

二甲双胍抗肿瘤机制研究新进展

鲁良秀,秦侃

(安徽医科大学第三附属医院药学部,安徽 合肥 230061)

摘要:二甲双胍是治疗糖尿病的一线药物,除具有降糖作用外,还有抗肿瘤的作用。但是否可以降低2型糖尿病患者恶性肿瘤的发病率和病死率尚存在争议。二甲双胍抗肿瘤作用的机制目前发现可能包括激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)途径、诱导细胞周期停滞、促进细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭转移、抑制炎症反应及杀灭肿瘤干细胞等。该文就二甲双胍抗肿瘤作用的相关机制和临床研究予以综述。

关键词:二甲双胍;糖尿病;肿瘤;腺苷酸活化蛋白激酶

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.004

Advances in the anti-tumor effects of metformin

LU Liangxiu, QIN Kan

(Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230061, China)

Abstract: Metformin is a first-line drug for the treatment of diabetes. It has not only hypoglycemic effect but also an anti-tumor effect. However, there is still controversy over whether it reduces cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes. The anti-tumor mechanisms of metformin may include activating adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) pathway, inducing cell cycle arrest, promoting apoptosis, inhibiting invasion and metastasis of tumor cells, inhibiting the inflammatory response and killing tumor stem cells. In this paper, we reviewed the mechanisms and clinical studies on the anti-tumor effects of metformin.

Keywords: metformin; diabetes; tumor; AMPK

糖尿病是一种在遗传和环境因素长期共同作用下,由于胰岛素分泌相对或绝对不足引起的渐进性糖、蛋白质、脂肪、水和电解质代谢紊乱的综合征,以慢性血糖水平增高为特征。二甲双胍是临床常用的口服降糖药,主要用于2型糖尿病。2015年版美国糖尿病协会《糖尿病医学诊疗标准》^[1]中推荐:如果没有禁忌证且能够耐受,二甲双胍是2型糖尿病起始治疗的首选药物。其降血糖的作用机制主要是抑制肝脏糖异生和糖原分解,促进外周靶

组织对葡萄糖的摄取和利用,抑制肠道葡萄糖的吸收。近年来,流行病学研究发现,糖尿病患者肿瘤的发病率高于一般非糖尿病人群^[2]。美国糖尿病学会和美国癌症协会于2010年联合发表了《糖尿病与癌症共识报告》^[3],报告指出糖尿病(主要是2型糖尿病)与肝癌、胰腺癌、子宫内膜癌、结肠癌/直肠癌、乳腺癌、膀胱癌的患病风险增加有关。本文通过相关文献检索,就二甲双胍与肿瘤的机制及临床研究进行综述。

1 消化系统肿瘤

1.1 食管癌 Feng等^[4]研究发现,二甲双胍通过诱导肿瘤细胞凋亡及自噬,可选择性抑制食管鳞状上皮癌细胞的增殖,而对正常食管鳞状上皮细胞无

基金项目:合肥市第五周期医学重点专科建设项目(合卫科教[2016]256)

通信作者:秦侃,男,副教授,硕士生导师,研究方向:临床药学及药事管理,E-mail:qinkan99@163.com

[27] HOUSHMANDI N, NAJAFIPOUR H, JOUKAR S, et al. The effect of interleukins 27 and 35 and their role on mediating the action of insulin Like Growth Factor -1 on the inflammation and blood flow of chronically inflamed rat knee joint[J]. Cytokine, 2016, 81: 117-126.

[28] CLAVEL G, THIOLAT A, BOISSIER MC. Interleukin newcomers creating new numbers in rheumatology: IL-34 to IL-38[J]. Joint Bone Spine, 2013, 80(5): 449-453.

[29] ZHANG J, LIN Y, LI C, et al. IL-35 decelerates the inflammatory

process by regulating inflammatory cytokine secretion and M1/M2 macrophage ratio in psoriasis[J]. J Immunol, 2016, 197(6): 2131-2144.

