

二甲双胍联合化疗药物抗肿瘤的研究进展

阚官婷, 俞建东, 熊阳* (浙江中医药大学药学院, 杭州 311402)

摘要: 二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病的一线降糖药, 不仅具有降糖作用, 还可以对多种肿瘤起到防治作用, 包括乳腺癌、肺癌、肝癌、子宫内膜癌、结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌等。近年来, 越来越多的研究倾向于将二甲双胍与临床中常用的化疗药物联合, 从而使化疗药物增效减毒并提高患者生存率以及改善预后。本文主要对二甲双胍联合化疗药物抗肿瘤的作用机制及其在临床研究中的应用展开综述。

关键词: 二甲双胍; 肿瘤; 联合治疗; 抗肿瘤机制; 临床研究

中图分类号: R73 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)16-2025-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.16.019

引用本文: 阚官婷, 俞建东, 熊阳. 二甲双胍联合化疗药物抗肿瘤的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(16): 2025-2030.

Research Progress of Metformin Combined and Chemotherapeutics in Anti-tumor

KAN Guanting, YU Jiandong, XIONG Yang* (College of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China)

ABSTRACT: Metformin is a first line therapeutic agent that has been used to treat type II diabetes mellitus, it also has been reported to be a potential anticancer drug which have cancer prevention effects or synergistic effects with chemotherapeutics against various cancers including breast cancer, lung cancer, liver cancer, endometrial cancer, colorectal cancer, and so on. In recent years, numerous studies tend to combine metformin with chemotherapeutics to achieve a significant anti-tumor effect with lower systemic toxicity and to improve survival and prognosis of the patients. In this review, the synergistic anticancer mechanisms of metformin combined with chemotherapeutics and its application in clinical research were summarized.

KEYWORDS: metformin; tumor; combination therapy; anti-tumor mechanism; clinical research

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)在所有糖尿病类型中约占 95%, 其患者主要表现为胰岛素抵抗、胰岛细胞功能障碍和胰岛素分泌减少等^[1]。近些年来大量流行病学研究表明, 糖尿病(主要为 T2DM)患者肿瘤的发病率明显高于非糖尿病患者^[1-2]。二甲双胍是治疗 T2DM 的一线药物, 因其有效性、安全性、经济性而广泛应用于临床^[1]。自 2005 年发表的一项开创性的观察性研究发现^[3-4], 使用二甲双胍与降低糖尿病患者的癌症风险之间存在关联。该研究报告表明二甲双胍可降低 23% 的癌症风险, 并能对多种肿瘤(如乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌等)存在抑制作用。近年来, 大量学者对其抗肿瘤作用展开了研究, 目前已经发现的二甲双胍抗肿瘤机制主要包括抑制肿瘤能量代谢、细胞周期停滞及诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭转移等^[1-6]。

化学疗法是治疗恶性肿瘤的主要手段之一, 但很多患者无法耐受其不良反应而影响其治疗效

果。近年来, 很多临床研究集中于二甲双胍联合不同化疗药物治疗乳腺癌、肠癌等多种癌症, 取得了令人满意的临床效果^[7]。联合用药一方面可增加抗肿瘤效果, 减轻高剂量单独用药时对机体产生的不良反应; 另一方面在一定程度上可避免或逆转肿瘤细胞的多药耐药(multi-drug resistance, MDR)现象, 从而获得更好的抗肿瘤效果^[3]。本文主要针对二甲双胍联合化疗药物的作用机制及其在不同肿瘤上的临床试验展开综述, 以便为今后的科学研究及临床应用提供一定的理论帮助。

1 二甲双胍联合化疗药物的抗肿瘤作用机制

1.1 抑制肿瘤能量代谢

1.1.1 AMPK 依赖途径 腺苷-磷酸激活的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是一个高度保守的代谢总调节因子, 可在细胞和生理水平保持代谢应激过程中的能量平衡^[5-7]。20 世纪 20 年代, 诺贝尔奖得主奥托·华宝(Otto Warburg)发现了第一个肿瘤特异性改变——代谢改变^[4]。同时, 后续的大量研究报道

