

二甲双胍用于治疗胰腺癌的研究进展

赵 贝^{1*}, 李光慧¹, 张晓丹¹, 赵永红¹, 王 斌^{1,2#}(1.上海市静安区中心医院/复旦大学附属华山医院静安分院, 上海 200040; 2.复旦大学附属华山医院, 上海 200040)

中图分类号 R979.1⁹;R965;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3453-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.40

摘要 目的:为将二甲双胍用于治疗胰腺癌提供参考。方法:通过查阅近十余年国内外相关研究文献,就二甲双胍对胰腺癌的治疗作用及作用机制等进行归纳和综述。结果与结论:二甲双胍能降低糖尿病患者胰腺癌的发病率,延长胰腺癌患者的生存时间,增加癌细胞对放化疗的敏感性。其抗胰腺癌的主要作用机制包括激活 AMPK、抑制炎症因子、抑制特异蛋白转录因子、抑制肿瘤干细胞等。虽然二甲双胍抗胰腺癌作用的临床前研究较为乐观,但其相关临床研究结果还存在差异,还需设计更严密的临床试验以获取更充分的证据,从而为治疗胰腺癌开辟新的途径。

关键词 二甲双胍;糖尿病;胰腺癌;抗肿瘤

胰腺癌是一种生长迅速、侵袭性强、恶化程度高的消化道恶性肿瘤。由于胰腺癌缺乏有效的早期诊断方法,确诊时大多已是晚期或者转移,导致手术切除率低,所以药物治疗(化疗)在其综合治疗中占有非常重要的地位。但由于治疗过程中形成的获得性耐药,一线药物吉西他滨的药效已经降低,目前还没有效果明确的二线药物,所以发现治疗胰腺癌的新药物具有重大意义。

二甲双胍应用于临床已经有 50 年的历史,目前是治疗 2 型糖尿病的一线药物。该药能增加周围组织对葡萄糖的利用,减少胃肠道对葡萄糖的吸收,抑制肝、肾的糖异生,进而降低血糖水平。自从 2005 年苏格兰研究人员提出二甲双胍可降低糖尿病患者癌症的发病率^[1],该药的抗肿瘤作用就开始引起广泛关注。流行病学资料和体内外试(实)验表明,二甲双胍能降低糖尿病患者的癌症发病率,对代谢相关肿瘤具有较好的抗肿瘤作用,尤其是肝癌、结肠癌和胰腺癌等^[2]。

胰腺癌被认为是跟糖尿病密切相关的恶性肿瘤。

糖尿病可通过上调晚期糖基化终末产物受体(RAGE)和活性氧自由基(ROS)系统,下调抗氧化酶和一些其他酶,从而增强胰腺癌细胞的增殖、浸润和转移能力^[3-5];胰腺癌可通过引起胰腺增生、高胰岛素血症和胰岛素抵抗以及使糖原合成和储存功能受损,从而促进糖尿病的发生和发展^[6-7]。可见,胰腺癌与糖尿病是互为因果关系的,二甲双胍抗胰腺癌的作用值得重视和深入研究。本文中,笔者通过查阅近十余年国内外相关研究文献,就二甲双胍对胰腺癌的治疗作用及作用机制等进行归纳和综述,旨在为将该药用于治疗胰腺癌提供参考。

1 二甲双胍对胰腺癌的治疗作用

1.1 降低糖尿病患者胰腺癌的发病率

众多研究结果表明,降糖药能独立影响胰腺癌的发病率,不过各研究之间存在很大的异质性。Zhang P 等^[8]的 Meta 分析结果表明,使用二甲双胍的患者比不使用二甲双胍的患者患胰腺癌的风险降低 46% [合并相对风险

Lewis Y (Le(y)) in small cell lung cancer with a humanized monoclonal antibody, hu3S193: a pilot trial testing two dose levels[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2 (10) : 947-952.

[52] Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, *et al*. Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(3) : 439-445.

[53] Morris RT, Joyrich RN, Naumann RW, *et al*. Phase II study of treatment of advanced ovarian cancer with fo-

late-receptor-targeted therapeutic (vintafolide) and companion SPECT-based imaging agent (^{99m}Tc-etarfolatide) [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(4) : 852-858.