[30] 刘芬,文丽君,刘海燕. IL-35 研究进展[J]. 免疫学杂志, 2011, 27(7): 630-632.

[31] NING X, JIAN Z, WANG W. Low serum levels of interleukin 35 in patients with rheumatoid arthritis[J]. Tohoku J Exp Med, 2015, 237(2): 77-82.

(收稿日期:2016-11-22,修回日期:2017-05-11)

影响。王涛等^[5]的体外实验发现,用 5、10、20、40 mmol · L⁻¹二甲双胍作用于食管癌 KYSE450 细胞 24、48、72 h,MTT 法检测细胞增殖均受到抑制,且呈时间和浓度依赖性促进 KYSE450 细胞凋亡。逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)、蛋白质印迹法(Western blot)检测药物作用后 KYSE450 细胞中真核细胞起始因子 4E 结合蛋白 1(4EBP1)和核糖体 S6 蛋白激酶 1(S6K1)mRNA 及蛋白的表达量均明显下降。4EBP1 和 S6K1 是雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号传导通路中的 2 个重要下游靶分子。二甲双胍可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),下调 mTOR 活性,下游靶分子 4EBP1 和 S6K1 的磷酸化水平下降,使 mRNA 翻译受到抑制,蛋白质合成减少,进而抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡。以上两项基础研究表明二甲双胍可能通过诱导细胞凋亡和激活 AMPK-mTOR 通路发挥抗食管癌的作用。

1.2 肝癌 Zhang 等^[6]Meta 分析纳入了 5 项研究,包括 105 495 例 2 型糖尿病患者,发现服用二甲双胍的糖尿病患者肝癌的发病率降低了 62%,明显低于未服用二甲双胍的患者;其中与肝细胞型肝癌相关的 4 项研究同样显示二甲双胍组肿瘤的发病风险明显降低。彭晓韧等^[7]研究发现,不同浓度(1、5、10、15 mmol · L⁻¹)二甲双胍作用于 HepG2 细胞 24、48、72 h,HepG2 细胞的增殖抑制作用随二甲双胍浓度与处理时间的增加逐渐增强($P < 0.05$)。其中 10 mmol · L⁻¹二甲双胍作用 72 h 后增殖抑制率接近 50%,15 mmol · L⁻¹二甲双胍作用 48 h 及 72 h 的增殖抑制率均 $> 50\%$;不同浓度的二甲双胍干预 HepG2 细胞 72 h 后,P-AMPK 蛋白表达随药物浓度增加而上调,P-mTOR、脂肪酸合酶(FASN)表达随药物浓度增加而下调,其中 10、15 mmol · L⁻¹二甲双胍作用后的表达较阴性对照(0 mmol · L⁻¹)均差异有统计学意义($P < 0.05$);FASN mRNA 表达随药物浓度的增加均较阴性对照组显著下降($P < 0.05$)。这表明其抗肝癌的作用可能与其激活 AMPK、抑制 mTOR 和 FASN 有关。有研究^[8]表明抑制 FASN 可以抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和转移,其机制可能是通过下调缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/胰岛素样生长因子结合蛋白 1(IGFBP1)信号通路实现的。提示 FASN 可能作为抑制肿瘤的发展和转移的新靶点,从而提高肝癌患者的生存率和生活质量。Miyoshi 等^[9]进行的体内及体外试验均发现,二甲双胍可能通过改变细胞 miRNA 的表达而阻止细胞周期 G0/G1 期,从而减少 G1 期细胞周

期蛋白,尤其是细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白 E 及细胞周期蛋白依赖性激酶 4(Cdk4)的表达,最终抑制肝癌细胞的增殖。这项研究表明二甲双胍可以通过诱导细胞周期停滞来抑制肿瘤细胞增殖。