基金项目: 国家自然科学基金项目(81774011, 81473434)

作者简介: 阚官婷, 女 Tel: (0571) 61768158 E-mail: kanguanting@163.com 共同第一作者: 俞建东, 男, 硕士生 Tel: (0571)61768158 E-mail: yujiandong1993@126.com *通信作者: 熊阳, 女, 博士, 教授, 博导 Tel: (0571)61768158 E-mail: xyxnb@126.com

也表明,癌症的基本特征与癌细胞固有代谢的改变息息相关,如肿瘤细胞可以产生大量碳酸氢盐和乳酸,这些酸不仅会帮助肿瘤细胞调控肿瘤微环境^[8],从而有利于肿瘤侵袭和肿瘤免疫抑制^[9],同时,乳酸还是需氧糖酵解的主要最终产物。因此,激活 AMPK 信号通路对于肿瘤的发生与发展有重要的抑制作用,同时活化的 AMPK 也有可能与其他抑癌因子产生协同作用。

目前,AMPK 激活剂作为代谢抑制剂用于癌症治疗的临床前和临床评估尚处于起步阶段,其中二甲双胍为主要研究对象之一^[10]。肝脏激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)分别为 AMPK 的上游和下游信号^[11]。因此,大量研究对二甲双胍 AMPK 以来的抗肿瘤机制主要集中在 LKB1-AMPK-mTOR 通路。

LKB1-AMPK 相互作用除了可调节肝脏的葡萄糖稳态,还能抑制蛋白质合成,抑制细胞的生长和增殖^[12]。二甲双胍激活 AMPK 后,引起结节性硬化复合物 2(tuberous sclerosis 2, TSC2)磷酸化, TSC1/TSC2 复合体的形成可直接抑制 mTOR,从而导致 mTOR 信号传导通路中 2 个重要的下游靶分子-磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶(p70 ribosomal S6 protein kinases, p70S6K)和真核起始因子 4E-结合蛋白(4E-binding protein, 4EBP)合成的减少,由于其磷酸化水平随之降低, mRNA 翻译受到抑制,蛋白质合成减少,从而抑制肿瘤细胞增殖^[13-14]。但是在多数肿瘤细胞中都会发生 LKB1 的突变, LKB1 的突变直接导致 AMPK 对代谢应激的反应减弱甚至消失^[1],因此, AMPK 依赖的途径在抑制肿瘤细胞生长和增殖作用上可能会被减弱^[15]。

1.1.2 直接抑制 mTOR 途径 mTOR 信号通路主要负责调控氨基酸、葡萄糖、核苷酸、脂肪酸和脂质代谢^[16]。在肿瘤细胞中 mTOR 被频繁激活并控制着肿瘤细胞的生长和新陈代谢^[16-17]。二甲双胍除了可通过激活 AMPK-mTOR 信号通路外,亦可直接作用于 mTOR 信号通路抑制肿瘤细胞增殖,即绕过 AMPK 信号通路并借助其他多个上游通路直接调节 mTOR 信号(如 PI3K/Akt/ mTOR/HIF 途径),从而改变肿瘤的能量代谢^[3-17]。

1.2 阻滞细胞周期及诱导细胞凋亡

细胞凋亡是发生在生理和病理条件下的一个有序的、协调的细胞过程,其在许多疾病的发病

过程中起着至关重要的作用,因此了解细胞凋亡的潜在机制是非常重要的。细胞凋亡过少导致恶性细胞不会死亡,因此目前使肿瘤细胞对细胞凋亡恢复敏感是化疗药物的研究目标之一^[18]。研究报道,二甲双胍可通过调控内源性线粒体介导的凋亡途径来诱导肿瘤细胞的凋亡^[19],即上调促凋亡蛋白 Bax 表达、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,进而抑制肿瘤细胞增殖^[19-20]。Bcl-2 是线粒体凋亡途径和细胞周期调控的关键调节因子^[21],与肿瘤细胞凋亡密切相关^[22]。而当二甲双胍与化疗药物联用时,这种抗肿瘤机制则更显著,如其在与 5-氟尿嘧啶(5-FU)联合治疗结肠癌时^[23],与单独用药组比较,联合用药组的抗凋亡蛋白 Mcl-1、Bcl-2 表达显著下调,同时促凋亡蛋白 Bak、Bax 显著上调。