[54] Meng X, Loo BW Jr, Ma L, *et al*. Molecular imaging with ¹¹C-PD153035 PET/CT predicts survival in non-small cell lung cancer treated with EGFR-TKI: a pilot study[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(10) : 1573-1579.

[55] Gebhart G, Lamberts LE, Wimana Z, *et al*. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPH-IR trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4) : 619-624.

(收稿日期:2017-03-03 修回日期:2017-07-19)

(编辑:周 箐)

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。E-mail: zhaobei_0908@163.com

通信作者:主任药师, 博士生导师。研究方向:临床药学与药事管理。E-mail: wangbin@huashan.org.cn

(SRR)为0.54,95%置信区间(CI)为0.35~0.83]。Wang Z等^[9]的Meta分析结果表明,使用二甲双胍的患者比不使用二甲双胍的患者患胰腺癌的风险显著降低[相对风险(RR)为0.63,95%CI为0.46~0.86, $P=0.003$]。Li D等^[10]的病例对照研究不但表明使用二甲双胍与未使用相比,胰腺癌的发生风险显著降低[比值比(OR)为0.38,95%CI为0.22~0.69, $P=0.001$],而且表明使用胰岛素使胰腺癌的发生风险显著升高。

但是Walker EJ等^[11]的病例对照研究表明,二甲双胍不显著降低糖尿病患者胰腺癌的发生风险[从未使用组:OR=1.44,95%CI(0.78,2.67);使用组:OR=1.19,95%CI(0.72,1.99)]。Singh S等^[12]的Meta分析结果也表明,使用二甲双胍虽然可降低胰腺癌的发生风险,但是与未使用二甲双胍相比差异无统计学意义[$n=9$,OR=0.76,95%CI(0.57,1.03), $P=0.073$];使用磺脲类降糖药与未使用相比胰腺癌的发病率增加70%[$n=8$,OR=1.7,95%CI(1.27,2.28), $P<0.001$];使用噻唑烷二酮类降糖药与未使用相比,对胰腺癌发病率的影响差异无统计学意义[OR=1.02,95%CI(0.81,1.30), $P=0.844$];使用胰岛素与未使用相比不显著增加胰腺癌的发病率[$n=7$,OR=1.59,95%CI(0.85,2.96), $P=0.144$]。

总结以上研究可知,二甲双胍可一定程度降低胰腺癌发生风险,而磺脲类降糖药和胰岛素的使用可能增加胰腺癌发生风险。值得注意的是,上述各研究之间方法学和患者所服用药物的确定方面存在很大的差异,如:有的按用过药/没用过药分组,有的按用药品种分组,却未考虑剂量差异等;有的是靠患者回忆,有的是根据医疗记录,则可能受患者记忆模糊和医疗记录缺失的影响。

1.2 延长胰腺癌患者的生存时间

二甲双胍能否延长胰腺癌患者的生存时间还存在一定争议。有研究表明,二甲双胍能延长胰腺癌手术患者的生存时间[风险比(HR)=0.79,95%CI(0.67,0.93), $P=0.005$]^[13-14]。Jo A等^[15]研究表明,同时患有胰腺癌和糖尿病的患者使用二甲双胍与未使用相比,胰腺癌死亡率显著下降[HR=0.73,95%CI(0.61,0.87), $P<0.001$]。在晚期胰腺癌患者中的一项回顾性研究表明,使用二甲双胍相比使用其他降糖药能延长晚期胰腺癌患者的生存时间[HR=0.697,95%CI(0.491,1.990), $P=0.044$]^[16]。一项逆倾向加权Cox比例风险回归模型研究表明,二甲双胍使患有胰腺癌的糖尿病患者的死亡率下降12%[HR=0.88,95%CI(0.81,0.96), $P<0.01$]^[17],尤其是晚期胰腺癌患者获益更多^[18]。

但另一项传统的Cox比例风险回归模型研究表明,确诊为胰腺癌的糖尿病患者没有从二甲双胍使用上获

益[HR=0.93,95%CI(0.81,1.07), $P=0.28$]^[19]。Ambe CM等^[20]的研究显示,二甲双胍未显著延长胰腺癌手术患者的生存时间。

