DOI:10.16016/j.1000-5404.202004073

非霍奇金淋巴瘤 CHOP 样方案化疗后继发类固醇糖尿病的相关危险因素分析

肖春燕,梁喜平,郭冰凌,黄德鸿,杨 涛,张文军,李启英,项 颖,南映瑜 400030 重庆,重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤科

[摘要] **目的** 探讨非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)患者经 CHOP 样方案化疗后继发类固醇糖尿病(glucocorticoid-induced diabetes mellitus,GIDM)的临床特点及相关危险因素。**方法** 收集 2015 年 1 月至 2019 年 3 月在本院血液肿瘤科行 CHOP 样方案化疗的非霍奇金淋巴瘤患者 102 例,根据美国糖尿病协会的标准诊断糖尿病,并排除已知糖尿病病史及空腹血糖受损病史的患者。观察治疗过程中 GIDM 的发生情况及临床特点,单因素及多因素分析继发 GIDM 的相关危险因素。**结果** 102 例患者中有 44 例(43.1%)发生 GIDM,发生 GIDM 的患者疗效较未发生 GIDM 患者差($P<0.05$)。单因素分析发现,年龄≥60 岁、糖化血红蛋白(HbA1c)水平≥6.1%、入院时有高血压或既往有高血压病史、高甘油三酯血症、性别(女性)、空腹血糖≥5.0 mmol/L 为 GIDM 的危险因素($P<0.05$);多因素分析结果提示年龄≥60 岁、空腹血糖≥5.0 mmol/L、糖化血红蛋白≥6.1%、高甘油三酯血症、高血压病史是非霍奇金淋巴瘤 CHOP 样方案化疗继发 GIDM 的独立危险因素。**结论** 年龄较大、血糖偏高以及合并血脂、血压异常的非霍奇金淋巴瘤患者在 CHOP 样方案化疗期间容易发生 GIDM。

[关键词] 类固醇糖尿病;非霍奇金淋巴瘤;CHOP 样方案;危险因素
[中图法分类号] R587.1; R730.53; R733.4 [文献标志码] A

Risk factors for glucocorticoid-induced diabetes mellitus in non-Hodgkin lymphoma after CHOP-like chemotherapy: analysis of 102 cases

XIAO Chunyan, LIANG Xiping, GUO Bingling, HUANG Dehong, YANG Tao, ZHANG Wenjun, LI Qiying, XIANG Ying, NAN Yingyu Department of Hematologic Oncology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, 400030, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical characteristics and related risk factors of glucocorticoid-induced diabetes mellitus (GIDM) in the patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) who were treated with CHOP (doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)-like chemotherapy. **Methods** Clinical data of 102 NHL patients undergoing CHOP-like chemotherapy in our department from January 2015 to March 2019 were collected in this study. After the patients with a known history of DM and impaired fasting glucose were excluded, diagnosis of DM was made according to the American Diabetes Association's criteria. The incidence and clinical characteristics of GIDM were observed. The risk factors of secondary GIDM were analyzed by univariate and multivariate analysis. **Results** Forty-four out of 102 patients (43.1%) developed GIDM, and the chemotherapy efficacy in the GIDM patients was worse than that of non-GIDM patients ($P<0.05$). Univariate analysis indicated that age ≥60 years, female, glycated hemoglobin (HbA1c) level ≥6.1%, hypertension at admission or history of hypertension, hypertriglyceridemia, and fasting plasma glucose (FPG) level ≥5.0 mmol/L were high risk factors for GIDM ($P<0.05$). Moreover, multivariate analysis revealed that age ≥60 years, FPG level ≥5.0 mmol/L, HbA1c level ≥6.1%, hypertriglyceridemia and history of hypertension were independent risk factors of GIDM. **Conclusion** NHL patients with older

[基金项目] 重庆市卫生计生委医学高端后备人才培养资助项目(2017HBRC016)
[通信作者] 南映瑜, E-mail: nanxi221@sina.com

age, higher blood glucose, and accompanied with abnormal blood lipid and blood pressure are more likely to develop GIDM during CHOP-like chemotherapy.