1.3 胃癌 研究发现^[10],以浅表性胃炎作为对照组,在早期胃癌和晚期胃癌组织中 HIF1 α 和丙酮酸激酶 M2(PKM2)表达都明显增加,其中除了在早期胃癌组织中 HIF1 α 表达增加差异无统计学意义,其余都差异有统计学意义($P < 0.001$);CCK-8 法检测不同浓度(0、10、20、30、40、50 mmol · L⁻¹)二甲双胍处理胃癌 SGC7901 细胞和 BGC823 细胞 24、48、72 h 后,细胞的增殖均受到明显的抑制,且呈浓度和时间依赖性。流式细胞仪检测细胞的凋亡率随着浓度的增加也显著增加,而且在 20 mmol · L⁻¹二甲双胍的条件下,胃癌 BGC823 细胞中 G1 期的比例显著增加($P < 0.001$);50 mmol · L⁻¹条件下,SGC7901 细胞和 BGC823 细胞中 S 期的比例显著增加($P < 0.001$)。免疫荧光染色法检测(0、40 mmol · L⁻¹)二甲双胍处理 SGC7901 细胞,与对照组相比,实验组 HIF1 α 和细胞色素 C 氧化酶(COX)的表达明显降低。Western blot 检测磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K),蛋白激酶 B(PKB,又称 Akt),HIF1 α ,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP),COX 和 PKM2 的蛋白表达随着二甲双胍浓度的增加也逐渐降低。实验还发现 HIF1 α 的高度表达可以增强 BGC823 细胞的侵袭和转移能力,促进细胞的增殖,研究提示二甲双胍可能是作为 HIF1 α 的抑制剂,通过抑制 HIF1 α /PKM2 信号通路,抑制细胞侵袭和转移,诱导细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。但是它是如何抑制 HIF1 α /PKM2 信号通路目前还不清楚,需要更多的研究。

1.4 结直肠癌 一项对 2 461 例 2 型糖尿病合并结直肠癌患者的荟萃分析^[11]发现,使用二甲双胍治疗可提高糖尿病合并结直肠癌患者的总生存率与结直肠癌特异性生存率。台湾的一项体外研究^[12]发现,0 ~ 200 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 水飞蓟素与 0 ~ 20 mmol · L⁻¹二甲双胍单独或联合作用于 COLO 205 细胞 24 h,结果显示水飞蓟素(100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)和二甲双胍(10 mmol · L⁻¹)在诱导细胞凋亡方面具有协同作用,效果优于单独使用 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 水飞蓟素,而且不影响正常的结肠上皮细胞,其机制可能与磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)表达的增加和 AMPK 磷酸化,导致半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)和细胞凋亡诱导因子(AIF)诱导凋亡作用有关。郭娜等^[13]研究结果显示,将晚期糖基化终末产物

(AGEs, $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 作为诱导剂体外处理结肠癌细胞 SW480, 可以促进细胞增殖, 而二甲双胍 ($10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 可以抑制 AGEs 诱导的细胞增值; 流式细胞仪检测细胞周期 AGEs 组降低 G0/G1 期比例, 增加 S 期比例, 而 AGEs + 二甲双胍组增加 G0/G1 期比例, 减少 S 期比例 ($P < 0.05$), 诱导细胞周期阻滞在 G0/G1 期; 细胞侵袭实验显示 AGEs 可显著提高 SW480 细胞侵袭指数, 而二甲双胍处理能显著降低 AGEs 诱导的侵袭指数; 同时二甲双胍抑制 AGEs 诱导的上皮间质转化 (EMT), 表现为上皮来源的 E-cadherin 蛋白表达增加和间质来源的 Vimentin 蛋白表达降低。以上两项研究提示二甲双胍可以通过诱导细胞周期停滞、促进细胞凋亡和抑制癌细胞侵袭转移发挥抗肿瘤作用。

