均显示，T2DM诊断后长期时间窗内癌症风险仍显著增加。

不过，也有少数研究结果显示T2DM持续时间与子宫内膜癌发生呈正相关。基于中国台湾健康保险数据库的回顾性队列研究结果显示，在T2DM持续时间较长组，子宫内膜癌发生风险增加，其中子宫内膜癌发生风险 HR 从3.5年内的1.32（95% CI : 1.12~1.56）增加到3.5年后的1.43（95% CI : 1.21~1.68）^[28]。

另一项基于妇女健康倡议 (Women's Health Initiative, WHI) 的T2DM与子宫内膜癌的数据分析结果表明, 与非T2DM者相比, T2DM持续时间 ≥ 6 年的子宫内膜癌发生风险显著升高 ($HR=1.65$)^[34],

见表3。

总之, 大多数研究表明, 与非糖尿病人群相比, T2DM患者在确诊后的短期内子宫内膜癌的发生风险最高, 这可能反映了检测偏倚和因果倒置偏

表3 2型糖尿病持续时间与子宫内膜癌发生风险研究特征及结果汇总

Table 3 Characteristics and results of studies on type 2 diabetes duration and risk of endometrial cancer

First author, year	Country	Data source	Statistical analysis index	Research design	T2DM duration (year)	Effect value
Kim SK, <i>et al</i> , 2020 ^[20]	Korea	Korean National Health Insurance Service database	HR	Cohort study	<0.5	2.05 (1.49–2.81)*
					0.5–3	1.48 (1.26–1.75)*
					≥ 3	1.15 (1.01–1.32)*
Lo SF, <i>et al</i> , 2013 ^[28]	China	National population database 1996–2009 published by Taiwan National Institutes of Health.	HR	Cohort study	≤ 3.5	1.32 (1.12–1.56)*
					>3.5	1.43 (1.21–1.68)*
Dankner R, <i>et al</i> , 2016 ^[32]	Israel	Electronic records from Clalit health Service, a health maintenance organization	HR	Cohort study	<1	4.68 (4.17–5.24)*
					1–2	1.79 (1.43–2.23)*
					2–11	1.79 (1.58–2.02)*
Hu Y, <i>et al</i> , 2021 ^[19]	US	NHS and HPFS	HR	Cohort study	≤ 2.0	1.63 (1.24–2.15)*
					2.1–4.0	1.30 (0.91–1.86)
					4.1–6.0	1.22 (0.84–1.78)
					6.1–8.0	1.34 (0.91–1.96)
					8.1–10.0	1.24 (0.81–1.90)
					10.1–15.0	1.14 (0.81–1.60)
Harding JL, <i>et al</i> , 2015 ^[30]	Australia	Australian Diabetes registration System	SIR	Cohort study	>15.0	0.65 (0.42–1.01)
					<0.25	2.72 (2.24–3.31)*
					0.25–0.5	1.91 (1.51–2.41)*
					0.5–1	1.77 (1.48–2.11)*
					1–2	1.76 (1.54–2.00)*
Liu XD, <i>et al</i> , 2015 ^[25]	Sweden	Swedish National Database	SIR	Cohort study	>2	1.64 (1.53–1.75)*
					<1	2.27 (1.94–2.63)*
					1–4	1.81 (1.65–1.98)*
					5–9	1.89 (1.68–2.12)*
Oberaigner W, <i>et al</i> , 2014 ^[21]	Austria	Tyrol Diabetes Registry	SIR	Cohort study	≥ 10	1.47 (1.26–1.71)*
					<1	3.14 (0.86–8.05)
					2–5	1.13 (0.37–2.64)
Lega IC, <i>et al</i> , 2016 ^[24]	Canada	Administrative Medical database of Ontario, Canada	HR	Cohort study	≥ 5	1.94 (1.09–3.20)*
					<0.25	3.86 (2.46–6.06)*
Johnson JA, <i>et al</i> , 2011 ^[16]	Canada	British Columbia Linked Health Databases (BCLHD)	HR	Cohort study	0.25–10	1.58 (1.44–1.74)*
					0–0.25	2.43 (1.26–4.68)*
Adami HO, <i>et al</i> , 1991 ^[33]	Sweden	Uppsala Inpatient Register	RR	Cohort study	0.25–10	1.58 (1.28–1.94)*
					<1	3.0 (2.1–4.2)*
					1–4	1.5 (1.1–2.0)*
					5–9	1.8 (1.2–2.6)*
					10–19	0.8 (0.3–1.7)*
Luo J, <i>et al</i> , 2014 ^[34]	US	WHI	HR	Cohort study	≥ 1	1.5 (1.2–1.8)*
					<6	1.23 (0.86–1.78)
Ballotari P, <i>et al</i> , 2017 ^[2]	Italy	Reggio Emilia diabetes registry	IRR	Cohort study	≥ 6	1.65 (1.21–2.27)*
					<1	-
					>2	1.87 (1.28–2.72)*

Notes: *: the results were statistically significant. -: not available.