[**Key words**] glucocorticoid-induced diabetes mellitus; non-Hodgkin lymphoma; CHOP-like chemotherapy; risk factors

Supported by the Medical High-end Reserve Talent Training Project of Chongqing Health and Family Planning Commission (2017HBRC016). Corresponding author: NAN Yingyu, E-mail: nanxi221@sina.com

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是血液系统常见的恶性肿瘤,其发病率及病死率呈上升趋势,严重威胁人类健康和生命。尽管以分子靶向药为基础的免疫治疗进展迅速,但免疫化疗仍是目前NHL的主要治疗方式,其中CHOP方案更是NHL患者的基础化疗方案[1]。无论是否使用利妥昔单抗,糖皮质激素都是CHOP方案中重要的抗肿瘤药物。长期使用糖皮质激素会产生一系列不良反应,其中类固醇糖尿病(glucocorticoid-induced diabetes mellitus, GIDM)为常见并发症之一,但GIDM一直未引起足够重视[2]。目前关于GIDM研究多集中在风湿免疫性疾病和肾移植患者,在淋巴瘤治疗中,尤其是NHL患者的CHOP样方案化疗中,缺乏相关前瞻性的随访研究和报道。为了评估NHL患者经CHOP样方案化疗后发生GIDM的高危因素及GIDM对化疗疗效的影响,本院血液肿瘤科于2015年1月至2019年3月共收治使用CHOP样方案化疗的非霍奇金淋巴瘤患者102例,观察随访患者病情变化情况,监测三餐前、三餐后及睡前血糖,探讨NHL患者经CHOP样方案化疗后继发GIDM的发生情况、临床特点及相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集本院血液肿瘤科2015年1月至2019年3月收治的使用CHOP样方案化疗的NHL患者102例。本研究遵循赫尔辛基宣言及临床试验管理规范指导原则,得到本院临床试验伦理委员会批准[2014伦审(110)号]。纳入标准:①经组织病理活检明确诊断为非霍奇金淋巴瘤,参照世界卫生组织(world health organization, WHO)编订的《造血组织与淋巴组织肿瘤分类》2016版进行分型,且拟采用CHOP样方案化疗的患者,能够理解试验全过程并自愿参加本研究,签署知情同意书;②年龄≥18岁,性别不限;③近半年内无服用糖皮质激素史,无糖尿病家族史;④入组前无糖尿病、空腹血糖受损或糖耐量异常病史(空腹血糖≤6.1 mmol/L、口服葡萄糖耐量实验糖负荷后2 h血糖≤7.8 mmol/L、糖化血红蛋白≤6.5%);⑤能够并且愿意使用便携式血糖仪检测空腹血糖、餐后血糖及睡前血糖者。排除标准:①过去6个月内接受过影响血糖的药物治疗的患者;②中、重度肝肾功能不全患者(谷丙转氨酶或谷草转氨酶≥正常值上限的2倍以上;内生肌酐清除率≤60 mL·min^{-1}·1.72 m^{-2}),或重要脏器严重疾病或功能障碍者;③有药物滥用或酗酒者;④依从性差,不能按要求完成研究者;⑤研究者认为具有任何可导致受试者不能完成本研究或可能给受试者带来重大安全风险的其他情况。

GIDM定义:使用糖皮质激素前血糖检测正常,糖皮质激素治疗过程中出现血糖升高,并达到糖尿病标准者[2-3]。糖尿病(diabetes mellitus, DM)诊断标准按美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)提出并被我国糖尿病学会采纳的标准:典型糖尿病症状加任意时间血浆葡萄糖≥11.1 mmol/L或空腹血糖≥7.0 mmol/L,或OGTT葡萄糖负荷后2 h血糖≥11.1 mmol/L[4-5]。