1.5 胰腺癌 有研究^[14]表明, 将 6 周龄胰腺肿瘤小鼠模型 (每组 10 只) 在注射腺病毒之前给予腹腔注射生理盐水 (对照组) 1 周或二甲双胍 ($125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 1 周或 3 周, 随后继续他们各自的注射 6 周。与对照组相比, 二甲双胍治疗 1 周和 3 周组显著降低小鼠模型的肿瘤体积, 而 1 周组和 3 周组之间差异无统计学意义。实验还证明二甲双胍抑制肿瘤生长与抑制核因子- κB (NF- κB)/信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 炎症信号和激活 AMPK 有关。Cheng 等^[15]研究表明, 在生理葡萄糖浓度 ($5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 下, 二甲双胍通过减少活性氧的产生降低胰腺癌细胞生长, 可能是由于二甲双胍在一定程度上减少 NADPH 氧化酶 4 (NOX4) 蛋白质的表达, 降低氧化应激; 以及潜在增加锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 的清除作用和过氧化氢酶的活性。但是二甲双胍降低 NOX4 蛋白的机制以及对过氧化氢酶的转录调控作用还需要进一步的探索。

2 泌尿生殖系统肿瘤

2.1 肾癌 高胰岛素血症被认为能够提高癌症风险, 其机制可能是由于胰岛素诱导的氧化应激和 DNA 损伤。一项体外与体内实验^[16]表明, 将大鼠肾脏的上皮细胞 (NRK) 分为胰岛素组、二甲双胍组、胰岛素 + 二甲双胍组, 单细胞凝胶电泳检测 DNA 损伤发现胰岛素可以诱导 DNA 损伤, 而二甲双胍可以抑制这种效应; 体内模型实验也支持了这种观点。提示二甲双胍可以保护肾脏细胞免受高胰岛素血症诱导的氧化应激和 DNA 损伤, 降低肾癌的风险。在体外细胞侵袭和迁移试验^[17]中, 发现二甲双胍能够抑制人肾癌细胞株 786-O 的侵袭和转移, 给予二甲双胍处理后, P-AMPK 蛋白表达水平升高, P-mTOR、P-S6K1 (Thr389) 和 P-S6 (Ser235/

236) 蛋白水平下降, 且基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的表达降低, 并且具有浓度依赖性, 证明二甲双胍抑制肾癌细胞的增值作用是通过激活 AMPK/mTOR 信号通路及下调 MMP-2、MMP-9 蛋白的表达实现的。提示二甲双胍可能有较好的抑制肾癌转移的作用, 作为转移性肾癌治疗的潜力选择。这两项研究表明二甲双胍可以降低氧化应激、抑制肿瘤细胞侵袭和转移来抑制肾癌细胞的增殖。

2.2 卵巢癌 印度一项研究^[18]表明, 采用化疗初治的 III 期上皮性卵巢癌患者腹水标本培养细胞, MTT 法检测二甲双胍处理后细胞活性均受到抑制, 并呈剂量依赖性。经过标准化后, 选取 $3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 二甲双胍 48 h 持续作用于卵巢癌细胞。流式细胞术检测发现, 与对照组相比, 二甲双胍组 G0/G1 和 S 期细胞增多。不同原代培养的细胞对二甲双胍的反应有很大差异。与对照组相比, 二甲双胍治疗原代培养细胞凋亡的范围是 19.3% ~ 58.8%; 免疫印迹法发现与对照组相比, 二甲双胍组抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2 表达下降了 1.8 倍, 而促细胞凋亡蛋白 Bax 增加了 2.1 倍, 导致 Bax/Bcl-2 比值增加, 提示二甲双胍可以通过上调 Bax 蛋白表达、下调 Bcl-2 蛋白表达来诱导原发性卵巢癌细胞凋亡, 阻滞细胞周期于 G0/G1 和 S 期, 抑制细胞增殖。徐森等^[19]研究二甲双胍对卵巢癌肿瘤相关成纤维细胞 (CAF) 活性的影响, 发现卵巢癌中白细胞介素-6 (IL-6) 可能参与维持了间质 CAF 细胞活性和间质属性, 二甲双胍可能通过下调 CAF 中 IL-6/P-STAT3 通路从而抑制卵巢癌 CAF 对肿瘤细胞的支持作用, 降低肿瘤的增殖侵袭转移。有研究^[20]将腹腔成瘤的小鼠分为安慰剂组、紫杉醇组、二甲双胍组及紫杉醇联合二甲双胍组, 发现紫杉醇联合二甲双胍组比安慰剂组肿瘤质量减少 60% ($P = 0.02$); 比紫杉醇或二甲双胍单药组肿瘤负荷分别减少 40% 和 42%。这表明联合使用二甲双胍后紫杉醇的敏感性增强, 可以降低化疗药物的浓度减轻其不良反应, 提示二甲双胍可能作为卵巢癌治疗的一种辅助治疗药物。

