

二甲双胍在恶性肿瘤治疗中的研究进展^Δ

段雪玉^{1,2*}, 廖彬彬¹, 李 蕾², 张鼎才¹, 陈瑞祥³, 刘晓波^{1,4#}[1. 大理大学药学院, 云南大理 671003; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第926医院药剂科, 云南开远 661600; 3. 云南省第三人民医院药剂科, 昆明 650011; 4. 云南省昆虫生物医药研发重点实验室(大理大学), 云南大理 671003]

中图分类号 R977.1+5; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)15-1915-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.20



摘要 近年来二甲双胍潜在的抗肿瘤效果在肿瘤治疗领域引起了广泛关注。本文综述了二甲双胍在恶性肿瘤治疗中的研究进展, 发现其在消化系统恶性肿瘤(胆道癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌)、生殖系统恶性肿瘤(前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌)、非小细胞肺癌、肾细胞癌和黑色素瘤等治疗中显示出应用潜力。二甲双胍可抑制肿瘤细胞的增殖并延长患者的总生存期, 其作用机制包括但不限于抑制线粒体复合物 I 活性、激活腺苷一磷酸活化蛋白激酶/p53 信号通路、阻滞细胞周期等。二甲双胍与化疗药物的联合使用显示出了减毒增效的潜力, 其能增强胆道癌、卵巢癌和黑色素瘤细胞对化疗药物的敏感性, 改善胃癌和结直肠癌细胞对化疗药物的耐药性, 并减少乳腺癌患者在化疗过程中的毒性反应。二甲双胍还被用作免疫调节剂, 应用于食管癌、结直肠癌、宫颈癌、非小细胞肺癌以及黑色素瘤患者的免疫治疗。

关键词 二甲双胍; 恶性肿瘤; 作用机制; 临床应用

Research progress on metformin in the treatment for malignant tumors

DUAN Xueyu^{1,2}, LIAO Binbin¹, LI Lei², ZHANG Dingcai¹, CHEN Ruixiang³, LIU Xiaobo^{1,4}[1. College of Pharmacy, Dali University, Yunnan Dali 671003, China; 2. Department of Pharmacy, 926 Hospital of the Joint Support Force of the People's Liberation Army, Yunnan Kaiyuan 661600 China; 3. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China; 4. Yunnan Provincial Key Laboratory of Entomological Biopharmaceutical R&D (Dali University), Yunnan Dali 671003, China]

ABSTRACT In recent years, the potential anti-tumor effects of metformin have attracted widespread attention in the field of cancer treatment. This article summarizes the research progress of metformin in the treatment of malignant tumors, finding its potential application in the treatment of malignant tumors in the digestive system (biliary tract cancer, gastric cancer, esophagus cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, liver cancer) and reproductive system (prostate cancer, ovarian cancer, breast cancer, cervical cancer), non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, and melanoma. Metformin can inhibit the proliferation of tumor cells and extend the overall survival of patients. Its mechanisms of action include, but are not limited to, inhibiting the activity of mitochondrial complex I, activating adenosine monophosphate-activated protein kinase/p53 signaling pathway, and blocking the cell cycle. Additionally, the combined use of metformin with chemotherapy drugs has shown potential for reducing toxicity and enhancing efficacy. It can enhance the sensitivity of biliary tract cancer, ovarian cancer, and melanoma cells to chemotherapy drugs, improve the drug resistance of gastric and colorectal cancer cells to chemotherapy, and reduce the toxic reactions of breast cancer patients during chemotherapy. Metformin is also used as an immunomodulator, applied in the immunotherapy of patients with esophagus cancer, colorectal cancer, cervical cancer, non-small cell lung cancer, and melanoma.

KEYWORDS metformin; malignant tumors; mechanism of action; clinical application

^Δ 基金项目 云南省科技厅科技计划项目(No. 202101BA070001-121)

* 第一作者 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: 2063776349@qq.com

通信作者 教授, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 中药药理。E-mail: yndlxb@126.com

恶性肿瘤作为全球致死主因之一, 严重阻碍了人类预期寿命的提升, 其发病率和病死率正呈快速上升趋势。据全球癌症流行病学数据库 GLOBOCAN 2023 年发布的数据, 2020 年全球新增癌症新发病例 1 930 万和癌症死亡病例近 1 000 万; 新发病例中, 女性乳腺癌

(breast cancer, BC) (230万, 占比11.9%)为最常确诊的癌症, 随后依次是肺癌(占比11.4%)、结直肠癌(colorectal cancer, CRC) (占比10.0%)、前列腺癌(prostate cancer, PCa) (占比7.3%)和胃癌(占比5.6%); 肺癌是癌症死亡的主要原因, 其病死率约为18.0%, 随后依次是CRC (9.4%)、肝癌(8.3%)、胃癌(7.7%)和女性BC (6.9%)^[1]。大部分恶性肿瘤患者在确诊时已处于晚期, 且预后较差。当前恶性肿瘤的治疗方法有手术、放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗等, 然而, 这些方法各自存在局限, 如消耗大量医疗资源、疗效有限、毒副作用大等。因此, 迫切需要建立安全、可行且经济、实用的肿瘤治疗新模式。