同时,研究发现二甲双胍也可以增强化疗药物如阿霉素、顺铂在肿瘤细胞中的抗有丝分裂作用^[24]。阿霉素属于周期非特异性药物,对处于各个生长周期的肿瘤细胞都具有杀伤效应,尤其是 DNA 合成期(即 S 期)以及有丝分裂期(即 M 期),但具有极强的细胞毒性^[25]。二甲双胍与阿霉素联合用药后,可以降低其对正常细胞的毒性,增强阿霉素的抗肿瘤作用,其协同抗肿瘤作用机制主要是直接抑制肿瘤细胞的核酸合成,影响细胞周期,进而抑制肿瘤细胞增殖^[26-27]。

1.3 胰岛素和胰岛素样生长因子-1 依赖抗肿瘤途径

胰岛素和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是刺激细胞生存和有丝分裂的潜在生长因子^[28]。研究表明血清中 IGF-1 的水平与包括前列腺癌和乳腺癌在内的癌症风险升高息息相关^[29]。胰岛素不仅可以结合并活化胰岛素受体,还可以活化 IGF-1 受体(IGF-1 receptor, IGF-1R),并通过一系列信号传导促进异常细胞的生长和增殖^[29],当 IGF-1 与 IGF-1R 结合后,激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)信号通路,再进一步激活 AKT,形成 IGF-1/PI3K/AKT 通路^[30-31];另外胰岛素受体也可以通过生长因子受体结合蛋白 2(growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)传递信号到 Ras/Raf/ERK 形成 IR/GRB2/Ras/Raf/ERK 通路,这 2 条通路在调节细胞生存与增殖方面都起着至关重要的作用^[32]。

二甲双胍作为胰岛素增敏剂,已有大量研究报道二甲双胍可以下调 IGF-1 和 IGF-1R 的表达,

从而阻断与细胞生长有关的 PI3K/AKT/mTOR 和 RAS/RAF/MAPK 通路^[33], 从而抑制肿瘤细胞的生长。但由于这 2 条信号通路存在相互交织的特性, 其中一个级联反应(在癌症中经常发生)的活性变化可能导致另一个级联反应的信号改变^[29]。

1.4 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

通常情况下, 肿瘤细胞的迁移和侵袭能力与其恶性程度密切相关。二甲双胍抑制肿瘤的迁移和侵袭主要通过抑制转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)介导的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达实现的^[34-35]。研究发现二甲双胍可以显著抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭, 且在联合化疗药物(如奥沙利铂^[36]、阿霉素^[26-27]、紫杉醇^[37])后更为显著, 其抑制迁移和侵袭与抑制 MMP-2、MMP-9 蛋白的表达有关。由于肿瘤形成是促炎因子和抑炎因子失衡的结果^[38-39], 而 IL-6 是活化的 T 细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子, 主要参与体内的炎症反应^[39]。因此目前大量研究报道集中在聚二甲双胍可以通过下调 IL-6 的表达或者抑制 IL-6/STAT3 信号通路来逆转 EMT, 从而抑制肿瘤细胞的迁移。

1.5 选择性抑制肿瘤干细胞(cell stem cells, CSCs)

CSCs 是存在于肿瘤组织中少数具有无限增殖能力的细胞^[40], 是肿瘤细胞分化、生长、发展和肿瘤耐药、放射及化学治疗后肿瘤复发的主要原因^[41], 且与肿瘤的转移、耐药有关^[36-39]。研究发现二甲双胍在与化疗药物联合后, 可显著减少 CSCs 数量并显著延长肿瘤缓解期^[42]。Hirsch 等^[43]在对低剂量二甲双胍干预不同分型乳腺癌的研究中发现, 二甲双胍可以选择性杀死乳腺癌细胞株中的 CSCs; 此外, Hirsch 等还发现在异种移植小鼠模型中, 二甲双胍与阿霉素的组合疗法比单一疗法更能有效抑制肿瘤生长和防止复发。Shank 等^[44]在二甲双胍治疗卵巢癌 CSCs 的体外研究中也同样发现二甲双胍能显著抑制患者肿瘤中 CSCs 肿瘤球的形成。另外, 二甲双胍在联合一些化疗药物(如阿霉素、紫杉醇或卡铂)后, CSCs 显著消除, 且无瘤缓解期延长; 并且与二甲双胍联合后, 化疗药物的给药剂量显著减小^[45]。

