

前列腺癌去势疗法与糖尿病相关性的 Meta 分析

喻俊峰¹, 陈文举¹, 范攀越¹, 苏智刚²

1. 中国人民解放军第150中心医院, 河南 洛阳 471031

2. 天士力控股集团, 天津 300410

摘要:目的 探讨去势疗法是否会增加前列腺癌(PCa)患者罹患糖尿病的风险。方法 系统检索 Medline、Embase、Cochrane Library Central 关于去势疗法(ADT)应用于 PCa 并报道该治疗与糖尿病相关性的临床试验研究, 对文献进行数据提取及 Meta 分析。结果 共8项临床研究, 涉及65 695名应用ADT及91 893名未应用去势疗法(non-ADT)的PCa患者纳入分析。应用ADT的患者其糖尿病的发病率较non-ADT者高出39%[RR=1.39, 95%CI (1.27~1.53), $P<0.01$]; 亚组分析发现, 不同的ADT对糖尿病发病率亦有不同的相关性, 促雄性激素释放激素抑制剂能明显增加PCa患者罹患糖尿病的风险[RR=1.45, 95%CI (1.36~1.54), $P<0.01$]; 促雄性激素释放激素抑制剂联合口服抗雄性激素药物[RR=1.40, 95%CI (1.01~1.93), $P<0.01$], 以及睾丸切除术也可明显增加糖尿病患病风险[RR=1.34, 95%CI (1.20~1.50), $P<0.01$], 而单纯服用抗雄性激素的药物则与糖尿病无明显相关性[RR=1.33, 95%CI (0.75~2.36), $P=0.33$]。结论 ADT可明显增加PCa罹患糖尿病的风险, 提示临床应用该疗法需考虑采取相应的预防措施。

关键词: 去势疗法; 非去势疗法; 前列腺癌; 糖尿病; Meta 分析

中图分类号: R454 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)11-1652-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.026

Meta-analysis of androgen deprivation therapy for prostate cancer related with diabetes

YU Jun-feng¹, CHEN Wen-ju¹, FAN Pan-yue¹, SU Zhi-gang²

1. The 150th Central Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Luoyang 471031, China

2. Tianjin TASLY Pharmaceutical, Tianjin 300410, China

Abstracts: Objective To examine whether androgen deprivation therapy (ADT) is associated with increased risk of diabetes in men with prostate cancer (PCa). **Methods** The study data were systematically searched from Medline, Embase, and Cochrane Library Central Register. Studies comparing ADT vs control aimed at treating PCa, reporting diabetes as outcome were included. **Results** Eight studies met inclusion criteria with a total of 65 695 ADT users and 91 893 non-ADT users investigating the relationship between ADT and diabetes. The incidence of diabetes was 39% higher in ADT groups, and significant association was observed in overall analysis [RR = 1.39, 95%CI(1.27–1.53), $P < 0.01$]. In subgroup-analyses stratified by ADT types, diabetes was found to be significantly associated with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) alone [RR = 1.45, 95%CI(1.36–1.54), $P < 0.01$], GnRH plus oral anti-androgen (AA) [RR = 1.40, 95%CI(1.01–1.93), $P < 0.01$] and Orchiectomy [RR = 1.34, 95%CI(1.20–1.50), $P < 0.01$], but not with AA alone [RR = 1.33, 95%CI(0.75–2.36), $P = 0.33$]. **Conclusions** ADT, especially GnRH alone, GnRH plus AA and orchiectomy can increase the incidence of diabetes in patients with PCa.