符合上述条件患者共102例,其中男性61例(59.8%),女性41例(40.2%),年龄21~86(59.91±13.39)岁。化疗开始前中位空腹血糖为4.84 mmol/L、糖化血红蛋白为5.6%。有高血压病史的患者20例,有吸烟史的患者14例,其中弥漫大B细胞淋巴瘤64例,外周T细胞淋巴瘤7例,血管免疫母T细胞淋巴瘤5例,套细胞淋巴瘤5例,间变性大细胞淋巴瘤间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性3例,边缘区B细胞淋巴瘤8例;滤泡性淋巴瘤9例,伯基特淋巴瘤1例,53例患者有淋巴瘤B症状。

1.2 化疗方案

采用CHOP样方案,标准CHOP方案为化疗第1天静脉使用4 mg长春地辛、750 mg/m^{2}环磷酰胺和50 mg/m^{2}表柔比星,并从第1~5天口服泼尼松100 mg/d。本研究中35例为R-CHOP方案,57例为CHOP方案,10例为CHOPE方案,化疗周期3~8疗程,中位周期为6疗程。患者均晨起9:00顿服泼尼松,泼尼松中位给药剂量为500 mg,其中口服泼尼松100 mg/d连续5 d的96例,60 mg/d连续7 d的3例,80 mg/d连续5 d的2例,95 mg/d连续5 d的1例。

1.3 血糖监测

患者口服泼尼松治疗期间每天监测末梢指血糖,分别监测三餐前、三餐后2 h及睡前血糖。并在化疗期间根据患者血糖情况酌情给予口服降糖药或胰岛素

治疗,经短期内强化降糖治疗后,如血糖仍控制欠佳,不能耐受大剂量激素化疗的患者,可适当减少下一疗程单日化疗的泼尼松剂量,延长口服泼尼松治疗时间,以维持有效化疗的总激素用量。

1.4 疗效评价

全部化疗疗程完成后行全身CT或PET/CT检查,并按照1999年国际工作组(international workshop criteria,IWC)的Cheson标准或2016年(The National Comprehensive Cancer Network,NCCN)推荐的Lugano标准评估疗效。①完全缓解(complete remission,CR):肿瘤完全消失达1个月以上;②未达完全缓解(no-CR):部分缓解(partial remission,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD)。

1.5 统计学分析

采用PASS 15软件进行样本量的估算,所需样本量97例,考虑到20%的脱失率,最终确定样本量为122例。因非霍奇金淋巴瘤发病率较低,本研究实际入组102例,完成入组率达83.6%,能达到基本检验效能。采用SPSS 26.0统计软件进行分析,数据均经双人2次录入后校准,正态分布计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验;偏态分布资料以$M(P_{25},P_{75})$表示,采用秩和检验;计数资料以率或构成比(%)表示,采用χ^2检验;参考相关报道[6-7],将空腹血糖≥5.0 mmol/L、BMI≥25 kg/m^2、糖化血红蛋白≥6.1%作为截点值进行分组,并进行单因素和多因素方差分析。多因素分析采用Logistic回归模型进行分析;双侧检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗期间继发糖尿病情况

102例患者中有44例患者在化疗期间诊断GIDM,患病率为43.1%,各疗程发生GIDM情况见表1。在化疗第1疗程即被诊断为GIDM的比例最高(27例,61.36%)。44例GIDM的血糖波动情况:早餐前血糖(6.70±2.26)mmol/L,早餐后血糖(9.10±2.70)mmol/L,午餐后血糖(12.99±3.88)mmol/L,晚餐后血糖(11.66±3.33)mmol/L,睡前血糖(10.52±2.84)mmol/L。化疗期间最高空腹血糖和餐后血糖分别为19.6 mmol/L和29.5 mmol/L,其中出现>20 mmol/L的严重糖代谢紊乱患者18例(40.91%),见表1。化疗期间出现<3.9 mmol/L低血糖的患者共10例(22.73%),有2例患者出现晨起低血糖现象,8例患者出现无症状低血糖。<3 mmol/L的严重低血糖2例(4.55%),最低空腹血糖为2.6 mmol/L。所有患者化疗期间未观察到包括高渗性昏迷、酮症酸中毒在内的糖尿病急性并发症。