倚的影响；然而，即使在长期随访中，T2DM患者的子宫内膜癌风险依旧显著上升，这说明T2DM对子宫内膜癌的发生有着重要的影响。

3 2型糖尿病持续时间与宫颈癌的关系

关于T2DM与宫颈癌发生关联的流行病学研究较少。一项韩国的全国性研究结果显示^[20]，在T2DM持续时间<6个月的患者中宫颈癌的发生风险较高（ $HR=1.90$, $95\%CI$: $1.62\sim 2.24$ ），但在T2DM持续时间较长的患者其发生风险却降低（ $HR=0.85$, $95\%CI$: $0.77\sim 0.94$ ）。来自瑞典^[25]和奥地利^[21]的大型队列研究结果显示，在T2DM诊断1年内发生宫颈癌风险最高，但在瑞典人群中观察到持续时间较长组发生宫颈癌风险仍高于非糖尿病组。加拿大哥伦比亚的一项队列研究结果显示^[16]，相对于非T2DM患者，T2DM诊断后3个月内发生宫颈癌的风险显著增加（ $HR=3.46$, $95\%CI$: $1.10\sim 10.86$ ），T2DM持续3月~10年宫颈癌的发生风险降低但差异无统计学意义。基于中国台湾全民健康保险计划的回顾性队列研究结果显示，在较长的随访期后宫颈癌发生风险 HR 从3.5年内的 0.99 （ $95\%CI$: $0.90\sim 1.09$ ）小幅降低到3.5年后的 0.96 （ $95\%CI$: $0.85\sim 1.09$ ）^[28]。来自加拿大安大略省的队列研究^[24]结果显示，在T2DM诊断后3个月内子宫颈癌发生风险较高，但是差异

无统计学意义，见表4。上述研究均显示在T2DM诊断短期内宫颈癌发生风险增加，但是长期风险轨迹结果不一致。

4 2型糖尿病持续时间与卵巢癌的关系

韩国的一项全国性研究结果显示^[20]，在T2DM持续时间<6个月的患者中卵巢癌的发生风险较高（ $HR=1.44$, $95\%CI$: $1.20\sim 1.73$ ），但在T2DM持续时间较长的患者中无此情况。中国台湾健康保险数据库的回顾性队列研究结果显示，在较长的随访期后卵巢癌发生风险 HR 从3.5年内的 1.20 （ $95\%CI$: $1.00\sim 1.44$ ）降低到3.5年后的 0.91 （ $95\%CI$: $0.76\sim 1.10$ ）^[28]。另一项加拿大哥伦比亚人群的队列研究结果显示^[16]，相对于非T2DM患者，T2DM诊断后3个月内发生卵巢癌的风险显著增加（ $HR=2.06$, $95\%CI$: $1.05\sim 4.05$ ），T2DM持续3月~10年卵巢癌发生风险降低（ $HR=1.10$, $95\%CI$: $0.84\sim 1.44$ ），但差异无统计学意义。基于以色列人群的队列研究结果也显示，对于新发T2DM的女性，在诊断T2DM后的第1年卵巢癌发生风险最高（ $HR=5.93$, $95\%CI$: $5.14\sim 6.85$ ），随后有所下降，在T2DM持续2~11年组中仍观察到卵巢癌发生风险高于非糖尿病组^[32]。

然而，Chen等基于中国台湾健康数据库的大规模人群队列研究结果显示，无论T2DM持续时间如

表 4 2型糖尿病持续时间与宫颈癌发生风险研究特征及结果汇总

Table 4 Characteristics and results of studies on type 2 diabetes duration and risk of cervical cancer