Key words: androgen deprivation therapy; non- androgen deprivation therapy; prostate cancer; diabetes; Meta-analysis

前列腺癌(Prostate cancer, PCa)是男性最常见的恶性肿瘤之一, 该病在世界范围内位居男性恶性肿瘤的第二位^[1]。早期的研究已证实, 前列腺癌细胞的增殖依赖于雄性激素^[2], 所以抗雄性激素治

疗(Androgen deprivation therapy, ADT), 即去势疗法在治疗PCa中扮演着重要的角色, 目前临床上疗(Androgen deprivation therapy, ADT), 即去势疗法在治疗PCa中扮演着重要的角色, 目前临床上

收稿日期: 2017-05-06

作者简介: 喻俊峰, 研究方向为药事管理与临床药学。Tel: (0379)64169467 E-mail: junfengqian@126.com

普遍通过药物或睾丸切除术阻断雄激素来治疗PCa^[3-4]。

然而, ADT 可导致血清睾酮浓度快速降低, 而较低的血清睾酮浓度可促使胰岛素抵抗, 进而诱发2型糖尿病的发生^[5-6]。国外1项大样本的队列研究^[7]亦证实, 与未接受过去势治疗的患者相比, ADT 可促进2型糖尿病的发病。但是, 国外另有一些小样本的前瞻性观察性试验^[8-9]表明, 与未接受去势疗法(non-ADT)的患者相比, 接受ADT患者的空腹血糖变化并无统计学意义。可见, 当前尚无循证医学的证据来证实ADT与糖尿病相关, 开展ADT与糖尿病相关性的Meta分析势在必行。由于国内报道ADT与糖尿病相关性的文献较少, 基于以上原因, 本研究以外文数据库为文献来源, 开展了前列腺癌去势治疗与糖尿病相关性的国外文献Meta分析, 以明确ADT是否与糖尿病相关, 为临床上治疗该病提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略及数据搜集

两名研究者系统检索 MedLine、Embase 以及 Cochrane Library 数据库, 检索时间及语言种类不限。所用检索词为前列腺癌(prostate carcinoma/cancer/tumor) AND 去势治疗(androgen deprivation/androgen suppression/endocrine treatment/ADT) AND 糖尿病/代谢综合征(diabetes/hyperglycemia/metabolic syndrome/DM); 为避免发表偏倚, 尽可能寻找符合纳入标准的文献, 并手工检索相关研究的综述和参考书目。检索更新日期为2017年2月15日。

两名研究者独立对符合纳入标准及有价值的文献进行数据提取, 提取信息包括: 文献发表年份、研究中心、实验类型、研究患者的样本量、患者的平均或中位年龄、中位或平均随访时间、治疗组与观察组(或对照组)的干预措施、去势治疗的类别、疗程、结局指标(如糖尿病的定义)、HR 值或 RR 值以及 95% 置信区间(95%CI) 若文献未直接给出以上数据, 提取能够计算出以上数据的有价值的信息。对于两名研究者有分歧的数据需要再次核实, 直到两者达到共识或寻求第三位研究人员的鉴别。

1.2 纳入标准

(1) 纳入文献研究必须为临床随机对照试验, 或队列研究, 或病例对照试验; (2) 纳入研究的患者必须确诊为原发性前列腺癌; (3) 治疗组干预措

施为去势治疗, 或去势治疗联合其他治疗; (4) 对照组干预措施必须为非去势治疗; (5) 所纳入文章必须报道含有 95%CI 的相对危险数值, 或者能够计算出以上数值的相关信息。

1.3 排除标准

(1) 基础研究以及动物实验; (2) 患者自身前后对照试验的临床研究, 或者病例报告, 或者临床验案; (3) 来源于同一个研究中心样本, 具有重复病例的临床报道, 剔除样本量较少的研究。

1.4 纳入文献质量评价

按照纳入文献的研究类型, 分别进行文献质量评价: 临床随机对照试验研究文献质量评价采用 Jadad 评分^[10], 队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 评分^[11], 横断面研究采用美国医疗保健研究与质量局(Agency for Healthcare Research and Quality assessment, AHRQ) 评分^[12]。并根据 Phillips' Classifications^[13]对文献证据等级进行评价。以上工作均由两位研究者独立进行, 最后两人讨论达成一致共识后形成正式的文献信息提取表。

1.5 亚组分析及统计方法

由于 ADT 包含不同的干预措施, 如促雄性激素释放激素抑制剂(gonadotropin releasing hormone, GnRH)、睾丸摘除术(orchietomy)、抗雄性激素的口服药物(antiandrogen, AA)等。为明确各种干预措施对结局指标的影响, 并减少偏倚, 本研究进行了针对不同干预措施的亚组分析。