上述流行病学研究结果的差异可能是由不同研究采用不同病例选择和分析方法导致的,对于二甲双胍延长胰腺癌患者生存时间的作用还需要进一步验证。

1.3 增加癌细胞对放化疗的敏感性

多项临床前研究结果表明,二甲双胍与化疗药物联用,能提高化疗药物的抗肿瘤作用。二甲双胍与白藜芦醇联用可增强白藜芦醇对胰腺癌细胞MiaPaCa-2、Panc-1和Capan-2生长的抑制作用并促进细胞凋亡,且在裸鼠模型中也显示出对癌细胞生长的抑制作用^[21];二甲双胍与吉西他滨联用,在体内外均能增强后者对胰腺癌细胞CFPAC-1的抑制作用并促进细胞凋亡^[22]。另有研究表明,二甲双胍还能增加胰腺癌细胞MiaPaCa-2和Panc-1对放疗的敏感性^[23]。

然而,有临床试验结果表明,二甲双胍联合紫杉醇对吉西他滨耐受的晚期胰腺癌患者无效^[24]。这提示,二甲双胍虽然在临床前研究中的放化疗增敏作用较为乐观,但仍有待进一步的临床试验结果来证实。

2 二甲双胍抗胰腺癌的作用机制

2.1 激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)

AMPK的失活在胰腺癌的发生、发展中发挥重要作用,并导致相关预后差和密集的间质反应,而二甲双胍作为AMPK的活化剂,通过直接或间接激活AMPK发挥抗胰腺癌作用。如Karnevi E等^[25]研究发现,二甲双胍通过直接激活AMPK^{Thr172}和抑制胰岛素/胰岛素样生长因子受体(IR/IGF-IR)间接激活AMPK^{Thr172}抑制胰腺癌细胞Bxpc-3和MiaPaCa-2的生长。Duan W等^[26]研究发现,二甲双胍通过直接激活AMPK减少CFPAC-1细胞中致纤维化细胞因子,增加吉西他滨的疗效。另有相关研究表明,IR/IGF-IR通过mTOR通路促进G蛋白偶联受体(GPCR)类似物诱导的细胞内钙离子浓度升高而导致胰腺癌细胞增殖,二甲双胍可通过直接激活AMPK抑制mTOR通路,从而解除胰岛素对GPCR通路的增强作用,进而抑制胰腺癌细胞DNA合成和细胞增殖^[27-28]。

2.2 抑制炎症因子

二甲双胍还可通过抑制炎症通路中的多种目标分子发挥抗炎和抗血管内皮细胞生成的作用,从而发挥抗胰腺癌作用。核因子 κ B(NF- κ B)是能调节多种炎症和免疫基因表达的一种重要的转录调控因子,参与免疫、炎症、应激等反应,同时也参与调控细胞分化、增殖、凋亡等过程。信号转导及转录活化因子3(STAT3)是细胞内重要的信号转导蛋白,其异常激活与多种恶性肿瘤的发生及其血管生成密切相关。二甲双胍可减少NF- κ B

和 STAT3 的活化,下调 NF- κ B 调控的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) (约 65%, $P < 0.01$)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) (约 70%, $P < 0.05$)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) (约 77%, $P < 0.01$) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) (约 80%, $P < 0.01$) mRNA 的表达,发挥抗炎和抗血管内皮细胞生成的作用,从而发挥抗胰腺癌作用^[29]。

2.3 抑制特异蛋白转录因子

有研究表明,在胰腺癌细胞 Panc-1、L3.6pL 和 Panc28 中,二甲双胍通过抑制特异蛋白(Sp)转录因子 Sp1、Sp3 和 Sp4 以及下调 Sp 调控的促癌因子 bcl-2、survivin、cyclin D₁、血管内皮生长因子及受体、脂肪酸合成酶等发挥抗肿瘤作用^[30]。另有研究表明,二甲双胍通过降低 Bax、bcl-2、CLIN 蛋白的表达,不但可促进胰腺癌细胞 CFPAC-1 的凋亡、抑制细胞增殖,还可提高其对吉西他滨^[31]、5-氟尿嘧啶^[32]的敏感性。