根据患者的血糖情况,对部分新诊断的GIDM患者酌情给予胰岛素或口服降糖药的治疗,其中34例(77.27%)在所有化疗周期结束后血糖恢复正常,10例(22.73%)为持续糖尿病,并在化疗结束后继续口服降糖药或胰岛素治疗。

表1 44例诊断类固醇糖尿病患者临床特征

特征	例数	比例
发生时间		
第1疗程	27	61.36%
第2疗程	14	31.82%
第3疗程	2	4.55%
第5疗程	1	2.27%
可逆性		
是	34	77.27%
否	10	22.73%
降糖药使用情况		
是	21	47.73%
否	23	52.27%
FBG/mmol·L^{-1}		
<7.0	17	40.91%
7.0~10.0	17	36.36%
>10.0	10	22.73%
PBG/mmol·L^{-1}		
<11.1	0	0.00%
11.1~20.0	26	59.09%
>20.0	18	40.91%

FBG:空腹血糖;PBG:餐后血糖

2.2 NHL发生与未发生GIDM患者化疗效果

102例NHL患者中,44例发生GIDM(GIDM组),58例未发生GIDM(非GIDM组)。GIDM组CR 9例,CR率为20.45%;显著低于非GIDM组($P=0.02$,表2)。GIDM组化疗期间血糖波动较非GIDM组明显,且GIDM组化疗结束后糖化血红蛋白水平显著高于非GIDM组患者[(6.68±0.50)% *vs* (5.95±0.44)%,$P<0.001$]。

表2 GIDM组与非GIDM组化疗疗效对比

组别	例数	CR(%)	no-CR(%)	χ^2值	P值
GIDM组	44	9(20.45)	35(79.55)	5.775	0.02
非GIDM组	58	25(43.11)	33(56.89)		

2.3 化疗期间继发GIDM单因素及多因素分析

单因素分析结果提示:年龄≥60岁、性别(女性)、空腹血糖≥5.0 mmol/L、糖化血红蛋白≥6.1%、高甘油三酯血症、高血压病史是淋巴瘤患者CHOP样方案化疗后继发GIDM的危险因素。而疾病分期、激素剂量、BMI≥25 kg/m^2、白细胞计数、危险度分层(IPI评分)、淋巴瘤病理类型、化疗方案、化疗疗程数、B症状、吸烟史、肌酐清除率等因素均无统计学意义。见表3。