二甲双胍是一种双胍衍生物, 是2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)的一线用药, 可通过抑制肝糖原生发挥降血糖作用。近年来, 由于其具有潜在的抗肿瘤作用而受到学界广泛关注。体内外研究表明, 二甲双胍可抑制肿瘤细胞的生长与增殖, 其机制可能为抑制线粒体复合物 I 活性, 激活腺苷一磷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 信号通路并抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路。此外, 二甲双胍还可能通过影响胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)/磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称为Akt)/mTOR、p53信号通路, 肿瘤细胞周期、凋亡、迁移、侵袭、转移以及肿瘤代谢、免疫等发挥抗肿瘤作用。本文主要从二甲双胍治疗恶性肿瘤的疗效、作用机制等方面出发, 就近年来其在抗肿瘤领域的研究进展进行综述, 以期未来能够更深入和全面地理解二甲双胍的抗癌机制, 为临床肿瘤治疗提供新的思路。

1 二甲双胍在消化系统恶性肿瘤中的应用进展

1.1 胆道癌

胆道癌(biliary tract cancer, BTC)的发病率占恶性肿瘤的1%, 且呈逐年上升趋势^[1], 患者预后较差。吉西他滨联合顺铂可作为晚期BTC患者的一线化疗方案, 但毒副作用较大。研究显示, 化疗后摄入二甲双胍可延长晚期BTC患者的总生存期(overall survival, OS) [风险比(hazard ratio, HR)=0.44, 95%置信区间(confidence interval, CI) (0.26~0.73), $P=0.0016$]^[2]。此外, 一项回顾性队列研究发现, 二甲双胍还可降低BTC整体风险^[3]。这可能归因于二甲双胍通过调节AMPK/p38丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)-胞外信号调节激酶3(extracellular signal-regulated kinase 3, ERK3)/mTORC1信号通路, 提高了BTC细胞对化疗药物的敏感性^[4]。然而, 最新的一项荟萃

分析表明, 二甲双胍可能无法降低糖尿病人群的BTC风险[HR=0.82, 95%CI(0.50~1.35), $P=0.436$], 并且其延长OS的效果也不显著[HR=0.88, 95%CI(0.74~1.04), $P=0.135$]^[5], 但该分析受限于纳入研究的数量和质量, 对现有结果的解释有限。因此, 有必要进一步研究以确定二甲双胍对BTC的疗效、最佳给药时机、剂量和治疗方案。

1.2 胃癌

胃癌是全球癌症死亡的主要原因之一。据GLOBOCAN 2023统计, 2020年, 全球胃癌病例超过100万例, 死亡人数达到70万^[1]。导致胃癌发生的因素包括年龄、性别、遗传、吸烟、糖尿病和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染等, 其中Hp感染是胃癌发病的关键危险因素, 由Hp感染导致的胃癌病例约占全球胃癌病例的89%^[6]。一项针对患有胃腺癌的糖尿病人群队列研究显示, 与未使用者相比, 二甲双胍使用者的疾病特异性死亡风险[HR=0.79, 95%CI(0.67~0.93)]和全因死亡率[HR=0.78, 95%CI(0.68~0.90)]较低, 这提示二甲双胍可提高糖尿病合并胃腺癌患者的生存率^[7]。然而, 目前尚不清楚二甲双胍是否对非糖尿病的胃癌患者具有类似的有益作用, 因此, 还需进一步的前瞻性研究来评估二甲双胍对非糖尿病胃癌患者的辅助治疗作用。

Lu等^[8]研究发现, 二甲双胍可通过抑制第10号染色体上缺失与张力蛋白同源的磷酸酶基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN)启动子的甲基化来降低胃癌风险。另一项研究发现, 二甲双胍可通过微小RNA(microRNA, miR)-365-PTEN-AMPK信号通路促进胃癌细胞凋亡^[9]。此外, 二甲双胍和兰索拉唑联用可显著抑制胃癌细胞的生长, 其作用机制为阻滞细胞周期进程并诱导细胞凋亡, 其中低浓度的二甲双胍和兰索拉唑联用在抑制胃癌细胞生长方面效果最佳^[10], 这为胃癌的治疗提供了新思路。

1.3 食管癌

食管癌(esophagus cancer, EC)是一种预后不良的恶性肿瘤, 具有侵袭性强和病死率高的特点, 其根据组织学分类主要分为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌。《中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南2020》指出, 早期ESCC患者首选手术治疗; 对于中晚期ESCC患者, 推荐帕博利珠单抗、曲妥珠单抗或纳武利尤单抗联合化疗药物(铂类和氟嘧啶类)治疗, 但是这可能会引发免疫相关不良事件。Wang等^[11]研究发现, 二甲双胍可呈剂量依赖性地抑制ESCC细胞系KYSE 450细胞的增殖并促进其凋亡, 其机制与抑制细胞中真核翻译起始因子4E结合蛋白1和核

糖体蛋白 S6 激酶 1 的表达有关;该研究还指出,二甲双胍单用或与顺铂联用均具有潜在的抗 ESCC 作用,这为二甲双胍在 ESCC 中的应用提供了一定的基础。此外,二甲双胍还与 EC 患者较低的全因死亡率有关^[12]。