1.6 逆转 MDR 现象

MDR 是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生抗

药性的同时, 对结构和作用机制不同的抗肿瘤药物产生交叉耐药性。MDR 是肿瘤化疗失败的主要原因之一, 目前肿瘤细胞 MDR 现象最主要的机制为 ATP 结合盒(ATP binding cassette, ABC)转运体的过表达^[46]。ABC 转运体为外排型转运体, 它可以将某些化疗药物排出肿瘤细胞外, 从而增加肿瘤细胞对化疗药物的耐受性。ABC 转运体主要包括 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp, 亦作 multidrug resistance 1, MDR1)、多药耐药相关蛋白-1(multidrug resistance-associated protein 1, MRP1)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)^[46-49]。Kim 等^[50]发现二甲双胍通过激活 AMPK 并抑制核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和环磷腺苷效应元件结合蛋白的活性, 下调 P-gp 的表达来逆转乳腺癌耐药细胞对阿霉素的耐药现象。同时, Matassa 等发现 MDR 是驱动肿瘤能量代谢和炎症诱导的关键介质, 而二甲双胍/寡霉素可通过抑制线粒体氧化磷酸化来逆转肿瘤的耐药性^[51]。

2 二甲双胍与化疗药物的协同抗肿瘤作用的临床研究

应用 www.clinicaltrials.gov 网址, 搜索“Metformin”“Completed Studies”和“Cancer”获取相关临床试验信息, 结果显示有 138 项关于二甲双胍协同化疗药物抗肿瘤的临床试验, 这些试验主要研究二甲双胍在治疗早期或晚期癌症中的临床及生物学作用, 对肿瘤代谢的影响, 与化疗药物联用的药效学并主要以病理反应率、无进展生存期和无复发生存期标志物为影响指标, 此外还有些试验(NCT00659568)旨在确定肿瘤中二甲双胍与化疗药物联合的最大耐受剂量。一项已完成的临床研究(NCT01442870)将二甲双胍联合 26 种化疗方案用于 17 种肿瘤类型, 评价二甲双胍与化疗药物联用后的安全性与有效性。其中 46% 患者显示疾病稳定, 28% 表现出有利的变化。以下主要介绍几种目前临床实验进行较多的肿瘤类型。

2.1 乳腺癌

乳腺癌(包括但不限于 HER-2 阳性乳腺癌、转移性乳腺癌、HER-2 阴性乳腺癌)是应用二甲双胍联合方案最多的肿瘤之一, 目前已完成的临床试验有 15 项, 这些试验中的化疗药物包括卡培他滨、顺铂、卡铂、紫杉醇、阿霉素、环磷酰胺、多西他赛、曲妥珠单抗、厄洛替尼等。试验项目主要

包括标准化疗(如蒽环类、铂类、紫杉烷类或卡培他滨)+二甲双胍/安慰剂治疗转移性乳腺癌Ⅱ期试验(NCT01310231),多柔比星+环磷酰胺+二甲双胍/安慰剂治疗 HER-2 转移性乳腺癌(NCT01885013);新辅助化疗(多西他赛+卡铂+赫赛汀+帕妥珠单抗)+二甲双胍/安慰剂作为治疗 HER-2 阳性乳腺癌(NCT03238495),这些临床研究终点多为评价病理完全反应率、无进展生存期以及安全性等;也有一些较为特殊的临床试验,如评价二甲双胍是否降低化疗药物(阿霉素)的心脏毒性(NCT02472353);二甲双胍是否可以降低肿瘤细胞线粒体代谢(NCT01266486);二甲双胍在超重或肥胖的乳腺癌高危患者中的药效学比较(NCT01793948);二甲双胍是否可以通过减少 IGF-1 来增加患者存活率等。这些临床试验对二甲双胍联合化疗药物的研究主要集中在抑制肿瘤能量代谢、阻滞细胞周期及诱导细胞凋亡、抑制 IGF-1 因子、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭方面,同时一些替代标记也被用来研究二甲双胍联合化疗药物对乳腺癌的影响,如 Ki67、p70S6K、4EBP、AMPK 等^[11]。

