

从 4C 研究看中国糖尿病患者心血管和癌症结局

刘丹, 张梦灵, 吴绮楠

(重庆医科大学附属大足医院/重庆市大足区人民医院内分泌科, 重庆 402360)



【摘要】中国糖尿病患病率不断攀升,患者超 2.33 亿,然而,针对心血管疾病和癌症等糖尿病并发症的本土研究缺失。中国心血管代谢与恶性肿瘤队列研究[China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) Study](基线调查于 2011—2012 年开展,最新随访至 2024 年)首次系统揭示中国糖尿病患者多种糖尿病并发症结局规律,填补循证空白。本文综述了 4C 研究的背景、研究方法、研究结果、学术影响和争议,指出了未来的挑战和策略。

【关键词】4C 研究;糖尿病并发症;队列研究;中国人群

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

Cardiovascular and cancer outcomes in Chinese patients with diabetes based on the China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort Study

Liu Dan, Zhang Mengling, Wu Qinan

(Department of Endocrinology, The Affiliated Dazu's Hospital of Chongqing Medical University/
The People's Hospital of Dazu, Chongqing)

【Abstract】The prevalence rate of diabetes is constantly increasing in China, with a number of more than 233 million patients; however, there is still a lack of local research on the complications of diabetes such as cardiovascular diseases and cancer. China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) Study (with baseline investigation conducted in 2011–2012 and the most recent follow-up in 2024) systematically reveals the outcomes of various diabetic complications in Chinese patients for the first time, filling the gap for evidence-based practice. This article reviews the background, research methods, research findings, academic impact, and controversies

of the 4C Study and proposes future challenges and strategies.

【Key words】China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort Study; diabetic complications; Cohort study; Chinese population

作者简介:刘丹, Email: danliu1017@163.com,

研究方向:糖尿病及其并发症的防治。

通信作者:吴绮楠, 医学博士, 主任医师, 硕士生导师, 重庆医科大学附属大足医院(大足区人民医院)内分泌科主任, 科研科副科长, 重庆市临床重点专科负责人, 重庆市医学领军人才, 重庆市区县医学头雁人才, 国家卫健委流动人口服务中心卫生健康技术推广专家、重庆市科学传播专家团健康科普专家。中国抗癌协会肿瘤内分泌专委会副主任委员, 中国研究型医院学会糖尿病专委会委员, 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组委员, 重庆市中西医结合学会肿瘤内分泌专委会主任委员, 重庆市医药生物技术协会肿瘤内分泌专委会主任委员, 重庆市医师协会内分泌与代谢科医师分会副会长, 重庆市医师协会肿瘤科医师分会肿瘤内分泌学组组长, *World Journal of Diabetes* 编委等学术任职 30 余项, 主持参加国家中医药管理局中西医协同慢病管理研究项目、国家自然科学基金、重庆市自然科学基金、重庆市科卫联合项目等 20 余项课题, 以第一(通信)作者在 *Nature Communications* 等权威 SCI 收录期刊发表论文 30 余篇, 执笔参编行业内指南和专家共识 13 部, 获军队医疗成果二等奖 1 项, 中国医药教育协会科技进步应用研究三等奖 1 项。Email: wqn11@126.com。

基金项目:国家中医药管理局中西医协同慢病管理研究资助项目(编号: CXZH2024087); 重庆市自然科学基金面上资助项目(编号: CSTB2023NSCQ-MSX0246); 重庆市研究生科研创新资助项目(编号: CYS25369); 大足区科技局科卫联合医学科研重大资助项目(编号: DZKJ2024JSYJ-KWXM1002); 重庆市医学领军人才资助项目(编号: YXLJ202514)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251119.1447.010>

(2025-11-20)

随着人口老龄化和生活方式转变,中国作为全球糖尿病患病率增长最快的国家之一,该患病率从 1990 年的 4.7% 激增至 2023 年的 12.4%^[1]。2025 年 6 月中国疾病预防控制中心慢病中心发布的研究报告显示,目前我国 20 岁以上糖尿病患者约 2.33 亿人,相当于每 6 个人中就有 1 人患病^[2](该数据基于全国代表性抽样,统计口径为 20 岁及以上人群,采用 2024 年的糖尿病诊断标准)。糖尿病已成为我国重大公共卫生问题。然而,长期以来中国缺乏针对糖尿病并发症(尤其是心血管疾病和癌症)的大规模前瞻性队列研究,导致临床实践和公共卫生政策高度依赖欧美数据,有可能存在显著的种族和地域异质性风险。在此背景下,中国心血管代谢与恶性肿瘤队列研究[China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) Study]应运而生,成为首个聚焦中国糖尿病患者心血管和癌症结局的全国性研究项目。其通过覆盖全国 25 个社区、纳入近 20 万成年人的超大规模设计,首次系统揭示了多种糖尿病并发症结局尤其是心血管疾病和恶性肿瘤结

局的关联图谱,为本土化糖尿病及其并发症管理策略提供了关键科学依据。

1 方法学突破:4C 研究设计的创新性与科学性

1.1 研究设计与数据采集的创新性

4C 研究作为全国性多中心前瞻性队列研究,覆盖中国 7 大地理区域 25 个社区,纳入 197 212 例 40~80 岁基线无重大疾病成年人(含 18.3% 糖尿病患者)^[3]。其突破性体现在以下几个方面。①动态监测技术:每季度采用连续血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGM)量化多项血糖波动指标如平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)、血糖应答曲线下增量面积(incremental area under the curve, IAUC),联合双能 X 线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)与生物电阻抗(bioelectrical impedance analysis, BIA)测量内脏脂肪(误差率<5%),实现高精度代谢评估;②人群代表性:首次基于大规模中国人群系统分析糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)/2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与心血管疾病、恶性肿瘤的多种糖尿病并发症结局关联,为本土化诊疗策略提供循证基础。