根据 Verdura 等^[13]的研究可知,二甲双胍可以通过内部途径来调节 T 淋巴细胞的分化和活性,这意味着二甲双胍的抗肿瘤作用可能与调节机体免疫反应有关。Wang 等^[14]研究表明,低剂量(250 mg/d)的二甲双胍可改善 EC 患者的肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME),对 TIME 中的 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和巨噬细胞均有积极影响,这说明低剂量的二甲双胍可能是一种适合 EC 患者的免疫调节剂。Lu 等^[15]研究发现,二甲双胍可通过抑制白细胞介素 6 信号通路下调程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达,从而增强 ESCC 荷瘤小鼠的免疫反应。

此外,Peng 等^[16]研究表明,二甲双胍可呈剂量依赖性诱导 ESCC 细胞凋亡,且对 ESCC 细胞和正常食管上皮细胞的敏感性存在差异。这可能与调节信号转导及转录激活蛋白 3 信号通路有关,但与活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生无关。另有研究表明,二甲双胍可通过促进受体酪氨酸激酶 AXL 的表达来诱导食管腺癌细胞凋亡,该机制涉及激活 AMPK-UNC-51 样激酶 1 信号通路从而促进细胞自噬^[17]。这提示 AXL 可能是一个有价值的生物标志物,可用于识别对二甲双胍敏感的肿瘤细胞。

1.4 CRC

CRC 是全球较为常见的恶性肿瘤之一。目前,临床采用手术、化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等综合方式对其进行治疗,但存在耐药、患者治疗反应性低和术后肿瘤转移率高等问题。具核梭形杆菌的异常增殖导致 CRC 的化学耐药和复发是临床上的一个难题^[18]。Hong 等^[19]研究表明,二甲双胍可通过抑制 miR-361-5p/刺猬蛋白信号通路消除 CRC 中具核梭形杆菌引起的化学耐药。

一项荟萃分析显示,二甲双胍可显著降低结直肠癌的发病率,并延长患者的 OS[HR=0.6, 95%CI(0.50~0.67), $P<0.001$]和癌症特异性生存期[HR=0.66, 95%CI(0.59~0.74), $P<0.001$],这表明二甲双胍可以改善 CRC 患者的预后^[20]。Huang 等^[21]研究发现,二甲双胍可通过重编程色氨酸代谢来改变 CRC 细胞的色氨酸代谢,从而刺激 CD8⁺T 淋巴细胞的抗肿瘤活性,这提示该药可能成为 CRC 的潜在免疫治疗策略。

1.5 胰腺癌

胰腺癌的治疗选择非常有限。尽管现有治疗方法(包括吉西他滨、纳米白蛋白紫杉醇、替吉奥、卡培他滨、

伊立替康、奥沙利铂和尼妥珠单抗等)已取得一定进展,但改善胰腺癌患者的预后仍是一个挑战。一项纳入 21 项研究、涉及 38 772 例患者的荟萃分析显示,二甲双胍与糖尿病合并胰腺癌患者的生存获益相关[HR=0.83, 95%CI(0.74~0.91)],尤其是早期[HR=0.75, 95%CI(0.64~0.85)]或中期[HR=0.81, 95%CI(0.70~0.91)]患者有着显著的生存获益,晚期患者则无生存获益;此外,该研究还观察到接受手术和综合治疗的患者存在生存获益,而化疗组患者则未见生存获益^[22]。该研究纳入分析的样本量大且文献或研究的质量为中至高等,是目前关于二甲双胍治疗糖尿病合并胰腺癌患者比较全面的荟萃分析。此外,一项关于二甲双胍剂量与癌症患者生存期关系的研究发现,二甲双胍可延长 IV 期胰腺癌患者的 OS^[23]。另有研究表明,二甲双胍可通过抑制胰腺导管腺癌细胞中 Akt 蛋白的磷酸化来激活干扰素刺激基因的表达和 DNA 感受器/干扰素调节因子 3/ β 干扰素的释放,从而发挥抗胰腺癌作用^[24]。

1.6 肝癌

肝癌是全球癌症相关死亡的第三大常见原因^[1],其预后和治疗选择在很大程度上取决于诊断时的肿瘤分期。在肝癌的多种类型中,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)尤为常见。在 HCC 的早期阶段,可以考虑各种治疗选择,例如射频消融、切除、放疗和移植;然而大多数 HCC 患者在确诊时即为疾病晚期,只能接受靶向治疗、经肝动脉化疗栓塞术和中医治疗等,但由于疾病进展和较高的复发率,这些治疗的效果并不令人满意。一项荟萃分析发现,二甲双胍可显著延长 HCC 患者的 OS,并降低 T2DM 合并 HCC 患者经肝癌根治性治疗后的复发率^[25]。Sun 等^[26]研究报道,二甲双胍可抑制肿瘤细胞的生长和侵袭,并通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导 HCC 细胞凋亡和自噬,从而发挥抗肿瘤作用。

2 二甲双胍在生殖系统恶性肿瘤中的应用进展

2.1 PCa

PCa 是男性最常见的癌症类型之一,由于疾病的异质性,其治疗面临着巨大的挑战。尽管接受雄激素剥夺治疗、手术、放疗和化疗的 PCa 患者往往复发风险较低、生存结局较好,但治疗后肥胖、胰岛素抵抗和糖耐量受损等代谢综合征的出现,常会导致耐药和远端转移的发生。