First author, year	Country	Data source	Statistical analysis index	Research design	T2DM duration (year)	Effect value
Kim SK, <i>et al</i> , 2020 ^[20]	Korea	Korean National Health Insurance Service database	HR	Cohort study	<0.5	$1.90 (1.62\sim 2.24)^*$
					0.5~3	$0.85 (0.77\sim 0.94)^*$
					≥ 3	$1.06 (0.98\sim 1.15)$
Lo SF, <i>et al</i> , 2013 ^[28]	China	National population database 1996-2009 published by Taiwan National Institutes of Health.	HR	Cohort study	≤ 3.5	$0.99 (0.90\sim 1.09)$
					> 3.5	$0.96 (0.85\sim 1.09)$
Liu XD, <i>et al</i> , 2015 ^[25]	Sweden	Swedish National Database	SIR	Cohort study	<1	$1.62 (1.15\sim 2.23)^*$
					1~4	$1.17 (0.93\sim 1.44)$
					5~9	$1.38 (1.05\sim 1.78)^*$
					≥ 10	$1.06 (0.71\sim 1.52)$
Oberaigner W, <i>et al</i> , 2014 ^[21]	Austria	Tyrol Diabetes Registry	SIR	Cohort study	<1	$6.22 (1.69\sim 15.92)^*$
					2~5	$0.96 (0.12\sim 3.47)$
					≥ 5	$1.42 (0.39\sim 3.65)$
Lega IC, <i>et al</i> , 2016 ^[24]	Canada	Administrative Medical database of Ontario, Canada	HR	Cohort study	<0.25	$1.95 (0.72\sim 5.30)$
					0.25~10	$1.09 (0.87\sim 1.37)$
Johnson JA, <i>et al</i> , 2011 ^[16]	Canada	British Columbia Linked Health Databases (BCLHD)	HR	Cohort study	<0.25	$3.46 (1.10\sim 10.86)^*$
					0.25~10	$1.10 (0.79\sim 1.53)$

Note: *: the results were statistically significant.

何，T2DM和卵巢癌发生风险之间始终无相关性^[35]。基于CPS-II营养队列的前瞻性研究结果显示，整体结果RR为1.05（95%CI: 0.75~1.46），T2DM持续时间<10年的RR为1.04（95%CI: 0.69~1.57），T2DM持续时间≥10年RR为1.06（95%CI: 0.69~1.79），提示与上皮性卵巢癌关系均无统计学意义^[36]。Lega等^[24]基于加拿大安大略省行政医疗数据库探究T2DM持续时间与卵巢癌的关系，结果显示T2DM持续的前3个月内卵巢癌发生风险较高，但差异无统计学意义。这与两项来自瑞典^[25]和奥地利^[21]的队列研究结果相似，T2DM前期风险稍有增加，但差异无统计学意义，见表5。

总之，多项研究结果均显示，未发现T2DM与卵巢癌有显著关联。此外，少数研究显示T2DM诊断后短期内风险升高，长期风险不显著，这提示T2DM与卵巢癌的关联可能由潜在检测偏倚和因果倒置偏倚解释。

5 总结与展望

通过系统总结与回顾T2DM与女性生殖系统恶性肿瘤发生关系的流行病学研究进展，期望进一步了解T2DM患者女性生殖系统癌症的发生轨迹。整体上来看，来自不同国家和地区的大型队列研究显示，T2DM持续时间与乳腺癌和子宫内膜癌的发生呈负相关。研究结果还显示，与非糖尿病患者相比，短时间内乳腺癌和子宫内膜癌发生风险最高，这提示潜在检测偏倚和因果倒置偏倚可能有一定的作用；但在随后的时间窗内癌症发生风险仍显著增加，这提示T2DM是乳腺癌和子宫内膜癌发生的重要危险因素。T2DM与宫颈癌发生关联研究较少，现有研究提示糖尿病诊断后短期内宫颈癌发生风险增加，但是长期发生轨迹不一致。已有研究结果显示，T2DM持续时间与卵巢癌发生没有关联或只表现出短时间风险升高，提示两者之间的关联可能由偏倚解释，T2DM可能不是卵巢癌发生的危险因素。

表 5 2型糖尿病持续时间与卵巢癌发生风险研究特征及结果汇总
Table 5 Characteristics and results of studies on type 2 diabetes duration and risk of ovarian cancer