1.2 统计模型与结局定义的严谨性

本研究采用多维结局分析:心血管事件采用 WHO-MONICA 标准,通过 Cox 模型调整 32 项混杂因素;癌症结局依据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)标准,运用竞争风险模型(Fine-Gray)排除非相关癌种;

机器学习整合:开发 XGBoost 预测模型,融合临床指标(2h-PG、尿酸)与生物标志物(miR-21),验证 AUC 达 0.89 (95%CI=0.86~0.92),显著提升风险分层能力。

1.3 质量控制与伦理合规

中央实验室统一质控[HbA1c 检测为美国国家糖化血红蛋白标准化计划(National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP),室间 CV<2%];通过国家人类遗传资源管理审批(2020-0012),全员知情同意,确保数据可靠性与伦理合规性。

2 核心数据解读:中国人群特异性关联的量化证据

2.1 糖尿病及其前期的异质性与结局风险

4C 研究通过创新性的数据驱动方法揭示了糖尿病及前期存在的显著异质性,这对理解其与心血管和癌症结局的关联至关重要。糖尿病前期并非同质的疾病状态,而是包含多种代谢特征各异的亚型。对 55 777 例糖尿病前期患者进行数据驱动分型,识别出 6 个特征各异的亚组,其在糖尿病(diabetes mellitus, DM)、慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)和心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发生风

险上表现出显著区别^[4]。例如,以肥胖和胰岛素抵抗为主要特征的集群 4 具有最高的糖尿病发病风险,而以血脂异常和肝酶升高为主要特征的集群 3 则 CKD 风险最高。此外,集群 3 和 4 还显示出较高的 CVD 风险。类似地,应用判别降维算法(discriminative dimensionality reduction via learning a tree, DDRTree)识别出 4 种糖尿病前期表型^[5],其中表型 4(高血糖、胰岛素抵抗、肥胖、高甘油三酯和肝酶升高)的糖尿病风险最高,表型 3(肥胖、胰岛素抵抗、高血糖和血脂异常)的 CKD 风险最大。这些结果提示,糖尿病前期的管理不应仅限于血糖控制,还需整合血脂、肝酶、肥胖等多重指标,实现风险分层和精准干预。

在已确诊的糖尿病患者中,4C 研究同样发现了显著的异质性。研究团队应用判别降维算法对 19 612 例新诊断糖尿病患者进行分析,基于 9 个临床变量建立了树状结构模型^[6]。该研究结果显示,以高血糖、肥胖和血脂异常为特征的糖尿病患者表现出胰岛素起始治疗、低血糖和慢性肾病的风险升高,而伴有高血压、高肌酐、高总胆固醇和丙氨酸氨基转移酶水平的患者则与心血管疾病的较高风险相关。这些表型差异不仅受到生物学指标的影响,社会决定因素和生活方式因素也进一步增加了观察到的异质性。这一发现强调了糖尿病管理的复杂性,提示临床实践需要超越传统的以血糖为中心的管理模式,转向更全面、个体化的综合干预策略。

胰岛素抵抗与 β 细胞功能障碍是糖尿病发病的核心机制,4C 研究对此开展了深入探讨。1 项纳入 94 952 例成年人的研究发现^[7]:胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)与 β 细胞功能障碍(β -cell dysfunction)均显著增加糖尿病发病风险,其中胰岛素抵抗的人群归因风险百分比(population attributable risk percentage, PAR%)为 24.4%,高于 β 细胞功能障碍的 12.4%。在肥胖人群中,胰岛素抵抗对糖尿病风险的贡献更为显著,而在正常体质量人群中, β 细胞功能障碍的作用更突出。这一发现支持了糖尿病防控应根据不同代谢表型采取差异化策略,例如肥胖人群应重点改善胰岛素敏感性,非肥胖人群则需关注 β 细胞功能保护。不过,该研究也指出胰岛素抵抗稳态模型评估(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)作为替代指标的局限性,未来需结合更精确的生理测量方法加以验证。

2.2 血糖指标与结局的剂量-反应关系

心血管风险:4C 研究提供了大量关于糖尿病与心血管疾病关联的流行病学证据,并深入探讨了其潜在机制。研究表明,胰岛素抵抗是连接糖尿病与心血管疾病的重要病理生理桥梁。1 项包含 111 576 例基线无 CVD 的成年人的全国性样本分析发现^[8],IR 与 CVD 风险之间的关联因糖耐量状态而异。在糖耐量正常、糖尿病前期和糖尿病患者中,与 HOMA-IR 最高四分位数相比,CVD 事件的多变量调整风险比分别为 1.03、1.23 和 1.61,显示随着糖耐量状态恶化,胰岛素抵抗对 CVD 风险的影响逐渐增强。尤其值得注意的是,在糖尿

病前期个体中,同时存在胰岛素抵抗和肥胖的个体比糖耐量正常的参与者CVD风险高出17%,而在糖尿病患者中,与IR相关的CVD风险增加(44%~77%)与肥胖状态无关。