2.2 子宫内膜癌

既往研究表明,二甲双胍可抑制非糖尿病患者体内子宫内膜癌细胞生长,且抑制肿瘤增殖标志物 Ki67 和 p70S6K 表达,增强顺铂的抗癌作用^[52]。Meta 分析表明二甲双胍辅助治疗可能有助于非典型子宫内膜增生逆转为正常子宫内膜,并有助于提高总体生存率^[53]。目前,与二甲双胍联合治疗子宫内膜癌的化疗药物主要为奥拉帕尼、紫杉醇、卡铂、环磷酰胺、依维莫司和来曲唑等。二甲双胍可以使癌细胞对药物更加敏感,从而帮助紫杉醇和卡铂更好地发挥作用。但目前并不清楚紫杉醇和卡铂联合或不联合盐酸二甲双胍治疗子宫内膜癌是否更有效,故而研究(NCT02065687)采用紫杉醇+卡铂+二甲双胍/安慰剂方案治疗Ⅲ、Ⅳ期或已复发的子宫内膜癌患者,评估 5 年无进展生存期与总体存活率。另外一项研究(NCT02755844)利用节律性环磷酰胺+二甲双胍+奥拉帕尼治疗子宫内膜癌,并评价了其安全性和有效性。该研究中,节律性环磷酰胺作为烷基化剂,具有抗血管生成作用,具有良好的毒性,可增加奥拉帕尼的抗增殖作用,而二甲双胍可通过下调 IGF-1R 和 PI3K/AKT/mTOR 通路而增强奥拉

帕尼的抗肿瘤作用,并且该组合可以显著减小不良反应。也有其他研究(NCT01797523)采用来曲唑+依维莫司+二甲双胍方案,评估该方案对晚期或复发性子宫内膜癌的疗效及安全性。上述临床试验均在开展中,结果可能会为二甲双胍在子宫内膜癌患者中的生存获益提供证据。

2.3 胰腺癌

二甲双胍正与多种化疗药物联合治疗转移性胰腺癌,这些药物包括顺铂、卡培他滨、表阿霉素、厄洛替尼、吉西他滨、紫杉醇和 FOLFOX(氟尿嘧啶、奥沙利铂、亮氨酸)。研究(NCT01167738)为顺铂+盐酸表阿霉素+卡培他滨+盐酸吉西他滨化疗对转移性胰腺癌患者的Ⅱ期试验,研究(NCT01210911)为 EGFR-TKI 抑制剂厄洛替尼+二甲双胍+吉西他滨对转移性胰腺癌患者 MAPK 和 PI3K 通路同时阻断的活性和安全性的Ⅱ期试验,研究(NCT01666730)为盐酸二甲双胍+白细胞介素钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂治疗转移性胰腺癌的疗效的Ⅱ期试验。这些临床试验均在进行中,它们主要评价了患者 6 个月后无进展生存期和总体生存率。

2.4 结直肠癌

Meta 分析表明,二甲双胍治疗 T2DM 患者可以降低结肠腺瘤和结直肠癌的相关风险^[54-55]。一项已完成的研究(NCT01941953)评估二甲双胍和 5-氟尿嘧啶用于二线化疗后进展的转移性结直肠癌患者中的疗效和安全性,结果显示 22.0%(11/50)的患者达到了终点,整体无进展生存期为 1.8 个月,中位总体存活率为 7.9 个月^[56],说明二甲双胍和 5-氟尿嘧啶在难治性结直肠癌患者中具有较好的疗效。另一项正在进行中的研究(NCT01930864)试图确定二甲双胍联合伊立替康用于二线化疗的结直肠癌患者后是否能改善肿瘤控制。