1.6 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 统计软件及 STATA 11.0 软件进行分析。对计数资料结局数据, 采用风险比率(HR)值或相对危险度(RR)值等指标; 分析结果以 95%CI 形式表示。异质性检验采用 Cochrane's Q 统计方法^[14], 并用 I^2 来评价异质性的程度, I^2 值越小, 其异质性就越小^[15]。为增大结果的可信区间, 本研究均用随机效应模型(random effects model) 进行分析。其中, 发表偏倚应用 Egger's 检验及 Begger's 检验进行检测。

2 结果

2.1 检索结果及纳入文献质量分析

初步检索出文献 462 篇, 剔除不同数据库重复发表的文献 181 篇, 剩余文献经由题目及摘要阅读, 剔除明显不符合纳入标准的文献 254 篇, 通过全文阅读及质量评价, 最终纳入 8 篇研究^[7, 16-22], 均为

英文文献, 包括4项队列研究, 以及4项横断面研究。纳入的队列研究AOS评分均在7分以上, 证据等级均为2a; 而纳入的横断面研究AHRQ评分均在6分以上, 证据等级均为3a。纳入研究的基本特征及详细数据提取结果见表1。

2.2 Meta 分析结果

共有8项研究^[7, 16-22]涉及到157 588个样本纳入了本项Meta分析。其中, 接受去势治疗的65 695位患者中有7 136位患者罹患了糖尿病, 约占总人群的10.9%; 而在未接受去势治疗的91 893位PCa患者中, 有6 987位罹患了糖尿病, 约占总人群的7.6%。应用去势治疗的患者其糖尿病的发病率较未

应用去势治疗者高出39%, 且合并效应有统计学意义[RR=1.39, 95%CI (1.27~1.53), $P<0.01$]。表明, 去势疗法可明显增加前列腺癌患者罹患糖尿病的风险, 见图1。

由于去势疗法具有多种不同的干预措施, 有1项研究^[20]报道使用了口服抗雄性激素药物(AA), 两项研究^[16, 20]报道应用了促雄性激素释放激素抑制剂(GnRH), 1项研究^[20]明确应用了促雄性激素释放激素抑制剂联合口服抗雄性激素治疗前列腺癌(GnRH+AA), 两项研究^[16, 20]明确报道应用了睾丸切除术。为此, 本研究开展了针对去势疗法不同干预类型的亚组分析, 结果发现, 与非去势疗法

表1 纳入文献基本特征及数据提取

Table 1 Basic information of included studies and data extraction

第一作者、发表 时间	糖尿病定义	样本量/例		平均年龄/ 岁	干预措施		RR 值（95%CI）	
		对照	试验		对照	试验		
Lage 等, 2007 ^[21]	ICD-9 code 250.XX	7 250	1 231	64.48±9.63	非去势疗法	ADT	1.36(1.07, 1.74)	
Keating 等, 2006 ^[16]	ICD-9 codes 250.XX	41 575	26 570	74.2±5.8	空白对照	GnRH	1.44(1.34, 1.55)	
			5 050			睾丸切除术	1.34(1.20, 1.50)	
Alibhai 等, 2009 ^[7]	ICD-9-CM codes 250	19 079	19 079	75±6.3	非去势疗法	ADT	1.24(1.15, 1.35)	
Keating 等, 2010 ^[20]	ICD-9 codes 250.XX	23 823	13 065	66.9±8.6	空白对照	GnRH	1.48(1.31, 1.67)	
						1 230	AA	1.33(0.75, 2.36)
						1 829	GnRH+AA	1.40(1.01, 1.93)
						268	睾丸切除术	1.36(0.79, 2.31)
Cleffi 等, 2011 ^[19]	血糖≥110 mg/dL	25	54	73.28±7.71	非去势疗法	ADT	2.16(0.68, 6.85)	
Basaria 等, 2006 ^[17]	血糖≥126 mg/dL	17	18	70.2±1.8	非去势疗法	ADT	3.78(0.93, 15.33)	
Braga-Basaria 等, 2006 ^[18]	血糖≥110 mg/dL	18	17	69.9±7.8	非去势疗法	GnRH	3.90(1.32, 11.51)	
			3			睾丸切除术		
Morote 等, 2014 ^[22]	血糖≥110 mg/dL	53	106	72±11	非去势疗法	GnRH	1.80(0.90, 3.59)	