目前关于二甲双胍在 PCa 治疗中的临床效果尚不确定。Richards 等^[27]研究发现,服用二甲双胍的糖尿病合并 PCa 晚期患者的 OS[HR=0.82, 95%CI(0.78~0.86)]有所延长。然而, Freedman 等^[28]的研究表明,二甲双胍

与糖尿病男性患 PCa 风险之间无明确关系。此外, Ye 等^[29]研究发现, 经长期治疗后, PCa 细胞对二甲双胍存在耐药性, 这可能是由于细胞周期重新启动造成的; 该研究还发现, 超级增强子-转录因子-前列腺素还原酶 1 (prostaglandin reductase 1, PTGR1) 轴的激活与 PCa 细胞对二甲双胍的耐药性密切相关——超级增强子通过与转录因子(血清应答因子和 Runt 相关转录因子 3) 的相互作用上调 PTGR1 在耐药细胞簇中的表达, 从而通过促进从 G₀/G₁ 期到 S 期和 G₂/M 期的细胞周期进程来减弱二甲双胍的治疗效果。这提示 PTGR1 可能是二甲双胍治疗 PCa 的生物标志物。

2.2 卵巢癌

卵巢癌在妇科恶性肿瘤中相对罕见, 目前对其尚无有效的筛查策略, 大多数患者在确诊时已处于晚期。化疗是晚期卵巢癌患者主要的治疗方法之一, 包括术后辅助化疗和新辅助化疗。《2024 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第 1 版)》推荐紫杉醇联合卡铂为卵巢癌的一线化疗方案。然而, 晚期诊断和耐药性问题的存在, 导致化疗效果不理想, 进一步导致卵巢癌的病死率和复发率较高。

一项评估二甲双胍治疗非糖尿病卵巢癌患者的前瞻性研究表明, 受试患者的中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 18 个月, 中位 OS 为 57.9 个月; 该研究还发现, 患者对 500 mg/d 剂量的二甲双胍耐受性良好, 但对 1 000 mg/d 剂量的二甲双胍却因胃肠道不良反应而不耐受^[30]。此外, 二甲双胍与顺铂联合治疗可下调磷酸化 ERK1/2、血管内皮细胞生长因子、血管内皮细胞生长因子受体 2 和 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 蛋白的表达, 上调 Bcl-2 相关 X 蛋白的表达, 灭活 ERK1/2, 抑制卵巢癌细胞活力并诱导其凋亡, 从而发挥抗卵巢癌作用^[31]。值得一提的是, 二甲双胍与标准化疗方案[包括铂类药物(如顺铂或卡铂)和紫杉烷类药物(如多西他赛或紫杉醇)]在治疗卵巢癌上存在协同作用, 且没有剂量限制性毒性, 其作用机制可能与抑制转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 途径、减少 TGF- β_1 诱导的上皮-间质转化有关^[32]。

2.3 BC

BC 是女性较为常见的恶性肿瘤之一。化疗(如蒽环类药物联合环磷酰胺序贯紫杉烷类药物、吉西他滨联合卡铂、白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂/卡铂)是治疗 BC 的基础方法, 但其毒性较大。新辅助治疗(包括新辅助化疗、新辅助靶向治疗及新辅助内分泌治疗)对 BC 患者的预后有一定的改善, 但一些患者在接受新辅助治疗时

可能会出现疾病进展, 甚至失去手术治疗的机会。

二甲双胍在 BC 治疗中的临床效果存在争议。一项荟萃分析显示, 二甲双胍的使用与 T2DM 合并 BC 患者发病风险的降低没有关联^[33]。另一项纳入了 5 项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的荟萃分析调查了二甲双胍对非糖尿病 BC 患者生存状况的影响, 结果显示, 使用二甲双胍与延长患者的 PFS [HR=1.00, 95%CI (0.70~1.43), $P=0.98$] 和 OS [HR=1.00, 95%CI (0.71~1.39), $P=0.98$] 没有关联^[34]。

然而, 越来越多的证据表明, 二甲双胍在预防和治理 BC 方面具有巨大潜力。一项荟萃分析显示, 二甲双胍可明显抑制糖尿病合并 BC 患者的肿瘤生长^[35]。Serageldin 等^[36]的研究进一步显示, 二甲双胍可减轻非糖尿病 BC 患者接受新辅助化疗所致毒性, 例如紫杉醇诱导的周围神经病变、口腔黏膜炎、疲劳、心脏毒性和肝毒性。

有研究发现, 二甲双胍能以剂量和时间依赖性方式有效抑制某些 BC 细胞(如人乳腺癌细胞 MCF7、人乳腺导管癌细胞 T47D 和人乳腺癌细胞 MDAMB231) 的增殖; 此外, 该研究还发现, 低剂量的二甲双胍能下调长链非编码 RNA H19 的表达, 从而抑制 BC 细胞的转移^[37]。Yang 等^[37]研究发现, 二甲双胍可通过抑制溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 的泛素折叠修饰因子 1 (ubiquitin-fold modifier 1, UFM1) 修饰, 降低 SLC7A11 蛋白的稳定性, 以 AMPK 非依赖性方式诱导细胞铁死亡, 从而发挥抗癌作用, 故该研究推测靶向作用于 UFM1/SLC7A11 信号通路可能是一种有前途的 BC 治疗策略。