3 总结

目前恶性肿瘤是威胁人类生命健康最大的疾病,临床治疗中常常因为抗癌药物毒性大、肿瘤细胞易产生耐药性而导致疗效不佳,以致患者预后差,生存率低。二甲双胍作为治疗 T2DM 的一线降糖药,因其安全、有效、经济等优点而广泛应用于临床^[1-3]。流行病学调查显示二甲双胍可以降低多种肿瘤发病率,并能改善 T2DM 合并肿瘤患者的预后^[1],因此临床上常将二甲双胍或二甲双胍类似物与抗癌药物联用治疗恶性肿瘤,以获得更好的治疗效果,提高患者生存率。本文主要综

述了近年来二甲双胍与不同化疗药物联合抗肿瘤可能的分子机制及其临床研究进展。本综述发现二甲双胍协同化疗药物可通过调节 LKB1/AMPK/mTOR 相关通路及胰岛素/IGF-1 轴等多种机制直接或间接发挥抗肿瘤作用；并且靶向 CSCs 抑制肿瘤细胞增殖、促进其凋亡的作用机制也逐渐被证实，但需要进一步研究确定二甲双胍的直接靶点，以及已经在体内外证实的抗癌反应的关键调控因子/介质。通过深入研究二甲双胍抗肿瘤分子机制以及其协同化疗药物抗肿瘤的机制，将有助于优化二甲双胍与其他化疗药物联合使用的治疗方案，尤其是对非糖尿病癌症患者。目前临床研究中对于二甲双胍联合不同化疗药物的组合、用药顺序、用药剂量以及药物敏感人群的生物标志物亟需进一步临床试验探索，从而为临床联合用药提供更合理有效的科学依据。