2.3 子宫内膜癌 王梦莹等^[21]体外研究表明, 以不同浓度 ($0, 1, 5, 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的二甲双胍作用于 Ishikawa 细胞分别干预 24、48、72 h, 细胞增殖均受到明显的抑制, 且抑制程度呈浓度时间依赖性; 干预 48 h 后, 检测 mTOR 和 DNA 损伤反应调节基因 (REDD1) mRNA 和蛋白的表达, 发现二甲双胍能明显上调 REDD1 的表达, 同时下调 mTOR 的表

达,提示二甲双胍可能通过 REDD1/mTOR 信号通路抑制子宫内膜癌细胞增殖。REDD1 是低氧诱导因子-1(HIF-1)的靶基因,在细胞凋亡过程中发挥重要的调节作用。一项Ⅱ期临床试验^[22]纳入 17 例子宫内膜不典型增生及 19 例局限在内膜的早期子宫内膜癌患者,均给予甲羟孕酮($400\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)和二甲双胍($750\sim 2\,250\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)24~36 周以达到完全缓解,其中 2 例在第 12 周时发生进展,第 36 周时 29 例达到完全缓解,5 例部分缓解,缓解后中位随访时间为 38 个月(9~66 个月),完全缓解的有 3 例(10.3%)复发,3 年无复发生存率为 89%,无患者出现严重的毒性反应。提示二甲双胍可以抑制子宫内膜癌复发和延长甲羟孕酮治疗后的无复发生存期。

2.4 前列腺癌 张晶等^[23]研究表明,使用不同浓度二甲双胍($1\sim 50\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理前列腺癌 Vcap 细胞,MTS 比色法发现与对照组(PBS 处理组)相比,Vcap 细胞的增殖率均显著降低($P<0.05$),且呈浓度和时间依赖性;RT-PCR 和 Western blotting 测定 $5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 二甲双胍对 Vcap 细胞上皮指标物(E-cadherin、 β -catenin)和间质指标物(Vimentin、N-cadherin)mRNA 和蛋白表达水平的影响,发现 E-cadherin 和 β -catenin 的 mRNA 和蛋白表达水平明显升高而 Vimentin 和 N-cadherin 的 mRNA 和蛋白表达水平显著降低;同时二甲双胍可显著上调 miR30a 的表达水平,推断二甲双胍抑制前列腺癌 Vcap 细胞的增殖可能涉及其对 miR30a 的上调作用。Ge 等^[24]研究发现二甲双胍可以通过两个独立的路径发挥抗癌作用:不依赖 AMPK 路径和依赖 AMPK 路径。在存在 N-cadherin 表达的癌细胞中,二甲双胍抑制 TWIST1/N-Cadherin/NF- κ B 信号通路,然而在 N-cadherin 缺乏癌细胞中,二甲双胍治疗后,AMPK 首先被激活,随后激活的 AMPK 抑制 NF- κ B 信号。最后他们从 984 例接受根治性前列腺切除术治疗前列腺癌患者的队列中,确定了 49 例使用二甲双胍治疗糖尿病且 Gleason 评分 ≥ 7 分的患者,评估前列腺癌样本中 N-cadherin, p65 和 AMPK 的表达来评估是否这些生物标志物有临床实用性,结果发现这些生物标志物的水平可以预测二甲双胍治疗后前列腺癌术后的复发,有助于识别出从二甲双胍抗肿瘤作用中获益的患者。有研究^[25]显示肿瘤干细胞可能是前列腺癌新的药物作用靶点,二甲双胍可能作为潜在的肿瘤干细胞敏化剂,提高肿瘤干细胞对传统癌症治疗的敏感性,避免治疗抵抗,提高治疗效果。