2.4 宫颈癌

宫颈癌的治疗效果和预后主要取决于疾病分期。顺铂/卡铂+紫杉醇(联合或不联合贝伐珠单抗)为宫颈癌的一线治疗方案。

研究表明, 糖尿病患者使用二甲双胍可明显降低宫颈癌的发生风险, 且该作用呈剂量和时间依赖性——二甲双胍治疗时间较长、累积剂量较高的糖尿病患者, 使用二甲双胍与宫颈癌的发生风险呈显著负相关, 但患者在早期使用二甲双胍或二甲双胍剂量较低的情况下并未观察到明显的影响^[38]。

Chen 等^[39]研究发现, 二甲双胍可通过抑制细胞活力和迁移, 诱导宫颈癌细胞 (CaSki 和 HeLa) 的细胞周期停滞和凋亡, 其机制为激活 AMPK/p53 信号通路并抑制 PI3K/Akt 信号转导。

另有研究发现, 二甲双胍可上调人宫颈癌细胞中盘状结构域受体 1 和 p53 表达, 呈剂量依赖性地调节人宫

颈癌细胞表面主要组织相容性复合体 I 类链相关蛋白 A 和热休克蛋白 3 的 mRNA 及蛋白表达,增强自然杀伤细胞的活性,其机制与靶向作用于 PI3K/Akt 和 p53 途径有关^[40]。该研究提示,二甲双胍可用作抑制宫颈癌进展的免疫增强剂,且有潜力作为与免疫疗法联合使用的候选药物。

3 二甲双胍在非小细胞肺癌中的应用进展

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,其中 80%~85% 的肺癌为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其患者生存率较低。当前,NSCLC 的治疗方法包括化疗(如使用培美曲塞、紫杉醇或吉西他滨)、免疫检查点抑制剂治疗(如使用帕博利珠单抗、替雷利珠单抗或纳武利尤单抗)以及靶向治疗(如使用维莫非尼、达拉非尼或曲美替尼),但患者获益有限。

二甲双胍可作为癌症化疗的佐剂,用以提升疗效、减少毒副作用。研究表明,二甲双胍可通过调节 AMPK-CCAAT 增强子结合蛋白 β -PD-L1 信号转导依赖性方式来抑制 NSCLC 细胞的增殖^[41]。Zhu 等^[42]研究发现,二甲双胍可增加 NSCLC 细胞中 ROS 的产生,提高烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸比例,这表明该药可破坏细胞内氧化还原稳态并诱导氧化应激,其机制可能与调节 AMPK/mTOR、c-Jun 氨基末端激酶、p38 MAPK 和 ERK1 信号通路有关^[42]。另外,一项荟萃分析显示,与非糖尿病 NSCLC 患者相比,二甲双胍联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂在患有 T2DM 的 NSCLC 人群中更有可能带来 OS 获益 [HR=0.84, 95%CI(0.74~0.95), $P=0.005$]^[43]。

一项 RCT(OCOG-ALMERA 研究)发现,与单独放化疗相比,二甲双胍联合放化疗在非糖尿病 NSCLC 患者中的治疗效果较差,且会增加患者食管炎和肺部感染等毒性作用^[44]。该研究不建议将二甲双胍用于未切除的非糖尿病局部晚期 NSCLC 患者的放化疗辅助治疗。另一项研究发现,二甲双胍联合放化疗用于非糖尿病局部晚期 NSCLC 患者虽无生存获益,但也没有额外的毒性作用^[45]。因此,对于 NSCLC 患者,采用二甲双胍联合放化疗治疗和单药治疗的疗效仍需通过进一步研究来明确。一项随机 II 期临床研究表明,在标准化疗方案中加入二甲双胍对高胰岛素血症或治疗后胰岛素水平下降的 NSCLC 患者不会带来生存获益,但可提高氟代脱氧葡萄糖高摄取的肺部鳞状细胞癌患者的生存率^[46],这提示只有特定的 NSCLC 亚组患者才可能从标准疗法联合二甲双胍的治疗中获益。因此,根据生物标志物的表达情况选择可能从二甲双胍中获益的合适人群至关重要。

已有研究证明,二甲双胍在免疫治疗中具有潜在作用。Wang 等^[47]研究发现,二甲双胍联合程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂可能是治疗 *STK11* 基因突变肺癌的潜在方法。未来的临床研究可进一步探究二甲双胍联合 PD-1 抑制剂治疗 *STK11* 基因突变肺癌的临床益处。

4 二甲双胍在肾细胞癌中的应用进展

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是一种常见的泌尿系统恶性肿瘤,具有极强的增殖性和转移性,其患者 5 年生存率较低。目前,手术、化疗、放疗、免疫治疗、分子靶向治疗是 RCC 患者的标准治疗方法,但治疗效果有限且容易发生耐药。二甲双胍能有效治疗 RCC,可呈浓度和时间依赖地抑制 RCC 细胞 ACHN、A498 的增殖,诱导细胞 DNA 断裂,促进细胞凋亡^[48]。Hamieh 等^[49]研究表明,在舒尼替尼治疗的转移性糖尿病 RCC 患者中,二甲双胍的使用与 OS 的延长有关[HR=0.051, 95%CI(0.009~0.292), $P=0.0008$]。Liu 等^[50]研究发现,二甲双胍可导致 AMPK 活化,在正常情况下抑制 RCC 细胞增殖,但在葡萄糖剥夺条件下可通过与 M2 型丙酮酸激酶的相互作用来促进 RCC 细胞增殖,故该研究推测抑制 M2 型丙酮酸激酶可能是在葡萄糖剥夺条件下控制 RCC 增殖的有效策略。