□第一作者、发表时间	随访时 间/年	发生糖尿病/例		研究数据库(研究时间段)	研究类型, 证据 等级	AOS/AHRQ 评分
		ADT	Non-ADT			
Lage 等, 2007 ^[21]	1.5	110	507	i3 magnifi 实验室处方数据 库 (2000-2005)	队列研究, 2a	7
Keating 等, 2006 ^[16]	4.55	4 069	3 954	SEER (1992-1999)	队列研究, 2a	8
Alibhai 等, 2009 ^[7]	6.47	1 392	1 181	ICES (1995-2005)	队列研究, 2a	9
Keating 等, 2010 ^[20]	2.6	1 508	1 307	退伍军人医疗管理数据库 (2001-2004)	队列研究, 2a	7
Cleffi 等, 2011 ^[19]	未描述	14	3	未描述	横断面研究, 3a	8
Basaria 等, 2006 ^[17]	未描述	8	2	未描述	横断面研究, 3a	6
Braga-Basari 等, 2006 ^[18]	未描述	13	3	未描述	横断面研究, 3a	8
Morote 等, 2014 ^[22]	未描述	22	30	未描述	横断面研究, 3a	6

SEER: 流行病监督及最终结果; ICES: 临床评估科学协会

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results; ICES: Institute for Clinical Evaluative Sciences

相比,单独应用 GnRH、GnRH 联合 AA、以及单独应用睾丸切除术能明显增加 PCa 患者罹患糖尿病的风险。且合并效应均有统计学意义: GnRH 联合 AA[RR=1.40, 95%CI (1.01~1.93), $P=0.04$]; GnRH[RR=1.45, 95%CI (1.36~1.54), $P<0.001$]; 睾丸切除术[RR=1.34, 95%CI (1.20~1.50), $P<0.001$]。而非去势疗法相比,单独应用口服抗雄性激素药物治疗并未明显增加 PCa 患者罹患糖尿病的风险[RR=1.33, 95%CI (0.75~2.36), $P=0.33$], 见图 2。

2.3 敏感性分析及发表偏倚检测

由于本课题组纳入的文献研究类型为队列研

究及病例对照试验,考虑病例对照试验研究的证据等级偏低,可能会对合并效应结果产生一定的影响。去掉以上 4 个横断面研究类型的文献,做一敏感性分析,发现敏感性分析合并效应结果与整体结果未见明显差异,即 ADT 可明显增加 PCa 患者罹患糖尿病的风险,合并效应量为[RR=1.37, 95%CI (1.26~1.47), $P<0.001$], 见图 3。

本课题组用倒漏斗图对总体 Meta 分析及各亚组 Meta 分析进行了发表偏倚的检验,漏斗图均左右对称,结果未见明显发表偏倚。并且,应用 Egger's 检验及 Begger's 检验,亦未发现明显的发表偏倚,说明结果比较可靠。见表 2。