3 其他肿瘤

有研究发现,对于乳腺癌细胞,长期二甲双胍治疗会导致二甲双胍获得性耐药的发展,耐药细胞的特点是不受 AMPK 活性的影响,但不可逆抑制雌激素受体(ER)和组成性激活 Akt/Snail1 信号。Akt/Snail1 信号与二甲双胍/他莫昔芬抵抗的进展有关,可能被认为是一个新的角度去克服抵抗,增加细胞对二甲双胍/他莫昔芬的敏感性^[26]。

有研究表明^[27],二甲双胍联合多柔比星处理急性早幼粒细胞白血病 NB4 细胞后,可以增加多柔比星的化疗敏感性。结果显示二甲双胍联合多柔比星对 NB4 细胞的增殖抑制率明显高于单用多柔比星组,同时二甲双胍可以诱导 NB4 细胞凋亡,可能是因为二甲双胍促进 NB4 细胞中 caspase-9 及 caspase-3 的活化。

黑素瘤是恶性程度极高的肿瘤,病死率高。有研究表明^[28],二甲双胍和顺铂联用对 B16F10 黑素瘤细胞具有协同抑制作用($\text{CDI}<1$),流式细胞术结果表明二甲双胍顺铂联用组的凋亡细胞率明显高于空白对照组、二甲双胍组及顺铂组,提示了这种协同效应可能是通过增强凋亡诱导效应来实现。

神经胶质瘤是最常见的颅内原发性恶性肿瘤。研究发现二甲双胍和替莫唑胺在体内外协同抑制胶质瘤细胞和神经胶质瘤干细胞的生长,其机制是下调 AKT-mTOR 信号通路,有效降低 mTOR、4EBP1 及 PS6K 磷酸化水平。替莫唑胺联合二甲双胍可抑制胶质瘤干细胞自我更新能力,在一定程度上消除肿瘤干细胞^[29]。

4 展望

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线药物,近年来还发现对大多数临床具有抗肿瘤作用,包括消化系统肿瘤、泌尿生殖系统肿瘤、肺癌、乳腺癌、白血病、黑素瘤与神经胶质瘤等。虽然目前有关二甲双胍联合化疗药物抗肿瘤的研究不断开展,但仍存在以下问题:(1)大多研究的对象是糖尿病患者,在非糖尿病患者中的疗效尚缺乏较多数据;(2)在基础研究中,二甲双胍的药物浓度远远高于临床中使用的浓度,将来在临床应用中剂量如何选择?相信随着研究的不断深入,二甲双胍有望成为新一代的抗肿瘤药物或辅助抗肿瘤药物,为肿瘤治疗提供新的手段。

参考文献

- [1] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015[J]. Diabetes Care, 2015, 38(Supplement 1):S1-S93.