REFERENCES

- [1] XUE C J, LIU K X. Advances of the anti-tumor research of metformin [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2015, 50(10): 1210-1216.
- [2] LU L X, QIN K. Advances in the anti-tumor effects of metformin [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2018, 22(3): 402-406.
- [3] CAO X J, WANG Y F, YING Y H, et al. Study on doxorubicin and quercetin co-encapsulated micelles for reversing multidrug resistance of breast cancer [J]. China Pharmacist(中国药师), 2018, 21(12): 2100-2105.
- [4] LI J P, NING Z F, LIU F X, et al. Repurposing old drugs for a new life: metformin shows promising in cancer care [J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2016, 36(8): 16-21.
- [5] 姜宁, 路平. 二甲双胍抗肿瘤作用机制[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(2): 150-152.
- [6] ZHOU X, MIAO H. Research progress in the anti-cancer effect of metformin [J]. Tianjin Med J(天津医药), 2017, 45(7): 767-771.
- [7] SERRANO D, LAZZERONI M, BONANNI B. Cancer chemoprevention: Much has been done, but there is still much to do. State of the art and possible new approaches [J]. Mol Oncol, 2015, 9(5): 1008-1017.
- [8] MITRAKAS A G, KALAMIDA D, KOUKOURAKIS M I. Effect of mitochondrial metabolism-interfering agents on cancer cell mitochondrial function and radio/chemosensitivity [J]. Anticancer Drugs, 2014, 25(10): 1182-1191.
- [9] ZHENG Y, ZHU J, ZHANG H, et al. Metformin inhibits ovarian cancer growth and migration in vitro and in vivo by enhancing cisplatin cytotoxicity [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(10): 3086-3098.
- [10] AGIUS L, FORD B E, CHACHRA S S. The metformin mechanism on gluconeogenesis and AMPK activation: The metabolite perspective [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3240.
- [11] JIA J, ABUDU Y P, CLAUDE-TAUPIN A, et al. Galectins control MTOR and AMPK in response to lysosomal damage to induce autophagy [J]. Autophagy, 2019, 15(1): 169-171.
- [12] FOGARTY S, ROSS F A, VARA CIRUELOS D, et al. AMPK causes cell cycle arrest in LKB1-deficient cells via activation of CAMKK2 [J]. Mol Cancer Res, 2016, 14(8): 683-695.
- [13] WANG F, DING X, WANG T, et al. Metformin inhibited esophageal squamous cell carcinoma proliferation in vitro and in vivo and enhanced the anti-cancer effect of cisplatin [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0174276.
- [14] CHO S W, YI K H, HAN S K, et al. Therapeutic potential of metformin in papillary thyroid cancer in vitro and in vivo [J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 393(1/2): 24-29.
- [15] LI N, HUANG D, LU N, et al. Role of the LKB1/AMPK pathway in tumor invasion and metastasis of cancer cells (Review) [J]. Oncol Rep, 2015, 34(6): 2821-2826.
- [16] MOSSMANN D, PARK S, HALL M N. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(12): 744-757.
- [17] HSIEH A C, LIU Y, EDLIND M P, et al. The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis [J]. Nature, 2012, 485(7396): 55-61.
- [18] FATHI N, RASHIDI G, KHODADADI A, et al. STAT3 and apoptosis challenges in cancer [J]. Int J Biol Macromol, 2018(117): 993-1001.
- [19] GAO Z Y, LIU Z, BI M H, et al. Metformin induces apoptosis via a mitochondria-mediated pathway in human breast cancer cells in vitro [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(5): 1700-1706.
- [20] 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.
- [21] GROSS A. BCL-2 family proteins as regulators of mitochondria metabolism [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1857(8): 1243-1246.
- [22] WARREN C F A, WONG-BROWN M W, BOWDEN N A. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3): 177. Doi: 10.1038/S41419-019-1407-6.
- [23] HARADA K, FERDOUS T, HARADA T, et al. Metformin in combination with 5-fluorouracil suppresses tumor growth by inhibiting the Warburg effect in human oral squamous cell carcinoma [J]. Int J Oncol, 2016, 49(1): 276-284.
- [24] CHEN G, XU S, RENKO K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): E510-E520.
- [25] NOMURA H, AOKI D, MICHIMAE H, et al. Effect of taxane plus platinum regimens vs doxorubicin plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for endometrial cancer at a high risk of progression: A randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(6): 833-840.
- [26] MARINELLO P C, PANIS C, SILVA T N X, et al. Metformin prevention of doxorubicin resistance in MCF-7 and MDA-MB-231 involves oxidative stress generation and modulation of cell adaptation genes [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5864.
- [27] MACKAY A D, MARCHANT E D, MUNK D J, et al. Multitissue analysis of exercise and metformin on doxorubicin-induced iron dysregulation [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, 316(5): E922-E930.
- [28] SOLAREK W, KOPER M, LEWICKI S, et al. Insulin and insulin-like growth factors act as renal cell cancer intratumoral regulators [J]. J Cell Commun Signal, 2019, 13(3): 381-394.
- [29] HOPKINS B D, GONCALVES M D, CANTLEY L C. Obesity and cancer mechanisms: Cancer metabolism [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(35): 4277-4283.
- [30] HOPKINS B D, GONCALVES M D, CANTLEY L C. Obesity and cancer mechanisms: Cancer metabolism [J]. J Clin