5 二甲双胍在黑色素瘤中的应用进展

黑色素瘤是一种具有高度转移潜力和免疫原性的致命皮肤癌。虽然靶向治疗和免疫治疗大大提高了晚期黑色素瘤患者的客观缓解率,但仍有一部分黑色素瘤患者对这些治疗无反应或随着治疗时间的推移产生耐药性。目前,基于顺铂的治疗是转移性黑色素瘤的经典治疗方法,但黑色素瘤对顺铂固有的耐药性仍然是临床治疗的一个挑战。Ge 等^[51]研究发现,二甲双胍能显著阻断经顺铂治疗后黑色素瘤细胞中外泌体介导的 miR-34a 分泌,从而增加黑色素瘤细胞对顺铂的敏感性,这为未来黑色素瘤的治疗提供了有希望的作用靶点。

在转移性黑色素瘤的治疗中,二甲双胍单药治疗^[52]或与免疫检查点抑制剂(抗 PD-1 和抗 PD-1/抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4)联合使用^[53]均未被证实可改善患者预后。然而,一项回顾性研究显示,二甲双胍与纳武利尤单抗联合治疗 T2DM 晚期癌症(包括黑色素瘤)患者具有潜在的协同抗肿瘤作用,且较高剂量的二甲双胍(>1 000 mg/d)与更长的 OS($P=0.037$)和 PFS($P=0.021$)之间存在显著关联^[54]。Zhuang 等^[55]研究表明,二甲双胍可通过促进视神经蛋白的组蛋白去乙酰化,以及抑制眼部黑色素瘤的自噬来抑制肿瘤生长。另外,二甲双胍具有增强肿瘤微环境中免疫细胞(如 CD8⁺T 淋巴细

胞)和自然杀伤细胞活性的潜力,有望成为增强抗肿瘤免疫反应的辅助疗法,但仍需要进一步的研究来充分了解其作用机制并确定最佳治疗方案,从而最大限度地增加该药在癌症免疫治疗中的获益^[56]。

6 总结与展望

虽然二甲双胍是一种用于治疗T2DM的药物,但该药对T2DM以外疾病的治疗作用一直是全球的研究热点。越来越多的证据表明,二甲双胍具有潜在的抗肿瘤特性。由于其对不同类型恶性肿瘤的不同抵抗作用,近年来其抗肿瘤作用和机制被广泛研究。

本研究通过归纳二甲双胍在恶性肿瘤治疗中的研究进展,发现其在消化系统恶性肿瘤(BTC、胃癌、EC、CRC、胰腺癌、肝癌)、生殖系统恶性肿瘤(PCa、卵巢癌、BC、宫颈癌)、NSCLC、RCC和黑色素瘤等治疗中显示出应用潜力。二甲双胍可抑制肿瘤细胞的增殖并延长患者OS,其作用机制包括但不限于抑制线粒体复合物I活性、激活AMPK/p53信号通路、阻滞细胞周期等。二甲双胍与化疗药物的联合使用显示出了减毒增效的潜力,其能增强BTC、卵巢癌和黑色素瘤细胞对化疗药物的敏感性,改善胃癌和CRC细胞对化疗药物的耐药性,并减少BC患者在化疗过程中的毒性反应。二甲双胍还被用作免疫调节剂,应用于EC、CRC、宫颈癌、NSCLC以及黑色素瘤患者的免疫治疗中。

值得注意的是,将二甲双胍用于临床抗肿瘤仍然存在许多问题需要解决。第一,目前大多数研究仅涉及糖尿病患者,未来的前瞻性研究需要进一步验证和阐明二甲双胍对不同类型恶性肿瘤患者的影响,特别是对非糖尿病恶性肿瘤患者的影响,以及该药的最佳应用时间、剂量和持续时间。第二,二甲双胍在体外实验中发挥抗肿瘤作用的浓度远远大于其在体内的正常治疗浓度,相同临床剂量的二甲双胍在不同肿瘤模型中不会达到相同的血药浓度,因此,确定不同肿瘤的二甲双胍最佳剂量(包括其临床转化或如何提高肿瘤内部二甲双胍浓度)以及肿瘤细胞对二甲双胍的敏感性仍然是主要的挑战。而确定用于糖尿病和非糖尿病恶性肿瘤患者的二甲双胍最佳治疗剂量,挑战主要包括:(1)探索二甲双胍抗肿瘤的血药浓度和使用时机;(2)探索合适的协同疗法和对二甲双胍更敏感的患者。第三,还需探索二甲双胍与免疫疗法、靶向疗法等方法的潜在协同作用,这对优化恶性肿瘤的治疗策略至关重要。第四,由于临床前研究发现二甲双胍并不能有效治疗所有恶性肿瘤,因此,尚需寻找对二甲双胍敏感的肿瘤标志物或二甲双胍抗肿瘤作用的靶点,研究其对不同类型、不同阶段恶性肿瘤的疗效。