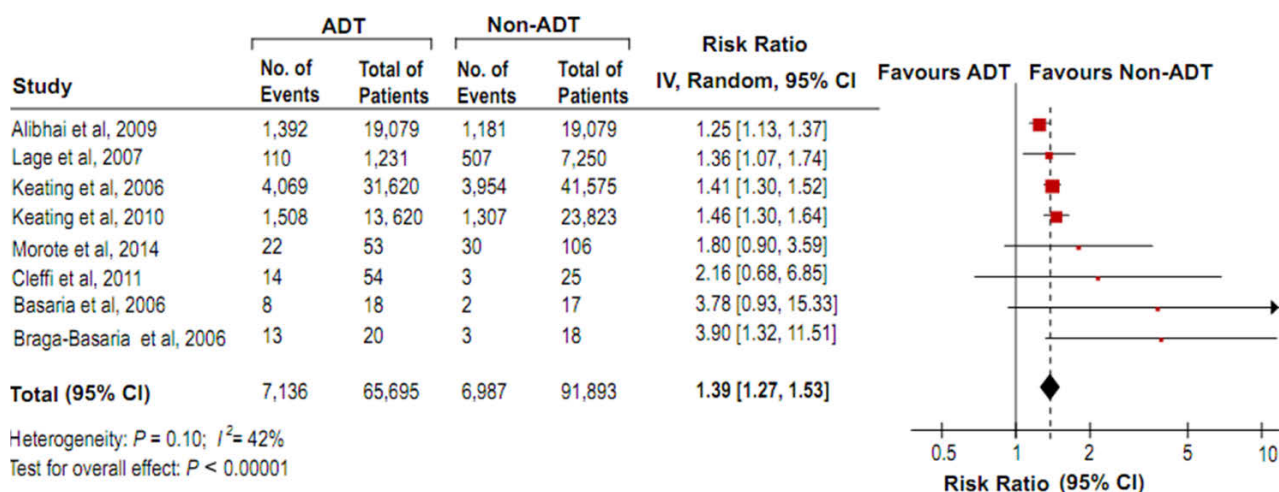


图 1 去势疗法对 PCa 患者糖尿病发病率的的影响

Fig. 1 effect on incidence rate of diabetes in patients with PCa by ADT

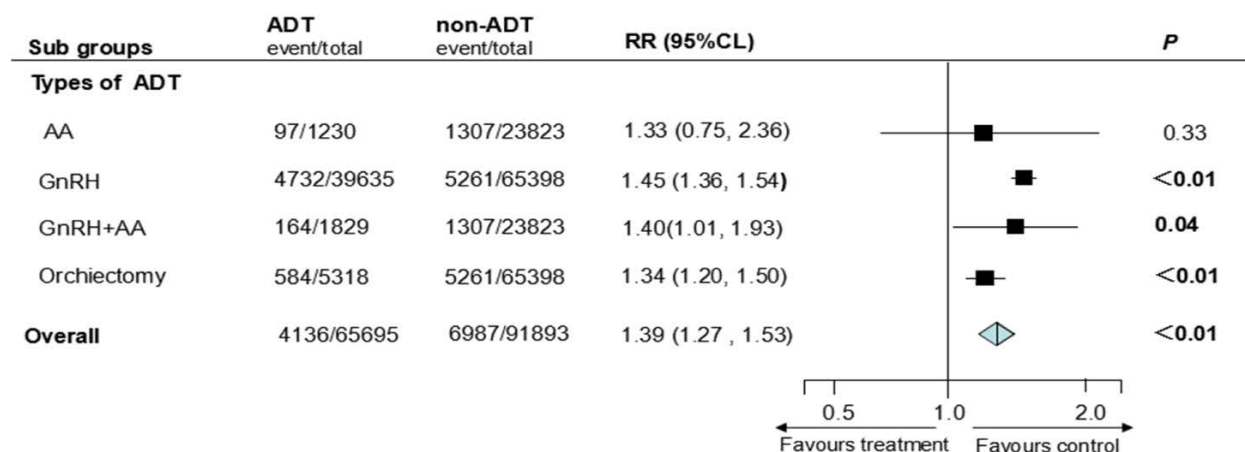


图 2 去势疗法不同干预措施的亚组分析结果

Fig. 2 Sub-analysis result of ADT in different interventions

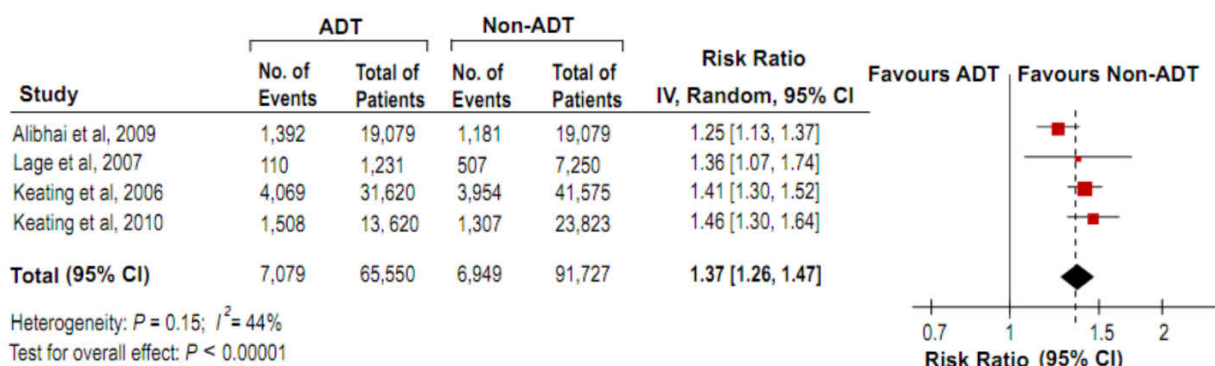


图3 敏感性分析结果

Fig. 3 Result of sensitivity analysis

表2 发表偏倚的 Egger's 及 Begger's 检验结果

Table 2 Result of Egger's and Begger's test of publication bias

检测项目	文献量/篇	样本量/例		异质性检测		RR 值(95%CI)	Begg's 检测(P)	Egger's 检测(P)
		试验	对照	P	I ² (%)			
ADT vs Non-ADT	8	65 695	91 893	<0.01	42	1.39 (1.27-1.53)	0.806	0.261
AA vs Non-ADT	1	1 230	23 823	0.33	/	1.33 (0.75-2.36)	1.000	0.653
GnRH vs Non-ADT	2	39 635	65 398	<0.01	0	1.45 (1.36-1.54)	1.000	0.125