表 3 GIDM 组与非 GIDM 组临床资料比较

变量	非 GIDM 组		GIDM 组		总例数	χ^2 或 Z 值	P 值
	例	构成比或中位数	例	构成比或中位数			
性别						4.70	0.03
女	18	43.90%	23	56.10%	41		
男	40	65.57%	21	34.43%	61		
化疗方案						0.32	0.85
CHOP	31	54.39%	26	45.61%	57		
CHOPE	6	60.00%	4	40.00%	10		
R-CHOP	21	60.00%	14	40.00%	35		
化疗疗程数						7.26	0.20
3	4	33.33%	8	66.67%	12		
4	17	60.71%	11	39.29%	28		
5	5	83.33%	1	16.67%	6		
6	17	60.71%	11	39.29%	28		
7	2	28.57%	5	71.43%	7		
8	13	61.90%	8	38.10%	21		
B 症状						0.00	0.96
无	28	57.14%	21	42.86%	49		
有	30	56.60%	23	43.40%	53		
危险度分层(IPI)						0.17	0.92
低危-低中危	21	58.33%	15	41.67%	36		
中高危	22	57.89%	16	42.11%	38		
高危	15	53.57%	13	46.43%	28		
淋巴瘤分期						4.65	0.20
1	1	25.00%	3	75.00%	4		
2	16	66.67%	8	33.33%	24		
3	22	48.89%	23	51.11%	45		
4	19	65.52%	10	34.48%	29		
吸烟史						1.17	0.28
无	52	59.09%	36	40.91%	88		
有	6	42.86%	8	57.14%	14		
高血压病史							
无	51	62.96%	30	37.04%	81	5.97	0.02
有	7	33.33%	14	66.67%	21		
年龄/岁						0.96	0.00
<60	24	57.14%	18	42.86%	42		
≥60	34	56.67%	26	43.33%	60		
BMI/kg·m^{-2}						0.05	0.82
<25	50	57.47%	37	42.53%	87		
≥25	8	53.33%	7	46.67%	15		
静脉血糖/μmol·L^{-1}						4.11	0.04
<5.0	38	65.52%	20	34.48%	58		
≥5.0	20	45.45%	24	54.55%	44		
糖化血红蛋白(%)						14.03	<0.001
<6.1	48	69.57%	21	30.43%	69		
≥6.1	10	30.30%	23	69.70%	33		
泼尼松剂量[a]/mg		500(500,500)		500(500,500)		−1.16	0.25
白细胞[a]/×10^9·L^{-1}		6.42(4.96,8.12)		5.65(4.37,7.93)		−1.36	0.17
甘油三酯[a]/mmol·L^{-1}		1.24 (0.90,1.58)		1.44(1.14,2.21)		−2.53	0.01
胆固醇[a]/mmol·L^{-1}		4.16(3.61,5.05)		4.56(3.64,5.41)		−0.98	0.33
肌酐清除率[a]/mL·min^{-1}		88.67(75.78,113.93)		88.41(70.00,104.88)		−0.39	0.70

a:数据以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示

表 4 GIDM 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	偏回归系数	标准误	*Wald*	*P* 值	*OR* 值	95% *CI*
静脉血糖≥5.0 mmol/L	1.080	0.525	4.23	0.04	2.946	1.053~8.243
糖化血红蛋白≥6.1%	1.334	0.513	6.76	0.01	3.795	1.389~10.37
年龄≥60 岁	1.119	0.542	4.27	0.04	2.326	1.315~6.944
高血压病史	1.537	0.621	6.12	0.01	4.653	1.376~15.727
高甘油三酯血症	1.117	0.386	8.36	<0.01	3.056	1.433~6.518

以年龄≥60 岁、性别、糖化血红蛋白≥6.1%、空腹血糖≥5.0 mmol/L、高甘油三酯血症、高血压病史为自变量,以是否发生 GIDM 为因变量进行多因素非条件 Logistic 回归分析。多因素分析结果显示:糖化血红蛋白≥6.1%、空腹血糖≥5 mmol/L、高甘油三酯血症、年龄≥60 岁、高血压病史这 5 个因素为淋巴瘤 CHOP 样方案化疗期间产生 GIDM 的独立危险因素。见表 4。

3 讨论

糖皮质激素广泛应用于淋巴瘤和各种炎症性疾病的治疗,以泼尼松为基础用药的 CHOP 样化疗方案则广泛应用于 NHL 的治疗。GIDM 是使用糖皮质激素后最常出现的并发症,既往研究发现 GIDM 的发生率受糖皮质激素的剂量、用药时间以及原发疾病不同和研究样本量等因素的影响而结果不一[8-9]。本研究中 GIDM 发生率为 43.1%,发病率较高可能与 CHOP 样方案中泼尼松剂量较高、淋巴瘤患者发病年龄较大、基础疾病较多有关。糖皮质激素是体内重要的胰岛素拮抗激素,GIDM 产生的主要机制是使用糖皮质激素后机体对胰岛素的敏感性降低[10]。本研究中 27 例(61.36%)患者在 CHOP 样方案化疗第 1 疗程即诊断 GIDM,在淋巴瘤 CHOP 样方案化疗期间需尽早监测血糖。