参考文献

- [1] SIEGEL R, MILLER K, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17-48.
- [2] CASADEI-GARDINI A, FILIPPI R, RIMINI M, et al. Effects of metformin and vitamin D on clinical outcome in cholangiocarcinoma patients[J]. Oncology, 2021, 99(5):292-299.
- [3] TSENG C H. Metformin and biliary tract cancer in patients with type 2 diabetes[J]. Front Oncol, 2020, 10:587666.
- [4] LING S B, XIE H Y, YANG F, et al. Metformin potentiates the effect of arsenic trioxide suppressing intrahepatic cholangiocarcinoma: roles of p38 MAPK, ERK3, and mTORC1[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):59.
- [5] CHEN J H, JIN H W, ZHOU H, et al. Effects of metformin on risk and prognosis of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicina, 2023, 59(2):298.
- [6] THRIFT A P, EL-SERAG H B. Burden of gastric cancer [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3):534-542.
- [7] ZHENG J J, SANTONI G, XIE S H, et al. Improved prognosis in gastric adenocarcinoma among metformin users in a population-based study[J]. Br J Cancer, 2021, 125(2):277-283.
- [8] LU H B, HAN X W, REN J Z, et al. Metformin attenuates synergic effect of diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer cells proliferation by suppressing PTEN expression[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(10):4534-4542.
- [9] HUANG F, XIANG Y, LI T, et al. Metformin and miR-365 synergistically promote the apoptosis of gastric cancer cells via miR-365-PTEN-AMPK axis[J]. Pathol Res Pract, 2022, 230:153740.
- [10] KAO H W, TSAI K W, LIN W C. Synergistic effect of metformin and lansoprazole against gastric cancer through growth inhibition[J]. Int J Med Sci, 2023, 20(6):717-724.
- [11] WANG F, DING X F, 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.
- [12] WANG Q L, SANTONI G, LAGERGREN J. Diabetes, metformin use, and survival in esophageal cancer: a population-based cohort study[J]. JNCI Cancer Spectr, 2023, 7(4):pkad043.
- [13] VERDURA S, CUYÀS E, MARTIN-CASTILLO B, et al. Metformin as an archetype immuno-metabolic adjuvant for cancer immunotherapy[J]. Oncoimmunology, 2019, 8

- (10):e1633235.
- [14] WANG S H, LIN Y S, XIONG X, et al. Low-dose metformin reprograms the tumor immune microenvironment in human esophageal cancer: results of a phase II clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(18):4921-4932.
- [15] LU Y, XIN D, GUAN L L, et al. Metformin downregulates PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting IL-6 signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:762523.
- [16] PENG J W, JING X B, WU J L, et al. Metformin's effects on apoptosis of esophageal carcinoma cells and normal esophageal epithelial cells: an *in vitro* comparative study [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1068671.
- [17] HONG J, MAACHA S, PIDKOVKA N, et al. AXL promotes metformin-induced apoptosis through mediation of autophagy by activating ROS-AMPK-ULK1 signaling in human esophageal adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:903874.
- [18] BULLMAN S, PEDAMALLU C S, SICINSKA E, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6369):1443-1448.
- [19] HONG X L, YU T C, HUANG X W, et al. Metformin abrogates *Fusobacterium nucleatum*-induced chemoresistance in colorectal cancer by inhibiting miR-361-5p/sonic Hedgehog signaling-regulated stemness[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(2):363-374.
- [20] NG C W, JIANG A A, TOH E M S, et al. Metformin and colorectal cancer: a systematic review, meta-analysis and meta-regression[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(8):1501-1512.
- [21] HUANG X W, SUN T T, WANG J L, et al. Metformin reprograms tryptophan metabolism to stimulate CD8⁺ T-cell function in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(14):2358-2371.
- [22] SHI Y Q, ZHOU X C, DU P, et al. Relationships are between metformin use and survival in pancreatic cancer patients concurrent with diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(37):e21687.
- [23] SCARTON L, JO A, XIE Z G, et al. Examining the relationship between metformin dose and cancer survival: a SEER-medicare analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10):e0275681.
- [24] REN D Y, QIN G D, ZHAO J Y, et al. Metformin activates the STING/IRF3/IFN- β pathway by inhibiting AKT phosphorylation in pancreatic cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(9):2851-2864.
- [25] YUAN B, MA J C, WANG J, et al. The effect of metformin usage on survival outcomes for hepatocellular carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus after curative therapy[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:1060768.
- [26] SUN R J, ZHAI R R, MA C L, et al. Combination of aloin and metformin enhances the antitumor effect by inhibiting the growth and invasion and inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma through PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(3):1141-1151.
- [27] RICHARDS K A, LIOU J I, CRYNS V L, et al. Metformin use is associated with improved survival for patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy[J]. *J Urol*, 2018, 200(6):1256-1263.
- [28] FREEDMAN L S, AGAY N, FARMER R, et al. Metformin treatment among men with diabetes and the risk of prostate cancer: a population-based historical cohort study [J]. *Am J Epidemiol*, 2022, 191(4):626-635.
- [29] YE J H, CAI S H, FENG Y F, et al. Metformin escape in prostate cancer by activating the PTGR1 transcriptional program through a novel super-enhancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):303.
- [30] BROWN J R, CHAN D K, SHANK J J, et al. Phase II clinical trial of metformin as a cancer stem cell-targeting agent in ovarian cancer[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(11):e133247.
- [31] DANG J H, JIN Z J, LIU X J, et al. Metformin in combination with cisplatin inhibits cell viability and induces apoptosis of human ovarian cancer cells by inactivating ERK1/2[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6):7557-7564.
- [32] SINGH S K, APATA T, SINGH S, et al. Clinical implication of metformin in relation to diabetes mellitus and ovarian cancer[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8):1020.
- [33] TANG G H, SATKUNAM M, POND G R, et al. Association of metformin with breast cancer incidence and mortality in patients with type II diabetes: a GRADE-assessed systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(6):627-635.
- [34] WANG Q D, MA X F, LONG J P, et al. Metformin and survival of women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(3):263-269.
- [35] RAHMANI J, MANZARI N, THOMPSON J, et al. The effect of metformin on biomarkers associated with breast cancer outcomes: a systematic review, meta-analysis, and dose-response of randomized clinical trials[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(1):37-49.
- [36] SERAGELDIN M A, KASSEM A B, EL-KERM Y, et al.