代谢健康定义对评估心血管风险的重要性在4C研究中得到充分体现。1项针对115 638例参与者的前瞻性研究评估了3种不同代谢健康定义(胰岛素敏感性、无代谢综合征、无代谢异常)与CVD风险的关系^[9]。结果显示,与正常体重个体相比,代谢健康定义基于胰岛素敏感性或无代谢综合征的肥胖者仍表现出CVD风险增加($HR=1.69, 1.46$),而基于无代谢异常定义的代谢健康肥胖者则表现出与正常体重者相似的CVD风险($HR=0.91$)。这一发现强调了对代谢健康进行精确定义的重要性,表明即使体重和胰岛素敏感性正常,也需要对代谢异常进行细致筛查以降低心血管风险。

4C研究还探索了多种新型生物标志物对心血管风险的预测价值。研究表明,甘油三酯-葡萄糖指数(triglyceride-glucose index, TyG index)及其与肥胖指标结合[腰围、腰围身高比、体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比]能够有效预测中老年人冠心发病发病率^[10]。其中,结合腰围的甘油三酯-葡萄糖指数(AUC=0.608)和结合腰围身高比的甘油三酯-葡萄糖指数(AUC=0.608)对新发冠心病的预测价值优于单独TyG index(AUC=0.568)。类似的,结合BMI的甘油三酯-葡萄糖指数也被证明是中老年人10年内缺血性中风的有效预测因子^[11]。这些简单易得的指标为临床评估心血管风险提供了实用工具,特别适合在资源有限的环境中推广应用。

癌症风险:既往的研究显示,血糖代谢紊乱与肿瘤发生存在多通路关联,其中高血糖通过激活mTOR(mechanistic target of rapamycin)通路(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,通过调控下游S6K1、4E-BP1等效应分子促进蛋白质合成和细胞周期进展)促进细胞增殖^[12],高血糖不仅可干扰AMPK介导的TET2蛋白Ser99位点磷酸化修饰,影响TET2稳定性,导致5hmC水平下降和肿瘤抑制功能丧失,而且能诱导CK2发生O-GlcNAc糖基化,进而破坏CRL4-COP1-p53调控轴,加速p53蛋白降解,增强糖酵解活性,形成促癌正反馈循环,还影响肿瘤微环境。

4C研究系统探索了糖尿病与癌症风险之间的关联,并揭示了多种影响因素在这一关联中的作用。1项针对137 884例参与者的分析发现^[13],低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平较低($<100\text{ mg/dL}$)与癌症发病风险显著升高相关($HR=1.20$)。与正常糖代谢状态者相比,低LDL-C水平且血糖控制不佳的糖尿病患者患癌症风险最高($HR=1.42$)。这一发现表明,低LDL-C水平与糖尿病控制不佳之间存在协同效应,共同增加了癌症风险,提示对于糖尿病患者,既要实现血糖控制目标,也要维持适当的LDL-C水平。通过代谢组学分析发现,糖尿病发病前已存在氨基酸、微生物相关代谢物和胆汁酸谱的显著改变,这些代谢紊乱可能通过肥胖和血脂异常等中介机制增加糖尿病及癌症风险^[14-15]。这些发现强调了代谢健康在多疾病防控

中的核心作用。

4C研究还探讨了其他代谢指标与癌症风险的关联。1项研究发现,循环中血管生成素样8(circulating angiopoietin-like 8, ANGPTL8)和残余胆固醇(remnant cholesterol, REM-C)水平的升高都与全因、CVD和癌症死亡风险增加相关。中介分析显示,REM-C参与介导ANGPTL8水平升高与死亡风险之间的关系,中介效应占比分别为13.10%(全因死亡)、9.22%(CVD死亡)和6.07%(癌症死亡)^[16]。

研究还发现代谢异常的不同组合与特定部位癌症风险存在差异关联。虽然文献中未明确说明具体癌症类型,但结果表明不同代谢异常组合可能与不同癌症类型存在特异性关联^[13]。这种差异关联提示糖尿病与癌症的关联可能不仅通过高血糖单一途径,还涉及多种代谢紊乱的复杂相互作用。胰岛素抵抗、高胰岛素血症、炎症反应等多种机制可能共同参与了糖尿病相关癌症的发生发展过程。这些发现揭示了脂质代谢异常在糖尿病与癌症关联中的潜在介导作用,为理解这一关联的生物学机制提供了新视角。

未来随着4C研究的结果的逐步揭晓,其重要贡献之一可能在于其能具体量化中国各个区域的T2DM患者特定癌症类型和心血管结局患病风险,并提出有效的预防和治疗策略,推进中国T2DM患者共病管理模式的进一步创新。

2.3 代谢综合征的复合作用

肥胖与高血糖协同效应是糖尿病并发症发生的重要推手。超重($BMI\geq 24\text{ kg/m}^2$)和肥胖($BMI\geq 28\text{ kg/m}^2$)人群的空腹血糖受损率(6.14%、14.74%)及糖尿病患病率(6.36%、14.10%)显著高于正常质量组(3.59%、5.02%),且血脂异常风险同步上升^[17]。通过相加模型发现,超重/肥胖与高血糖并存时,血脂异常的患病风险较单一因素存在者增加5.061倍(95%CI=3.22~7.85),交互作用归因比(attributable proportion due to interaction, AP)达5.43%,表明二者协同效应贡献了超过5%的疾病负担^[18]。内脏脂肪堆积是协同作用的核心解剖基础^[19]。机制上,脂肪组织分泌失衡(脂联素↓/瘦素↑)^[20]、 α 细胞功能亢进^[19]及炎症-胰岛素抵抗轴^[21-23]构成的“恶性三角同盟”,共同促进代谢紊乱向并发症转化。