First author, year	Country	Data source	Statistical analysis index	Research design	T2DM duration (year)	Effect value
Kim SK, <i>et al</i> , 2020 ^[20]	Korea	Korean National Health Insurance Service database	HR	Cohort study	<0.5	1.44 (1.20–1.73)*
					0.5–3	1.04 (0.94–1.15)
					≥3	0.95 (0.88–1.03)
Lo SF, <i>et al</i> , 2013 ^[28]	China	National population database 1996–2009 published by Taiwan National Institutes of Health.	HR	Cohort study	≤3.5	1.20 (1.00–1.44)*
					>3.5	0.91 (0.76–1.10)
Dankner R, <i>et al</i> , 2016 ^[32]	Israel	Electronic records from Clalit health Service, a health maintenance organization	HR	Cohort study	<1	5.93 (5.14–6.85)*
					1–2	1.05 (0.70–1.58)
					2–11	1.56 (1.29–1.88)*
Liu XD, <i>et al</i> , 2015 ^[25]	Sweden	Swedish National Database	SIR	Cohort study	<1	1.19 (0.92–1.51)
					1–4	1.09 (0.94–1.25)
					5–9	1.06 (0.87–1.27)
					≥10	1.31 (1.06–1.60)*
Oberaigner W, <i>et al</i> , 2014 ^[21]	Austria	Tyrol Diabetes Registry	SIR	Cohort study	<1	0.95 (0.02–5.31)
					2–5	0.27 (0.01–1.51)
					≥5	0.78 (0.25–1.81)
Lega IC, <i>et al</i> , 2016 ^[24]	Canada	Administrative Medical database of Ontario, Canada	HR	Cohort study	<0.25	1.13 (0.66–1.94)
					0.25–10	0.90 (0.79–1.02)
Johnson JA, <i>et al</i> , 2011 ^[16]	Canada	British Columbia Linked Health Databases (BCLHD)	HR	Cohort study	<0.25	2.06 (1.05–4.05)*
					0.25–10	1.10 (0.84–1.44)
Chen HF, <i>et al</i> , 2014 ^[35]	China	Medical insurance database of Taiwan Province, China	HR	Cohort study	<1	0.89 (0.67–1.18)
					1–2	1.00 (0.81–1.25)
					≥3	1.07 (0.91–1.25)
Gapstur SM, <i>et al</i> , 2012 ^[36]	US	Cancer Prevention Study- II Nutrition Cohort	RR	Cohort study	<10	1.04 (0.69–1.57)
					>10	1.06 (0.69–1.79)

Note: *: the results were statistically significant.

T2DM与癌症风险之间的生物学机制复杂,涉及到高胰岛素血症、高血糖及相关IGF水平变化的动态潜在通路。关于T2DM持续时间与癌症关系所涉及的生物学机制研究较少。本研究结果显示,在T2DM早期阶段,女性乳腺癌和子宫内膜癌的发病风险增加,但随着糖尿病持续时间的延长,这种风险逐渐降低直至消失。这一发现侧面支持了糖尿病与乳腺癌和子宫内膜癌的发生可能与糖尿病早期代偿性胰岛素升高,即高胰岛素血症有关。尽管整体趋势显示T2DM早期阶段与较高的癌症风险相关,但不同研究结果存在不一致性。部分研究未发现T2DM持续时间与某些癌症类型之间的关联有统计学意义,表明个体其他因素可能在癌症发生中发挥重要作用,例如生活方式、环境因素和遗传背景的差异等。

研究T2DM持续时间与女性生殖系统癌症风险之间的关系,有助于为T2DM与女性生殖系统癌症之间潜在的生物学机制提供一定的侧面支持,还能够加深对疾病进程的认识。研究T2DM持续时间与女性生殖系统癌症风险,将为制定针对性的预防措施提供依据。例如,针对患有多年T2DM的女性患者,强化癌症筛查力度和频率,有助于及早发现潜在风险。该类研究的结果还将为临床医生提供更为精准的风险评估工具,帮助更好地管理和监测糖尿病患者,尤其是对那些癌症风险较高的患者,临床医生可以采取更积极的干预和监控措施。从公共卫生角度来看,可以为制定更为有效的健康政策提供数据支持,包括早期诊断、生活方式干预和公众健康教育,旨在降低糖尿病发病率。此外,这些研究或能为新药研发提供启示,尤其是那些既能有效控制血糖,又能降低癌症风险的新型治疗方法,将为糖尿病患者提供更好的治疗选择。