GnRH + AA vs Non-ADT	1	1 829	23 823	0.04	/	1.40 (1.01-1.93)	0.296	0.501
Orchiectomy vs Non-ADT	2	5 318	65 398	<0.01	0	1.34 (1.20-1.50)	0.734	0.456

3 讨论

3.1 去势治疗与糖尿病的关系

早在 1972 年, Huggins 和 Hodges 便已证实前列腺癌是雄性激素依赖的恶性肿瘤^[2], 一直以来, 去势疗法是前列腺癌的主要治疗手段。根据美国癌症综合网络指南, 去势疗法的目标是将血清睾酮素水平降到 50 ng/dL 以下^[23]。然而, 大量的实验研究已经证实了过低的血清睾酮素与肥胖、高血压、高凝血状态及代谢综合征密切相关。而肥胖、代谢综合征可明显促进糖尿病的发生^[24-26]。同时, 低睾酮血症亦可直接降低胰岛素的敏感性, 进而引起胰岛素抵抗, 最终诱发糖尿病^[27]。综合以上研究结果, 可见去势疗法很可能是诱导糖尿病发病的危险因素之一。

本研究亚组分析结果显示, GnRH、GnRH 联合 AA 以及睾丸切除术能显著增加 PCa 患者罹患糖尿病的风险, 而单独 AA 增加糖尿病的风险与非去势疗法相比无明显差异。然而, 国际上并不推荐单纯使用 AA 来治疗前列腺癌^[28], 因此 GnRH 则更多

的作为去势疗法广泛应用于 PCa 患者。有研究表明, GnRH 可直接引起性腺机能减退, 而这一减退的性腺机能是诱发代谢综合征的关键因素之一^[29]。不难看出, 作为去势疗法的主要治疗措施, GnRH 可通过诱发代谢综合征, 进而增加 PCa 患者罹患糖尿病的风险。近年来的研究也发现中药里的有效成分可以诱导人前列腺癌细胞凋亡^[30], 值得新药研发人员关注。