The effect of metformin on chemotherapy-induced toxicities in non-diabetic breast cancer patients: a randomised controlled study[J]. *Drug Saf*, 2023, 46(6):587-599.

- [37] YANG J J, ZHOU Y L, XIE S D, et al. Metformin induces ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):206.
- [38] KIM H M, KANG M J, SONG S O. Metformin and cervical cancer risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a population-based study in Korea[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2022, 37(6):929-937.
- [39] CHEN Y H, YANG S F, YANG C K, et al. Metformin induces apoptosis and inhibits migration by activating the AMPK/p53 axis and suppressing PI3K/AKT signaling in human cervical cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1):88.
- [40] XIA C L, LIU C, HE Z H, et al. Metformin inhibits cervical cancer cell proliferation by modulating PI3K/Akt-induced major histocompatibility complex class I-related chain A gene expression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):127.
- [41] LU T, LI M, ZHAO M N, et al. Metformin inhibits human non-small cell lung cancer by regulating AMPK-CEBPB-PDL1 signaling pathway[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(7):1733-1746.
- [42] ZHU Z L, JIANG T, SUO H R, et al. Metformin potentiates the effects of anlotinib in NSCLC via AMPK/mTOR and ROS-mediated signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:712181.
- [43] ZHANG Q M, ZHENG J, WANG W, et al. The anticancer effect of metformin combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients with or without type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncol Ther*, 2022, 10(2):363-375.
- [44] TSAKIRIDIS T, POND G R, WRIGHT J, et al. Metformin in combination with chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: the OCOG-ALMERA randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(9):1333-1341.
- [45] SKINNER H, HU C, TSAKIRIDIS T, et al. Addition of metformin to concurrent chemoradiation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: the NRG-LU001 phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(9):1324-1332.
- [46] LEE Y, JOO J, LEE Y J, et al. Randomized phase II study of platinum-based chemotherapy plus controlled diet with or without metformin in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2021, 151:8-15.
- [47] WANG Z G, LU C H, ZHANG K J, et al. Metformin combining PD-1 inhibitor enhanced anti-tumor efficacy in STK11 mutant lung cancer through AXIN-1-dependent inhibition of STING ubiquitination[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9:780200.
- [48] ZHAO Y W, LUO Q M, MO J R, et al. Metformin in combination with JS-K inhibits growth of renal cell carcinoma cells via reactive oxygen species activation and inducing DNA breaks[J]. *J Cancer*, 2020, 11(13):3701-3712.
- [49] HAMIEH L, MCKAY R R, LIN X, et al. Effect of metformin use on survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(2):221-229.
- [50] LIU M H, ZHANG Z, WANG H, et al. Activation of AMPK by metformin promotes renal cancer cell proliferation under glucose deprivation through its interaction with PKM2[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(3):617-627.
- [51] GE L, WU Y G, WAN M, et al. Metformin increases sensitivity of melanoma cells to cisplatin by blocking exosomal-mediated miR-34a secretion[J]. *J Oncol*, 2021, 2021:5525231.
- [52] MONTAUDIÉ H, CEREZO M, BAHADORAN P, et al. Metformin monotherapy in melanoma: a pilot, open-label, prospective, and multicentric study indicates no benefit[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2017, 30(3):378-380.
- [53] AFZAL M Z, MERCADO R R, SHIRAI K. Efficacy of metformin in combination with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/anti-CTLA-4) in metastatic malignant melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):64.
- [54] CICCARESE C, IACOVELLI R, BUTI S, et al. Concurrent nivolumab and metformin in diabetic cancer patients: is it safe and more active?[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(3):1487-1493.
- [55] ZHUANG A, CHAI P W, WANG S Y, et al. Metformin promotes histone deacetylation of optineurin and suppresses tumour growth through autophagy inhibition in ocular melanoma[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1):e660.
- [56] ABDELMONEIM M, ABOALELA M A, NAOE Y, et al. The impact of metformin on tumor-infiltrated immune cells: preclinical and clinical studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13353.

(收稿日期:2023-11-17 修回日期:2024-06-14)

(编辑:胡晓霖)