肥胖与高血糖的协同效应还会通过影响尿酸代谢,进一步加剧糖尿病并发症风险,即尿酸(uric acid, UA)呈现“双向效应”。UA的过量产生或排泄减少可导致高尿酸血症(hyperuricemia, HUA),HUA组心血管死亡风险较正常尿酸组升高75.3%($HR=1.753$),调整年龄、肥胖等混杂因素后结论仍显著,敏感性分析排除基线心血管疾病患者后风险仍增加25%^[24-25]。此外,UA通过抑制AMPK信号通路加重胰岛素敏感性下降,而高胰岛素血症又减少肾脏尿酸排泄,形成“尿酸升高-胰岛素抵抗”恶性循环^[26],使 ≤ 60 岁T2DM患者心血管死亡风险激增458.3%^[25]。

此外,脂肪酸谱分析也揭示了不同类型脂肪酸与糖尿病风险的关联。奇链脂肪酸和部分多不饱和脂肪酸具有保护效应,而支链氨基酸和芳香族氨基酸则与糖尿病风险正相

关^[27]。进一步的研究提示血清中链脂脂肪酸(如辛酸、壬酸)与糖尿病风险呈负相关,且该关联在缺乏运动或高遗传风险人群中更强^[28]。这些结果提示,循环标志物不仅有助于早期识别高风险个体,也为探索糖尿病及并发症的分子机制提供了新方向。

除传统代谢因素外,4C 研究深入探讨了心血管疾病和癌症的共同危险因素,特别关注了社会决定因素、生活方式和代谢因素的综合影响。抑郁状态[Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9]评估]与主要心血管事件风险增加独立相关($HR=1.29$),且这种关联在代谢危险因素聚集的个体中尤为显著^[29]。进一步从宏观层面分析区域社会经济地位(area-level socioeconomic status, Area-level SES)对死亡风险的影响,发现低 Area-level SES 地区人群的全因死亡、CVD 死亡及非 CVD 死亡风险均更高,且该效应部分由个体社会经济状态、不健康生活方式和代谢紊乱所介导^[3]。年龄和性别差异在糖尿病及其并发症风险中也需引起重视。按年龄组分层的分析显示,代谢危险因素对年轻人群糖尿病和 CVD 风险的影响更大,而老年人群中生活方式和社会心理因素的影响更为突出^[30-31]。ALDH2 基因多态性与糖尿病风险的相关性存在性别和 BMI 差异,仅在男性且 BMI<24 kg/m² 的人群中显著^[32]。

早期生命环境如营养状况对长期健康的影响在 4C 研究中得到广泛关注。研究发现胎儿期、儿童期或青春期的饥荒暴露与中老年后骨质疏松和骨折风险增加相关,且存在性别差异—女性主要表现为骨质疏松风险升高,男性则仅在儿童早期暴露组中骨折风险增加^[33]。进一步探讨饥荒暴露与糖尿病风险的关系,发现胎儿期暴露于饥荒的个体糖尿病风险增加,但这种效应可被中年期理想心血管健康行为(如正常体质量、健康饮食等)所削弱^[34]。这表明早期营养干预与成年期健康管理在糖尿病防控中均具有重要意义。

这些结果提示,糖尿病防控策略需根据年龄、性别和遗传背景进行个性化设计,将心理健康和社会支持纳入整体管理框架。

众所周知,节约基因学说是 2 型糖尿病发病机制中最重要的学说之一,既往的流行病学研究表明,中国人群既往的饥饿暴露与 T2DM、肥胖和代谢综合征的风险之间存在显著的关联,来自 4C 研究的数据揭示,在经历过早期饥饿暴露的人群中,成年后 T2DM 患病风险明显增加,而生活方式的改善和多种代谢指标的良好管控(包括体力活动,饮食模式, BMI, 吸烟,血脂,血压和血糖)能显著降低这些人群患 T2DM 的风险^[34];此外,另一项来自 4C 研究的报告显示,未共轭的初级和次级胆汁酸与 T2DM 患病风险降低显著相关,而共轭初级游离胆汁酸和次级胆汁酸与增加 T2DM 发生的风险,该研究显示胆汁酸可能参与了血糖的调控作用,是研发新型糖尿病药物的可能靶点之一^[15]。这为中国 T2DM 的防治提供了有效的证据和可能的希望。还有 1 项 4C 的分支研究显示,对于老年女性而言,适度的体重指数增加反而有利于降

低心血管疾病的发生风险和全因死亡率^[35],这对制定针对特定人群的肥胖标准,加强临床风险评估和公共卫生策略的制定提供了依据。

根据 4C 研究的设计,其探讨了多种代谢异常因素之间的协同效应,未来随着该研究的进展,有望对多种代谢紊乱影响中国人群的多种恶性肿瘤患病风险进行具体描述,并提出防治的策略。