3.2 本研究的局限性

本项 Meta 分析虽然进行了严谨的设计, 但是也存在一定的局限性。首先, 纳入的文献研究类型为回顾性队列研究及病例对照试验研究, 文献证据级别不高, 可能会削弱系统评价的可信度。然而, 临床随机对照试验研究的重点通常在于某种药物的疗效, 多缺乏不良反应报告。对于药物不良反应的研究, 更恰当的研究类型应该是大样本、随访时间长、试验设计质量高的观察性临床试验研究^[31]。因此, 本研究以药品的安全性为出发点, 对观察性研究进行分析具有一定的可行性。其次, 符合本系

统评价纳入标准的文献数量不多,尤其是亚组分析方面,对于不同类型的去势疗法缺乏足够的文献报道。再次,纳入的研究中患者的基线水平(如年龄、病程、前列腺癌分期、并存病情况等)差异较大,这些差异亦可能对结局指标有一定的影响。本系统评价纳入的队列研究实验结果均为相对危险度(HRs),且已对患者的基线进行了矫正,所以本研究剔除了横断面研究试验后,队列研究的敏感性分析所得的结果是比较可信的。最后,为保证试验结局的一致性,本系统评价仅纳入了结局指标为二分类变量的文献,对于涉及连续变量结局指标(如血糖水平、血清胰岛素含量)的文献未予纳入和分析。但本 Meta 分析的结果与多篇涉及连续变量的结局指标的观察性试验^[32-33]的结果是一致的,所以由此带来的选择性偏倚很可能对本系统评价不会产生太大的影响。

3.3 对临床的指导意义和对今后临床研究的建议

本系统评价研究结果证实,去势疗法可明显增加 PCa 患者罹患糖尿病的风险,为临床提供了较高级别的证据。这一结果提示从事相关领域工作的医务人员需要知晓去势疗法这一不良事件发生的可能,在给予患者去势疗法的同时,有针对性地采取一些防止糖尿病发生的预防措施,减少去势疗法不良事件的发生。

通过系统评价,本课题组发现一些存在的问题:鉴于去势疗法不良事件的国内研究数量较少,今后针对该问题应在国内开展相应的观察性临床试验,并选择一种统一的结局指标标准进行报告;同时,关于去势疗法不同的干预措施,国际上有待于更多相关观察性试验研究的开展与经验总结。

综上所述,本研究共纳入 8 篇观察性试验研究,涉及 65 695 名应用 ADT 及 91 893 名非 ADT 的 PCa 患者。研究结果提示,应用去势疗法的患者其糖尿病的发病率较未应用去势治疗者明显增高,其中, GnRH 能明显增加 PCa 患者罹患糖尿病的风险, GnRH 联合口服抗雄性激素药物以及睾丸切除术也可明显增加糖尿病患病风险,而单纯服用抗雄性激素的药物则与糖尿病无明显相关性。本研究结果提示临床应用该疗法需考虑采取相应的预防措施。但由于本次分析符合纳入排除标准的文献数量有限,且证据等级较低,得结果仅供参考,今后尚需进一步开展高质量、大样本的临床研究以验证该疗法与糖尿病的相关性。