- Oncol, 2016, 34(35): 4277-4283.
- [31] BRAHMKHATRI V P, PRASANNA C, ATREYA H S. Insulin-like growth factor system in cancer: Novel targeted therapies [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 538019.
 - [32] QU Y Y, CHEN Q, LAI X P, et al. SUMOylation of Grb2 enhances the ERK activity by increasing its binding with Sos1 [J]. Mol Cancer, 2014(13): 95. Doi: 10.1186/1476-4598-13-95.
 - [33] ABO-ELMATTY D M, AHMED E A, TAWFIK M K, et al. Metformin enhancing the antitumor efficacy of carboplatin against Ehrlich solid carcinoma grown in diabetic mice: Effect on IGF-1 and tumoral expression of IGF-1 receptors [J]. Int Immunopharmacol, 2017(44): 72-86.
 - [34] GAMAD N, MALIK S, SUCHAL K, et al. Metformin alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats: Pharmacological effects and molecular mechanisms [J]. Biomed Pharmacother, 2018(97): 1544-1553.
 - [35] WAHDAN-ALASWAD R, HARRELL J C, FAN Z, et al. Metformin attenuates transforming growth factor beta (TGF- β) mediated oncogenesis in mesenchymal stem-like/claudin-low triple negative breast cancer [J]. Cell Cycle, 2016, 15(8): 1046-1059.
 - [36] VERNIERI C, GALLI F, FERRARI L, et al. Impact of metformin use and diabetic status during adjuvant fluoropyrimidine-oxaliplatin chemotherapy on the outcome of patients with resected colon cancer: A TOSCA study subanalysis [J]. Oncologist, 2019, 24(3): 385-393.
 - [37] LENGUEL E, LITCHFIELD L M, MITRA A K, et al. Metformin inhibits ovarian cancer growth and increases sensitivity to paclitaxel in mouse models [J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(4): 479.e1-479.e10.
 - [38] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899.
 - [39] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(10): a016295.
 - [40] HIRSCH H A, ILIOPOULOS D, STRUHL K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(3): 972-977.
 - [41] ZANCONATO F, CORDENONSI M, PICCOLO S. YAP/TAZ at the roots of cancer [J]. Cancer Cell, 2016, 29(6): 783-803.
 - [42] SANCHEZ P, BURGOS-RAMOS E, TAVERA A, et al. MYC/PGC-1 α balance determines the metabolic phenotype and plasticity of pancreatic cancer stem cells [J]. Cell Metab, 2015, 22(4): 590-605.
 - [43] HIRSCH H A, ILIOPOULOS D, STRUHL K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(3): 972-977.
 - [44] SHANK J J, YANG K, GHANNAM J, et al. Metformin targets ovarian cancer stem cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(2): 390-397.
 - [45] ILIOPOULOS D, HIRSCH H A, STRUHL K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types [J]. Cancer Res, 2011, 71(9): 3196-3201.
 - [46] CUI Q, WANG J Q, ASSARAF Y G, et al. Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer [J]. Drug Resist Updat, 2018(41): 1-25.
 - [47] KATHAWALA R J, GUPTA P, ASHBY C R, et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: A review of the past decade [J]. Drug Resist Updat, 2015(18): 1-17.
 - [48] PENG Y M, WANG N, WANG Y F, et al. Correlation between reversing effect of cepharanthine hydrochloride on multidrug resistance and P-glycoprotein expression and function of K562/ADR cells [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2012, 47(5): 594-599.
 - [49] ZHANG H, FU L W. Multidrug resistance-associated proteins and their roles in multidrug resistance [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2011, 46(5): 479-486.
 - [50] KIM H G, HIEN T T, HAN E H, et al. Metformin inhibits P-glycoprotein expression via the NF- κ B pathway and CRE transcriptional activity through AMPK activation [J]. Br J Pharmacol, 2011, 162(5): 1096-1108.
 - [51] MATASSA D S, AMOROSO M R, LU H, et al. Oxidative metabolism drives inflammation-induced platinum resistance in human ovarian cancer [J]. Cell Death Differ, 2016, 23(9): 1542-1554.
 - [52] MITSUHASHI A, KIYOKAWA T, SATO Y, et al. Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo : A preoperative prospective trial [J]. Cancer, 2014, 120(19): 2986-2995.
 - [53] MEIRELES C G, PEREIRA S A, VALADARES L P, et al. Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis [J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(1): 167-180.
 - [54] LIU F, YAN L, WANG Z, et al. Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 16017-16026.
 - [55] SU T H, LIAO B, DONG Y, et al. Effect of metformin on colorectal carcinoma in type 2 diabetes mellitus patients: A Markov model analysis [J]. Chin J Gastrointest Surg(中华胃肠外科杂志), 2017, 20(6): 689-693.
 - [56] MIRANDA V C, BRAQHIROLI M I, FARIA L D, et al. Phase 2 trial of metformin combined with 5-fluorouracil in patients with refractory metastatic colorectal cancer [J]. Clin Colorectal Cancer, 2016, 15(4): 321-328.

收稿日期: 2019-09-18

(本文责编: 蔡珊珊)