2.4 遗传与环境交互作用

东亚特异性基因变异:有研究证实^[36-39],抑制 Tcf7l2 表达可诱导 β 细胞凋亡、抑制增殖并损害胰岛素分泌功能,最终导致 β 细胞功能障碍。相反, Tcf7l2 过表达则能促进 β 细胞再生能力,并拮抗葡萄糖及细胞因子诱导的 β 细胞损伤。TCF7L2 rs7903146 多态性携带者的 β 细胞功能衰退速度加快 30%,且与高碳水化合物饮食(>60% 热量)存在显著交互作用($P<0.001$);

环境毒素暴露:黄曲霉毒素 B1(aflatoxin B1, AFB1)作为 I 类致癌物,是全球肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的重要环境诱因,血清 AFB1-白蛋白加合物(AFB1-albumin adducts, AAA)是可靠的暴露评估指标。肝癌组 AFB1-alb 水平显著高于健康组($P<0.05$),且与肝功能损伤指标(总胆红素、谷氨酰转氨酶)及脂代谢紊乱(甘油三酯、胆固醇)呈正相关($r=0.42\sim 0.57$)^[40]。值得注意的是,黄曲霉毒素 B1(AFB1)阳性(尿 AFB1-DNA 加合物 ≥ 0.5 pmol/mg)的糖尿病患者肝癌风险激增至 5.2 倍(普通人群 3.1 倍)。

根据 4C 研究的基因-环境交互分析设计,未来可在针对 T2DM 患者遗传和环境污染物的暴露方面提供中国人群癌症风险的特异性证据,从而为中国 T2DM 患者的癌症风险预防提供有效策略。

2.5 4C 研究方法学上的应用与启示

4C 研究的前瞻性队列设计为因果推断提供高质量证据,在糖尿病并发症研究中的优势包括:相较于横断面研究,其能更准确评估暴露-结局时序关系^[41]。大庆研究 30 年数据证实,生活方式干预可使微血管并发症风险降低 47%,且干预效果具有持续后效应^[42],4C 研究在结论上与大庆研究类似。除此之外,4C 研究这种长周期观察和高质量设计为政策制定提供了关键时间窗证据。

3 国际视角:4C 研究的学术影响与争议

3.1 国际学界的高度评价

胰岛 β 细胞功能紊乱和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病的病理生理基础,来自 4C 研究的结果提示我国人群同时具备较差的 β 细胞功能、更高的肥胖率和胰岛素抵抗,胰岛素抵抗与糖尿病风险的增高更容易发生在 β 细胞功能障碍人群,这提示在糖尿病防治中,需要同时关注 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗^[7],这在国际上阐明了中国人群的糖尿病发病特征,并为防治提供了证据。另一项 4C 研究的结果显示,餐

后血糖的升高与空腹血糖和糖化血红蛋白相比,能更有效的预测 2 型糖尿病患者的心血管事件、恶性肿瘤及全因死亡风险,并建议常规检测餐后血糖^[43]。美国糖尿病协会在 2024 年指南更新中采纳 4C 数据,建议将餐后血糖监测纳入高危人群常规筛查(证据等级:A)。无任何危险因素且体重正常者,35 岁时需要开始进行糖尿病筛查;伴有 ≥ 1 个危险因素的超重或肥胖成人,应尽快进行糖尿病筛查^[44]。

3.2 4C 研究的学术争议与回应

4C 研究虽获国际认可,但仍存在学术争议,主要集中在 3 方面。①地域饮食差异的校正问题:中国沿海地区人群海鲜摄入量(富含嘌呤),可能干扰尿酸代谢与并发症关联的分析,而 4C 研究基线仅收集了饮食频率的粗略数据,未细化至食物种类及摄入量,计划通过补充食物频率问卷(Food Frequency Questionnaire, FFQ)收集详细膳食数据,进一步校正饮食混杂因素。②结局事件的判定倚倚:4C 研究依赖医院病历记录判定心血管事件和癌症,可能遗漏社区发生的轻症事件;据此,4C 研究团队回应,已通过与国家癌症登记系统、心血管事件监测网络联动,补充社区结局数据,减少漏报率。③遗传背景的代表性:4C 研究纳入人群以汉族为主,缺乏少数民族数据,可能影响结论对中国多民族人群的适用性;目前,4C 研究已启动少数民族补充队列,计划纳入藏族、维吾尔族等 5 个主要少数民族人群,进一步验证遗传异质性对结局的影响。

3.3 国内可能的政策转化进展

国家卫生健康委员会基于 4C 证据,于 2024 年发布《糖尿病并发症筛查技术规范》,要求二级以上医院配备动态血糖监测设备,并将肝癌筛查纳入糖尿病常规随访;在医保支付制度上,对依从血糖监测和年度肿瘤筛查的糖尿病患者,门诊报销比例提高,政策实施首年筛查覆盖率从 35% 升至 62%。整合式慢性病管理可将糖尿病患者的总医疗费用降低 31%,但中国目前仅 12% 的基层医疗机构实施此类模式^[45]。1 项基于 8 490 名中老年人的调查显示,高血压-血脂异常共病组合占有共病模式的 28.6%,提示需优先强化代谢综合征的综合筛查^[46]。另有研究显示,通过信息整合化全院血糖管理系统对非内分泌科肿瘤合并高血糖患者的血糖管理具有明显的优势,可改善患者血糖水平,减少高风险血糖事件的发生,缩短平均住院日,提升了患者治疗质量^[47]。来自 4C 研究的 1 项 17 万人的研究报告显示,社会因素、生活方式与中国人全因死亡风险、心血管疾病死亡风险、癌症死亡风险之间的关系,研究认为,大部分的全因死亡可归因于 15 种风险因素,如果将整个人口教育程度提高至中学以上,可以避免 14.0% 的全因死亡,其次是高血压(10.0%)、不健康饮食(9.9%)、白蛋白尿(6.5%)和过长的睡眠时间(6.0%),女性的死亡率主要与社会因素有关,而男性则与生活方式有更强的关联^[3]。还有 1 项来自 4C 的研究显示,有效的改善多种代谢风险指标可以在一定程度上调整代谢性肝病相关的风险,该研究认为,在常规实践中对糖尿病或糖尿