- [2] 顾云娟,贾伟平. 降糖药物与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(11):1170-1173.
- [3] GIOVANNUCCI E, HARLAN DM, ARCHER MC, et al. Diabetes and cancer; a consensus report[J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(4):207-221.
- [4] FENG Y, KE C, TANG Q, et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1088.
- [5] 王涛,王峰,何炜,等. 二甲双胍对食管癌 KYSE450 细胞系增殖和凋亡的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 50(3):305-309.
- [6] ZHANG ZJ, ZHENG ZJ, SHI R, et al. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7):2347-2353.
- [7] 彭晓初,刘燕,邹大进,等. 二甲双胍对人肝癌细胞 HepG2 增殖及脂肪酸合酶的影响[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(4):360-364.
- [8] GONG J, SHEN S, YANG Y, et al. Inhibition of FASN suppresses migration, invasion and growth in hepatoma carcinoma cells by deregulating the HIF-1 α /IGFBP1 pathway[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(3):883-892.
- [9] MIYOSHI H, KATO K, IWAMA H, et al. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. *International Journal of Oncology*, 2014, 45(1):322-332.
- [10] CHEN G, FENG W, ZHANG S, et al. Metformin inhibits gastric cancer via the inhibition of HIF1 α /PKM2 signaling[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(4):1423-1434.
- [11] MEI ZB, ZHANG ZJ, LIU CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes; a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91818.
- [12] TSAI CC, CHUANG TW, CHEN LJ, et al. Increase in apoptosis by combination of metformin with silibinin in human colorectal cancer cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(14):4169-4177.
- [13] 郭娜,逢曙光. 二甲双胍抑制晚期糖基化终产物诱导的大肠癌细胞侵袭和上皮间质转化[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(19):5374-5377.
- [14] TAN XL, BHATTACHARYYA KK, DUTTA SK, et al. Metformin suppresses pancreatic tumor growth with inhibition of NF κ B/STAT3 inflammatory signaling[J]. *Pancreas*, 2015, 44(4):636-647.
- [15] CHENG G, LANZA-JACOBY S. Metformin decreases growth of pancreatic cancer cells by decreasing reactive oxygen species: Role of NOX4[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 465(1):41-46.
- [16] OTHMAN EM, OLI RG, ARIAS-LOZA PA, et al. Metformin protects kidney cells from insulin-mediated genotoxicity in vitro and in male Zucker diabetic fatty rats[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(2):548-559.
- [17] 来成军,曲红华,郭晓宇,等. 二甲双胍对肾癌 786-O 细胞迁移和侵袭的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(2):29-32.
- [18] PATEL S, SINGH N, KUMAR L. Evaluation of effects of metformin in primary ovarian cancer cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(16):6973-6979.
- [19] 徐森,杨宗元,靳平,等. 二甲双胍通过下调 IL-6 抑制卵巢肿瘤相关成纤维细胞活性的研究[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(1):1-5.
- [20] LENGUEL E, LITCHFIELD LM, MITRA AK, et al. Metformin inhibits ovarian cancer growth and increases sensitivity to paclitaxel in mouse models[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4):479-471.
- [21] 王梦莹,秦淑兰,赖晓阳. 二甲双胍对子宫内腺癌细胞增殖的影响及其机制[J]. 山东医药, 2016, 56(1):27-29.
- [22] MITSUHASHI A, SATO Y, KIYOKAWA T, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(2):262-266.
- [23] 张晶,王林,夏平钊,等. 二甲双胍抑制人前列腺癌细胞上皮间质转化及其作用机制[J]. 山东大学学报(医学版), 2013, 51(9):35-39, 44.
- [24] GE R, WANG Z, WU S, et al. Metformin represses cancer cells via alternate pathways in N-cadherin expressing vs. N-cadherin deficient cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):28973-28987.
- [25] MAYER MJ, KLOTZ LH, VENKATESWARAN V. Metformin and prostate cancer stem cells; a novel therapeutic target[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015, 18(4):303-309.
- [26] SCHERBAKOV AM, SOROKIN DV, TATARSKIY VV Jr, et al. The phenomenon of acquired resistance to metformin in breast cancer cells; The interaction of growth pathways and estrogen receptor signaling[J]. *IUBMB Life*, 2016, 68(4):281-292.
- [27] 袁莹莹,滕镭,施文瑜. 二甲双胍对急性早幼粒细胞白血病 NB4 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20(5):575-579.
- [28] 梁官钊,李保强,韩晨珠,等. 二甲双胍和顺铂联用对 B16F10 黑色素瘤细胞的协同抑制效应[J]. 中国皮肤性病杂志, 2015, 29(1):16-19, 23.
- [29] YU Z, ZHAO G, XIE G, et al. Metformin and temozolomide act synergistically to inhibit growth of glioma cells and glioma stem cells in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32):32930-32943.

(收稿日期:2017-02-14,修回日期:2017-03-14)