参考文献

- [1] Grossmann M, Wittert G. Androgens, diabetes and prostate cancer [J]. *Endocr Relate Cancer*, 2012, 19: F47-62. doi: 10.1530/ERC-12-0067.
- [2] Charles Huggins M D, Clarence V, Hodges M D. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate [J]. *CA: Cancer J Clinic*, 1972, 22(4): 232-240.
- [3] 许松, 张征宇. 去势抵抗性前列腺癌治疗进展 [J]. *中华男科学杂志*, 2014, 12: 1136-1140.
- [4] Barry M J, Delorenzo M A, Walker-Corkery E S, et al. The rising prevalence of androgen deprivation among older American men since the advent of prostate-specific antigen testing: a population-based cohort study [J]. *BJU Int*, 2006, 98(5): 973-978.
- [5] Haffner S M, Valdez R A, Mykkanen L, et al. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men [J]. *Metab Clin Exp*, 1994, 43(5): 599-603.
- [6] Laaksonen D E, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1036-1041.
- [7] Alibhai S M, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *Journal of clinical oncology* [J]. *Off J Am Soc Clin Oncol*, 2009, 27(21): 3452-3458.
- [8] Dockery F, Bulpitt C J, Agarwal S, et al. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 104: 195-201.
- [9] Smith M R, Lee H, Nathan D M: Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(4): 1305-1308.
- [10] Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses [J]. *Lancet*, 1998, 352(9128): 609-613.
- [11] Wells G S B, Connell D J, Peterson V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses [EB/OL]. (2014-01-01)[2017-04-21]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [12] Smetana G W, Umscheid C A, Chang S, et al. Methods guide for authors of systematic reviews of medical tests: a collaboration between the Agency for Healthcare Research

- and Quality (AHRQ) and the Journal of General Internal Medicine [J]. *J Gen Int Med*, 2012, 27(Suppl 1): S1- S3.
- [13] Phillips B. GRADE: levels of evidence and grades of recommendation [J]. *Arch Dis Child*, 2004, 89(5): 489.
- [14] Handoll H H. Systematic reviews on rehabilitation interventions [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87(2): 875.
- [15] Higgins J P, Thompson S G, Deeks J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327: 557-560. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- [16] Keating N L, O'Malley A J, Smith M R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27): 4448-4456.
- [17] Basaria S, Muller D C, Carducci M A, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy [J]. *Cancer*, 2006, 106(3): 581-588.
- [18] Braga-Basaria M, Dobs A S, Muller D C, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3979-3983.
- [19] Cleffi S, Neto A S, Reis L O, et al. Androgen deprivation therapy and morbid obesity: do they share cardiovascular risk through metabolic syndrome [J]. *Actas Urol Esp*, 2011, 35(5): 259-265.
- [20] Keating N L, O'Malley A J, Freedland S J, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(1): 39-46.
- [21] Lage M J, Barber B L, Markus R A. Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer [J]. *Urology*, 2007, 70(6): 1104-1108.
- [22] Morote J, Ropero J, Planas J, et al. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer undergoing androgen suppression [J]. *Actas Urol Esp*, 2014, 38(5): 285-289.
- [23] Hedlund PO, Damber J E, Hagerman I, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5 [J]. *Scandin J Urol nephrol*, 2008, 42(3): 220-229.
- [24] Isidori A M, Giannetta E, Greco E A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63(3): 280-293.
- [25] Laughlin G A, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(1): 68-75.
- [26] Traish A M, Saad F, Feeley R J, et al. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease [J]. *J Androl*, 2009, 30(5): 477-494.
- [27] Vettor R, De Pergola G, Pagano C, et al. Gender differences in serum leptin in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity [J]. *Eur J Clin Invest*, 1997, 27(12): 1016-1024.
- [28] Keating N L, O'Malley A J, Freedland S J, et al. Does comorbidity influence the risk of myocardial infarction or diabetes during androgen-deprivation therapy for prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2013, 64: 159-166.
- [29] Conteduca V, Di Lorenzo G, Tartarone A, et al. The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer: an unresolved controversy [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 86(1): 42-51.
- [30] 陈大可. 白茅根中芦竹素激活多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶诱导人前列腺癌细胞凋亡 [J]. *中草药*, 2017, 48(6): 1183-1187.
- [31] Schulz K F, Grimes D A. *The Lancet handbook of essential concepts in clinical research* [M]. London: Publishing with Elsevier, 2006.
- [32] Mohamedali H Z, Breunis H, Timilshina N, et al. Changes in blood glucose and cholesterol levels due to androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer [J]. *Can Urol Assoc J*, 2011, 5(1): 28-32.
- [33] Bo J J, Zhang C, Zhang L H, et al. Androgen deprivation therapy through bilateral orchiectomy: increased metabolic risks [J]. *Asian J Androl*, 2011, 13(6): 833-837.