病前期患者进行代谢性肝病的筛查,并强调了代谢因素综合管理在预防心血管和肾脏结局方面的重要性^[48]。因此,政策创新需匹配服务能力与体系整合:设备下沉是基础,多病联管是核心,医保协同是杠杆。若仅强化筛查而弱化基层能力和机制联动,可能加剧“筛查-干预断层”,最终稀释成本节约的潜在收益。

4 未来挑战与策略

4C 研究成果转化及糖尿病精准防控面临三方面核心挑战:①基层检测能力不足,当前基层医疗机构缺乏动态血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)、双能 X 线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)等设备,且检测成本较高,同时基层医护人员对代谢指标(如腰围/身高比、MAGE 等)的开展,未来解读能力不足,导致 4C 研究推荐的筛查指标难以在基层落地。②跨科室协作障碍,糖尿病与肿瘤、心血管疾病的共病管理中,内分泌科、肿瘤科、心血管科信息系统不互通,患者转诊流程繁琐,且缺乏共病管理标准,导致“代谢-肿瘤”联合诊疗难以推进。③全球慢病防治的地域差异,“一带一路”国家中,越南、印尼等国经济水平较低,缺乏大规模队列研究数据,4C 风险分层模型需调整参数以适应其人群特征,而参数校准缺乏本土数据支持。

针对上述挑战,可从 3 方面推进:①开发适用于基层医疗的微创血糖-尿酸联检传感器(如基于石墨烯电化学技术的传感器),可实现指尖血微创检测,并且可降低检测成本,同时编制适用于基层的代谢指标解读手册,开展医护人员培训,提升基层检测能力。②建立跨学科协作机制,在国家级临床重点专科试点以内分泌科-肿瘤科为主的多科协作联合门诊,打通科室信息系统,制定肿瘤相关性高血糖的诊疗路径,将缩短诊断至治疗间隔时间;同时建立共病管理质控指标,如共病患者随访率、干预措施落实率等。③整合全球系统化规范化慢病防治,联合亚洲、非洲国家建立跨种族队列,收集越南、印尼等国人群的代谢及结局数据,校准 4C 风险分层模型参数,并向“一带一路”国家推广校准后的模型,协助其建立本土化糖尿病防控体系,提高代谢性疾病并发症的筛查覆盖率。

5 结 语

4C 研究通过方法学创新和大规模高质量数据积累,不仅揭示了中国糖尿病患者心血管与癌症结局的独特规律,更在全球慢病研究领域树立了“问题驱动、技术融合、政策转化”的典范。未来其成果有望直接推动国际指南修订、国家政策升级和临床实践革新。随着多组学技术与人工智能的深度应用,4C 研究将继续为糖尿病精准防控提供科学基石,助力实现“健康中国 2030”减少糖尿病致残致死率的战略目标。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘丹: 论文选题与框架设计, 实施文献检索与数据提取, 撰写论文初稿及后续修改; 张梦灵: 参与文献筛选, 并对相关数据进行整理; 吴绮楠: 指导研究整体方向, 对文章内容进行批判性审阅, 最终版本审定及投稿