本研究发现 GIDM 主要表现为餐后血糖升高为主,44 例 GIDM 患者均存在餐后血糖升高(>11.1 mmol/L),且患者午餐及晚餐后血糖升高较早餐后明显,而空腹血糖升高(>7 mmol/L)仅 26 例(61.36%)。泼尼松是中效糖皮质激素(持续 12~16 h),作用 4~6 h 后达血药浓度峰值[11]。达峰时间与午餐后 2 h 重合,因此午餐后血糖升高最为明显。对于使用糖皮质激素治疗的患者,不仅需要监测空腹血糖,更应加强对餐后血糖的监测 。本研究还发现 GIDM 患者在化疗期间有 2 例(4.55%)出现晨起低血糖现象,8 例(18.18%)出现无症状低血糖。低血糖的发生不利于血糖的管控,从而影响化疗疗效,需加强 GIDM 患者晨起空腹血糖及低血糖的监测。

有 meta 分析表明 DM 与 NHL 风险增加中度有关[12-13],DM 和 NHL 之间的关联在亚洲人群中更为显著[14-15]。糖尿病患者存在高胰岛素血症、高血糖、炎性细胞因子过度分泌、胰岛素样生长因子(IGF)分泌过多、IGF-1 受体上调等[16],并且还与免疫抑制、慢性炎症以及 B 细胞和 T 细胞功能障碍有关[17-18],这些现象都可能促进淋巴增殖性疾病的发生发展。糖尿病可能既是非霍奇金淋巴瘤发生的独立危险因素,也是非霍奇金淋巴瘤相关死亡风险的加速因素[19]。

本研究发现 CHOP 样方案化疗效果与 GIDM 发病相关,GIDM 组患者 CR 率 20.45%,非 GIDM 组患者 CR 率 41.38%,化疗结束后未能逆转的 GIDM 患者 CR 率仅 10.0%,提示发生 GIDM 患者化疗效果欠佳。分析整个化疗期间 GIDM 患者血糖控制情况,发现即使这些患者采取了积极干预血糖的治疗措施,但其整体的血糖水平以及血糖波动幅度仍然比非 GIDM 患者高得多,这可能与 NHL 患者化疗后 CR 率低有关。对 NHL 来说,DM 或者高血糖是一个较差的预后因素[20]。急性高血糖通过改变中性粒细胞的趋化性、吞噬功能和微生物活性来损害宿主细胞的防御功能,最终导致中性粒细胞活性降低,氧化应激、感染等风险增加,对 NHL 的化疗效果及预后产生不利影响[21]。也有研究指出,高血糖可致患 DLBCL 的风险增加,并加快肿瘤的生长[22]。肿瘤患者合并 DM 往往更容易导致复发和死亡,特别是老年患者,控制好血糖则可使患者长期生存获益[23]。

本研究通过多因素分析发现年龄≥60 岁、空腹血糖≥5.0 mmol/L、糖化血红蛋白≥6.1%、合并高甘油三酯血症及高血压病史这 5 个因素为非霍奇金淋巴瘤 CHOP 样方案化疗期间产生 GIDM 的独立危险因素。另外,本研究还发现性别,尤其是女性与 GIDM 的发病可能有相关性。

既往研究发现 BMI 与胰岛素抵抗相关的 2 型糖尿病发生发展有关[24],而本研究并未发现 BMI 为 GIDM 危险因素,与既往相关研究结果不一致。分析原因考虑为入组患者中 BMI 大于 25 kg/m^2 的患者数