综上所述,进一步的研究应集中在以下几个方面:(1)需要更大规模和更长随访期的前瞻性研究,以明确糖尿病持续时间与女性生殖系统癌症风险的长期关系;尽可能开展多中心、跨地域的合作研究,以验证和统一不同人群中的研究结果;(2)深入探讨糖尿病管理、血糖控制对女性生殖系统癌症发生风险的影响。此外,探究糖尿病和癌症之间的生物学机制,特别是胰岛素抵抗、慢性炎症反应和代谢紊乱在其中的作用,将有助于发展针对糖尿病患者的癌症预防和早期干预策略。通过开展这些相关工作,希望能够更全面地理解糖尿病与癌症之间的复杂关系,从而改善患者的预后和生活质量。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Ballotari P, Vicentini M, Manicardi V, *et al.* Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 703.
- [3] Ino K. Indoleamine 2, 3-dioxygenase and immune tolerance in ovarian cancer[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011, 23(1): 13-8.
- [4] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231. [Zheng RS, Chen R, Han BF, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(3): 221-231.]
- [5] Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, *et al.* Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(7): 1365-1374.
- [6] Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, *et al.* Type 2 diabetes and cancer: an umbrella review of observational and mendelian randomization studies[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(6): 1218-1228.
- [7] Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, *et al.* Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies[J]. *BMJ*, 2015, 350: g7607.
- [8] Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(4): 856-862.
- [9] Chen HF, Liu MD, Chen P, *et al.* Risks of breast and endometrial cancer in women with diabetes: a population-based cohort study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67420.
- [10] Han L, Ma Q, Li J, *et al.* High glucose promotes pancreatic cancer cell proliferation via the induction of EGF expression and transactivation of EGFR[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27074.
- [11] Tuncman G, Hirosumi J, Solinas G, *et al.* Functional *in vivo* interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(28): 10741-10746.
- [12] Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, *et al.* Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6): 530-542.
- [13] Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(10): 610-618.
- [14] Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, *et al.* Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 789174.
- [15] Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(1): 31-44.
- [16] Johnson JA, Bowker SL, Richardson K, *et al.* Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(9): 2263-2271.
- [17] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, *et al.* Diabetes and cancer: a consensus report[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1674-

- 1685.
- [18] Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(4): 948-958.
- [19] Hu Y, Zhang X, Ma Y, *et al.* Incident type 2 diabetes duration and cancer risk: a prospective study in two US cohorts[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(4): 381-389.
- [20] Kim SK, Jang JY, Kim DL, *et al.* Site-specific cancer risk in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study in Korea[J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(3): 641-651.
- [21] Oberaigner W, Ebenbichler C, Oberaigner K, *et al.* Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol/Austria[J]. *BMC Public Health*, 2014, 14: 1058.
- [22] Xiong F, Wang J, Nierenberg JL, *et al.* Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a large-scale, prospective, population-based study[J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(4): 648-655.
- [23] De Bruijn KMJ, Ruiter R, de Keyser CE, *et al.* Detection bias may be the main cause of increased cancer incidence among diabetics: Results from the Rotterdam Study[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(14): 2449-2455.
- [24] Lega IC, Wilton AS, Austin PC, *et al.* The temporal relationship between diabetes and cancer: A population-based study[J]. *Cancer*, 2016, 122(17): 2731-2738.
- [25] Liu XD, Hemminki K, Försti A, *et al.* Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(4): 903-910.
- [26] Salinas-Martínez AM, Flores-Cortés LI, Cardona-Chavarría JM, *et al.* Prediabetes, diabetes, and risk of breast cancer: a case-control study[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(5): 432-438.
- [27] Pan XF, He M, Yu C, *et al.* Type 2 diabetes and risk of incident cancer in china: a prospective study among 0.5 million Chinese adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(7): 1380-1391.
- [28] Lo SF, Chang SN, Muo CH, *et al.* Modest increase in risk of specific types of cancer types in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(1): 182-188.
- [29] Palmer JR, Castro-Webb N, Bertrand K, *et al.* Type II diabetes and incidence of estrogen receptor negative breast cancer in african American women[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22): 6462-6469.
- [30] Harding JL, Shaw JE, Peeters A, *et al.* Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(2): 264-270.
- [31] Park YM, Bookwalter DB, O'Brien KM, *et al.* A prospective study of type 2 diabetes, metformin use, and risk of breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 351-359.
- [32] Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, *et al.* Time-dependent risk of cancer after a diabetes diagnosis in a cohort of 2.3 million adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(12): 1098-1106.
- [33] Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, *et al.* Cancer risk in patients with diabetes mellitus[J]. *Cancer Causes Control*, 1991, 2(5): 307-314.
- [34] Luo J, Beresford S, Chen C, *et al.* Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(7): 1432-1439.
- [35] Chen HF, Chang YH, Ko MC, *et al.* A large scale population-based cohort study on the risk of ovarian neoplasm in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(3): 576-580.
- [36] Gapstur SM, Patel AV, Diver WR, *et al.* Type II diabetes mellitus and the incidence of epithelial ovarian cancer in the cancer prevention study-II nutrition cohort [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(11): 2000-2005.

[编辑: 刘红武; 校对: 杨卉]

作者贡献:

周晓慧: 文献查阅及整理、课题实施、论文撰写及修改

李卓颖、刘湾湾、陆佩文、沈秋明: 论文修改

徐 群: 课题实施和论文修改

项永兵: 课题设计及实施、基金支持、论文修改