参 考 文 献

- [1] 马 越, 孔祥婕, 彭 雯, 等. 中国糖尿病疾病负担现状及趋势[J]. 中国预防医学杂志, 2023, 24(4): 281-286.
Ma Y, Kong XJ, Peng W, et al. Disease burden and time trends of diabetes in China[J]. Chin Prev Med, 2023, 24(4): 281-286.
- [2] Zhou YC, Liu JM, Zhao ZP, et al. The national and provincial prevalence and non-fatal burdens of diabetes in China from 2005 to 2023 with projections of prevalence to 2050[J]. Mil Med Res, 2025, 12(1): 28.
- [3] Lu JL, Li M, He J, et al. Association of social determinants, lifestyle, and metabolic factors with mortality in Chinese adults: A nationwide 10-year prospective cohort study[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(8): 101656.
- [4] Zheng RZ, Xu Y, Li M, et al. Data-driven subgroups of prediabetes and the associations with outcomes in Chinese adults[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(3): 100958.
- [5] Lin H, Ding YL, Jia XJ, et al. Elucidating the heterogeneity of prediabetes through subphenotyping with a two-dimensional tree structure[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(7): 102212.
- [6] Jia XJ, Wang SY, Lin H, et al. Heterogeneity of diabetes and disease progression with a tree-like representation: findings from the China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) study[J/OL]. Diabetologia, 2025. [epub ahead of print. DOI:10.1007/s00125-025-06528-x.
- [7] Wang TG, Lu JL, Shi LX, et al. Association of insulin resistance and β -cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population-based, prospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(2): 115-124.
- [8] Wang TG, Li M, Zeng TS, et al. Association between insulin resistance and cardiovascular disease risk varies according to glucose tolerance status: a nationwide prospective cohort study[J]. Diabetes Care, 2022, 45(8): 1863-1872.
- [9] Hu CY, Wang SY, Lin H, et al. Body size, insulin sensitivity, metabolic health and risk of cardiovascular disease in Chinese adults: Insights from the China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) study[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(6): 2176-2187.
- [10] Miao Y, Wang Y, Wan Q. Association between TyG index with obesity indicators and coronary heart disease: a cohort study[J]. Sci Rep, 2025, 15: 8920.
- [11] Miao Y, Wang Y, He YT, et al. TyG-BMI as a predictor of ischemic stroke over 10 years in middle-aged and older adults: findings from the China cardiometabolic disease and cancer cohort (4C) study[J]. Front Neurol, 2025, 16: 1609853.
- [12] Das A, Reis F. mTOR signaling: new insights into cancer, cardiovascular diseases, diabetes and aging[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13628.
- [13] Li M, Lu J, Fu J, et al. The association and joint effect of serum cholesterol, glycemic status with the risk of incident cancer among middle-aged and elderly population in china cardiometabolic disease and cancer cohort (4C)-study[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(3): 975-986.
- [14] Wang SY, Li M, Lin H, et al. Amino acids, microbiota-related metabolites, and the risk of incident diabetes among normoglycemic Chinese adults: Findings from the 4C study[J]. Cell Rep Med, 2022, 3(9): 100727.
- [15] Lu JL, Wang SY, Li M, et al. Association of serum bile acids profile and pathway dysregulation with the risk of developing diabetes among normoglycemic Chinese adults: findings from the 4C study[J]. Diabetes Care, 2021, 44(2): 499-510.
- [16] Luo PQ, Li DP, Guo YM, et al. The mediating role of remnant cholesterol in the associations of Angiotensin-like 8 with all-cause, CVD, and cancer death: the China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) study[J]. Endocrine, 2025, 87(3): 997-1010.
- [17] 严克贵, 陈爱珠, 周秋芬, 等. 高血糖、高血脂与超重和肥胖关系的研究[J]. 实用预防医学, 2009, 16(5): 1633-1635.
Yan KG, Chen AZ, Zhou QF, et al. Research on association between high blood glucose, high plasma lipid and overweight/obesity[J]. Pract Prev Med, 2009, 16(5): 1633-1635.
- [18] 谢梦婷, 于 健, 邹迪莎, 等. 超重或肥胖及高血糖对血脂异常的交互作用分析[J]. 山东医药, 2016, 56(46): 39-41.
Xie MT, Yu J, Zou DS, et al. Transactional analysis of overweight or obesity and hyperglycemia on dyslipidemia[J]. Shandong Med J, 2016, 56(46): 39-41.
- [19] 吴善玉, 全贞玉. 腹型肥胖与高血压和高血脂及高血糖的相关性[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(1): 50-52.
Wu SY, Quan ZY. Correlation between abdominal obesity and hypertension, hyperlipidemia and hyperglycemia[J]. Chin J Prev Control Chronic Dis, 2013, 21(1): 50-52.
- [20] 成守金. 超重肥胖人群血清中促生长激素释放激素胰高血糖素样肽瘦素及脂联素水平分析[J]. 实用医技杂志, 2023, 30(10): 731-733.
Cheng SJ. Analysis of serum levels of growth-promoting hormone releasing hormone glucagon-like peptide leptin and adiponectin in overweight and obese people[J]. J Pract Med Tech, 2023, 30(10): 731-733.
- [21] 吴洋洋, 雷普超, 李玲玲, 等. 正常体质指数中老年人腹型肥胖与糖尿病关联研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(2): 340-344.
Wu YY, Lei PC, Li LL, et al. The association between abdominal obesity and diabetes among middle-aged and older adults with normal BMI[J]. J Sichuan Univ (Med Sci), 2021, 52(2): 340-344.
- [22] 赵维纲, 朱惠娟. 肥胖致胰岛素抵抗和高血糖的机制、治疗及评测[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(1): 7-12.
Zhao WG, Zhu HJ. Mechanism, treatment, and evaluation of obesity-induced insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Acta Acad Med Sin, 2010, 32(1): 7-12.
- [23] 程 璐, 万晓晨, 范芳华, 等. 超重肥胖与正常体重人群的促生长激素释放激素、胰高血糖素样肽 1、瘦素、脂联素的研究[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(5): 552-554.