较少,可能引起结果部分偏差。另外,BMI 较高的肥胖人群,由于存在严重的胰岛素抵抗,可能在入组前即已经合并严重糖代谢紊乱甚至合并糖尿病,因此在入组时因不符合入选标准而被大量排除在本研究之外。另一方面,在本研究大部分人群为非肥胖患者的前提下,仍然发现大剂量使用糖皮质激素后发生 GIDM 的风险较高,缺少肥胖本身的胰岛素抵抗对使用激素后增加的胰岛素抵抗的干扰,更能充分地展现出使用大剂量激素后对糖代谢及胰岛素敏感性影响的真实状态。然而,未对入选患者使用大剂量激素后的胰岛功能和胰岛素敏感性相关指标进行监测,是本研究的不足之处,希望以后能在更大样本量的研究中深入探讨使用大剂量激素后胰岛功能的变化情况,以及补充更多高 BMI 患者的相关数据。

本研究 GIDM 患者中有 34 例(77.27%)在所有化疗周期结束后血糖恢复正常,仅 10 例需持续降糖药物治疗,提示淋巴瘤 CHOP 样方案化疗所致 GIDM 多可逆转。短期服用较高剂量泼尼松仅抑制胰岛 β 细胞功能,而长期泼尼松暴露不仅抑制胰岛 β 细胞功能还导致其他功能障碍[25]。本研究中大部分患者在结束化疗后 GIDM 逆转,与本研究中使用大剂量糖皮质激素时间较短,且未引起其他功能障碍有关。进一步分析,还发现未能逆转的患者与年龄较大、血压较高、合并脂代谢紊乱(胰岛素抵抗较重)、化疗期间强化降糖效果差以及单程化疗中使用激素时间延长等因素相关。

本研究还存在样本量偏小、非多中心研究、肥胖人群纳入较少等局限性,研究结果可能存在部分偏差,研究结论更适用于非肥胖 NHL 人群。以后还需要对更大样本量、涵盖更广泛人群的资料进行收集和分析,从而更深入评价 NHL 患者 CHOP 样方案化疗后继发 GIDM 的高危因素。

总之,使用 CHOP 样方案化疗后 NHL 患者继发 GIDM 的发生率较高,高血糖状态影响化疗效果,并发症及不良结局增加。因此,尽早识别有 GIDM 发生高风险的患者有重要的临床意义。

参考文献:

[1] ANSELL S M. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(8): 1152-1163. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.04.025.

[2] SUH S, PARK M K. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2017, 32(2): 180-189. DOI: 10.3803/EnM.2017.32.2.180.

[3] 华优, 王敏, 高亚丽, 等. 糖皮质激素诱发类固醇糖尿病 38 例临床分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(4): 269-273.
HUA Y, WANG M, GAO Y L, *et al*. Clinical analysis of 38 cases of steroid-induced diabetes mellitus due to glucocorticoid treatment[J]. Chin J Dermatol, 2018, 51(4): 269-273.

[4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
Chinese Diabetes Branch Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.

[5] American Diabetes Association. 2. classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl 1): S13-S27. DOI: 10.2337/dc18-S002.

[6] YANG X B, LIN X, LU T, *et al*. Fasting plasma glucose levels predict steroid-induced abnormal glucose metabolism in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a prospective cohort study[J]. Am J Nephrol, 2015, 41(2): 107-115. DOI: 10.1159/000377642.

[7] LEE S Y, KURITA N, YOKOYAMA Y, *et al*. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2014, 22(5): 1385-1390. DOI: 10.1007/s00520-013-2097-8.

[8] SUGIYAMA T, SUGIMOTO T, SUZUKI S, *et al*. Current smoking is an independent risk factor for new-onset diabetes mellitus during highdose glucocorticoid treatment[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2015, 53(8): 616-620. DOI: 10.5414/CP202136.

[9] SCHULTZ H, ENGELHOLM S A, HARDER E, *et al*. Glucocorticoid-induced diabetes in patients with metastatic spinal cord compression[J]. Endocr Connect, 2018, 7(5): 719-726. DOI: 10.1530/EC-18-0088.

[10] ABDELMALAK B B, YOU J, KURZ A, *et al*. The effects of dexamethasone, light anesthesia, and tight glucose control on postoperative fatigue and quality of life after major noncardiac surgery: a randomized trial[J]. J Clin Anesth, 2019, 55: 83-91. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.12.038.