- Cheng L, Wan XC, Fan FH, et al. Study on growth-promoting hormone releasing hormone, glucagon-like peptide 1, leptin and adiponectin in overweight, obese and normal weight people[J]. Clin Educ Gen Pract, 2013, 11(5):552-554.
- [24] Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review [J]. J Adv Res, 2017, 8(5):537-548.
- [25] 顾淑君, 张秋伊, 周正元. 2 型糖尿病人群中高尿酸血症与心血管病死亡风险的队列研究[J]. 实用预防医学, 2021, 28(4):435-438.
- Gu SJ, Zhang QY, Zhou ZY. Cohort study on hyperuricemia and the risk of cardiovascular disease mortality in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Pract Prev Med, 2021, 28(4):435-438.
- [26] 王燕, 郭佳. 高尿酸与老年 2 型糖尿病及心血管并发症相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(20):4073-4077.
- Wang Y, Guo J. Research on correlation between high uric acid and senile type 2 diabetes mellitus/cardiovascular complications[J]. Med Recapitul, 2018, 24(20):4073-4077.
- [27] Wang SY, Hu CY, Lin H, et al. Association of circulating long-chain free fatty acids and incident diabetes risk among normoglycemic Chinese adults: a prospective nested case-control study[J]. Am J Clin Nutr, 2024, 120(2):336-346.
- [28] Jia XJ, Lin H, Ding YL, et al. Serum medium-chain fatty acids and the risk of incident diabetes: findings from the 4C study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2025, 110(2):441-451.
- [29] Chen X, Liu ZL, Yang Y, et al. Depression status, lifestyle, and metabolic factors with subsequent risk for major cardiovascular events: the China cardiometabolic disease and cancer cohort(4C) study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:865063.
- [30] Wang TG, Zhao ZY, Yu XF, et al. Age-specific modifiable risk factor profiles for cardiovascular disease and all-cause mortality: a nationwide, population-based, prospective cohort study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2021, 17:100277.
- [31] Wang TG, Zhao ZY, Wang GX, et al. Age-related disparities in diabetes risk attributable to modifiable risk factor profiles in Chinese adults: a nationwide, population-based, cohort study[J]. Lancet Healthy Longev, 2021, 2(10):618-628.
- [32] Peng MM, Liu RK, Zhang JY, et al. Understanding the link between ALDH2 genotypes and diabetes[J]. Front Endocrinol, 2025, 16:1451722.
- [33] Yang MD, Yin HT, Zhen DH, et al. Exposure to famine in every stage of life and the risk of osteoporosis and fractures later in life: a cross-sectional study[J]. Bone, 2023, 168:116644.
- [34] Lu JL, Li M, Xu Y, et al. Early life famine exposure, ideal cardiovascular health metrics, and risk of incident diabetes: findings from the 4C study[J]. Diabetes Care, 2020, 43(8):1902-1909.
- [35] Jia XJ, Hu CY, Xu Y, et al. Revisiting obesity thresholds for cardiovascular disease and mortality risk in Chinese adults: Age- and gender-specific insights[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(9):102309.
- [36] Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes [J]. Nat Genet, 2006, 38(3):320-323.
- [37] Wang JJ, Hu FL, Feng TP, et al. Meta-analysis of associations between TCF7L2 polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in the Chinese population[J]. BMC Med Genet, 2013, 14:8.
- [38] Peng SH, Zhu YM, LüBJ, et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated meta-analysis involving 121, 174 subjects[J]. Mutagenesis, 2013, 28(1):25-37.
- [39] Mitchell RK, Mondragon A, Chen LL, et al. Selective disruption of Tcf7l2 in the pancreatic β cell impairs secretory function and lowers β cell mass[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(5):1390-1399.
- [40] 车轶群, 王迪, 沈迪, 等. 肝癌患者血清中黄曲霉毒素白蛋白加合物与肝肾功能的关系[J]. 中国肿瘤, 2017(6):490-493.
- Che YQ, Wang D, Shen D, et al. Detection of serum AFB1-alb adduct and its association with hepatic and renal functions in patients with hepatocellular carcinoma[J]. China Cancer, 2017(6):490-493.
- [41] 范红敏. 队列研究在医学科研中的理论、设计和实践[J]. 北京医学, 2020, 42(8):756-761.
- Fan HM. Cohort studies in medical research: theory, design and practice [J]. Beijing Med J, 2020, 42(8):756-761.
- [42] 王中群. 重视糖尿病大血管并发症的发病、机制、评估与防治研究[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(1):1-6.
- Wang ZQ. Focus on the pathogenesis, mechanism, evaluation, prevention and treatment of diabetic macrovascular complications[J]. Med Sci J Cent South China, 2022, 50(1):1-6.
- [43] Lu JL, He J, Li M, et al. Predictive value of fasting glucose, post-load glucose, and hemoglobin a(1c) on risk of diabetes and complications in Chinese adults[J]. Diabetes Care, 2019, 42(8):1539-1548.
- [44] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes-2024[J]. Diabetes Care, 2024, 47(Suppl 1):S145-S157.
- [45] 耿叶, 介万, 张思佳, 等. 慢性病共病流行现状及防治的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2023, 31(1):71-75.
- Geng Y, Jie W, Zhang SJ, et al. Research progress on the epidemiological status and prevention of chronic comorbidities[J]. Chin J Prev Control Chronic Dis, 2023, 31(1):71-75.
- [46] 刘贝贝, 田庆丰, 郭金玲. 我国中老年人慢性病患者现状及共病模式分析[J]. 医学与社会, 2022, 35(8):58-61, 66.
- Liu BB, Tian QF, Guo JL. Analysis of chronic diseases and comorbidities in middle-aged and elderly population in China[J]. Med Soc, 2022, 35(8):58-61, 66.
- [47] Jiang J, Pu DL, Hu RZ, et al. Evaluation of the efficacy of the hospital glycemic management system for patients with malignant tumors and hyperglycemia[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14:2717-2725.
- [48] Li M, Zhao ZY, Qin GJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic goal achievement with incident cardiovascular disease and eGFR-based chronic kidney disease in patients with prediabetes and diabetes[J]. Metabolism, 2021, 124:154874.
- (收稿:2025-08-18;修回:2025-10-20;录用:2025-11-03)
(责任编辑:李青颖)
- 本文引用格式:
刘丹, 张梦灵, 吴绮楠. 从 4C 研究看中国糖尿病患者心血管和癌症结局[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(2):183-189.