[11] WALLACE M D, METZGER N L. Optimizing the treatment of steroid-induced hyperglycemia[J]. Ann Pharmacother, 2018, 52(1): 86-90. DOI: 10.1177/1060028017728297.

[12] CASTILLO J J, MULL N, REAGAN J L, *et al*. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of

observational studies[J]. Blood, 2012, 119(21): 4845-4850. DOI:10.1182/blood-2011-06-362830.

[13] XU J, WANG T T. Association of diabetes mellitus with non-Hodgkin lymphoma risk: a meta-analysis of cohort studies[J]. Hematology, 2019, 24(1): 527-532. DOI:10.1080/16078454.2019.1636485.

[14] WANG Y, LIU X, YAN P, *et al*. Association between type 1 and type 2 diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of cohort studies[J]. Diabetes Metab, 2020, 46(1): 8-19. DOI:10.1016/j.diabet.2019.04.006.

[15] YANG W S, LI H L, XU H L, *et al*. Type 2 diabetes and the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a report from two population-based cohort studies in China[J]. Eur J Cancer Prev, 2016, 25(2): 149-154. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000150.

[16] HUA F, YU J J, HU Z W. Diabetes and cancer, common threads and missing links[J]. Cancer Lett, 2016, 374(1): 54-61. DOI:10.1016/j.canlet.2016.02.006.

[17] ATREJA A, KALRA S. Infections in diabetes[J]. J Pak Med Assoc, 2015, 65(9): 1028-1030.

[18] HANDWERGER B S, FERNANDES G, BROWN D M. Immune and autoimmune aspects of diabetes mellitus[J]. Hum Pathol, 1980, 11(4): 338-352. DOI: 10.1016/s0046-8177(80)80030-x.

[19] LIN S Y, HSIEH M S, CHEN L S, *et al*. Diabetes mellitus associated with the occurrence and prognosis of non-Hodgkin's lymphoma[J]. Eur J Cancer Prev, 2007, 16(5): 471-478. DOI: 10.1097/01.cej.0000236253.93984.8f.

[20] DEBATA A, YOSHIDA K, UJIFUKU K, *et al*. Hyperglycemia is associated with poor survival in primary central nervous system lymphoma patients[J]. Tumori, 2017, 103(3): 272-278. DOI:10.5301/tj.5000590.

[21] LAMAR Z S, DOTHARD A, KENNEDY L, *et al*. Hyperglycemia during first-line R-CHOP or dose adjusted R-EPOCH chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma is prevalent and associated with chemotherapy alteration-a retrospective study[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(8): 1871-1877. DOI:10.1080/10428194.2017.1410889.

[22] 章敬成, 刘繁荣, 胡慧仙, 等. 趋化因子 CCL5 与糖尿病相关的弥漫大 B 细胞淋巴瘤关系的实验研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(5): 1325-1330. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.05.019.
ZHANG J C, LIU F R, HU H X, *et al*. Relationship between chemotactic factor CCL5 and diabet-associated diffuse large B cell lymphoma[J]. J Exp Hematol, 2015, 23(5): 1325-1330. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2015.05.019.

[23] TSENG C H. Metformin is associated with a lower risk of non-Hodgkin lymphoma in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2019, 45(5): 458-464. DOI:10.1016/j.diabet.2019.05.002.

[24] OH T J, MOON J H, CHOI S H, *et al*. Body-weight fluctuation and incident diabetes mellitus, cardiovascular disease, and mortality: a 16-year prospective cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(3): 639-646. DOI: 10.1210/jc.2018-01239.

[25] SCARONI C, ZILIO M, FOTI M, *et al*. Glucose metabolism abnormalities in cushing syndrome: from molecular basis to clinical management[J]. Endocr Rev, 2017, 38(3): 189-219. DOI:10.1210/er.2016-1105.

(**收稿**:2020-04-08;**修回**:2020-06-05)

(编辑 汪勤俭)