2.4 抑制肿瘤干细胞

近年来发现,肿瘤干细胞存在于多种恶性肿瘤中,表现出生存时间长和较强的自我更新能力、抗凋亡能力、分化能力,导致肿瘤的快速生长、转移/浸润和对化疗药物产生耐药性。Gou S 等^[33]研究发现,二甲双胍通过抑制 mTOR 通路可以抑制肿瘤干细胞 CD133⁺ 的增殖,从而抑制肿瘤的复发、转移和产生耐药性。微小 RNA 是一类不编码蛋白的 RNA,在基因表达中发挥着重要的作用,还参与一系列生命过程,比如细胞的增殖、分化、凋亡、能量代谢等,而这些可能在调控肿瘤干细胞的基因型和肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。Tanaka R 等^[34]研究发现,二甲双胍通过抑制致癌性微小 RNA miR-221 的表达,进而增加 p27 的表达,使细胞周期停滞于 G1 期,从而抑制 Panc-1 细胞的增殖。

2.5 其他

二甲双胍可抑制脂肪胆酸合成酶,降低胰腺癌中棕榈酸酯的合成,从而抑制肿瘤的生长^[35]。另外,二甲双胍还可通过减少 MiaPaCa-2 和 Panc-1 细胞中的活性氧簇,增加锰超氧化物歧化酶(MnSOD)表达,降低还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶 2 (NOX₂) 和 NOX₄ 水平,从而抑制胰腺癌细胞的生长^[36]。

3 总结与展望

二甲双胍是一种被临床确认安全、有效的降糖药。无论是在体外研究还是体内研究中,都有大量证据显示二甲双胍能通过多种机制抑制胰腺癌细胞增殖,促进癌细胞凋亡,而发挥抗胰腺癌作用,并增加癌细胞对放疗的敏感性。虽然二甲双胍抗胰腺癌作用的临床前研究结果较为乐观,但其相关临床研究结果还存在差异,由于目前已有的临床研究的方法学仍存在一定局限性,还需设计更严密的临床试验以获取更充分的证据,从而

为治疗胰腺癌开辟新的途径。

参考文献

- [1] Clarke PM, Gray AM, Briggs A, *et al*. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72) [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(5): 868-877.
- [2] Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, *et al*. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals [J]. *BMC Cancer*, 2011(11): 20.
- [3] Ben Q, Xu M, Ning X, *et al*. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(13): 1928-1937.
- [4] Lu Y, García Rodríguez LA, Malgerud L, *et al*. New-onset type 2 diabetes, elevated HbA_{1c}, anti-diabetic medications, and risk of pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(11): 1607-1614.
- [5] Li J, Cao G, Ma Q, *et al*. The bidirectional interaction between pancreatic cancer and diabetes [J]. *World J Surg Oncol*, 2012(10): 171.
- [6] Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, *et al*. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 981-987.
- [7] Muniraj T, Chari ST. Diabetes and pancreatic cancer [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2012, 58(4): 331-345.
- [8] Zhang P, Li H, Tan X, *et al*. Association of metformin use with cancer incidence and mortality: a meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(3): 207-218.
- [9] Wang Z, Lai ST, Xie L, *et al*. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(1): 19-26.
- [10] Li D, Yeung SC, Hassan MM, *et al*. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 482-488.
- [11] Walker EJ, Ko AH, Holly EA, *et al*. Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(6): E646-E653.
- [12] Singh S, Singh PP, Singh AG, *et al*. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 510-519.
- [13] Cerullo M, Gani F, Chen SY, *et al*. Metformin use is associated with improved survival in patients undergoing resection for pancreatic cancer [J]. *J Gastrointest Surg*,

2016,20(9):1572-1580.

- [14] Kozak MM, Anderson EM, von Eyben R, *et al.* Statin and metformin use prolongs survival in patients with resectable pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2016, 45 (1) : 64-70.
- [15] Jo A, Kim Y, Kang S, *et al.* The effect of metformin use and mortality among those with pancreatic cancer and type 2 diabetes mellitus: findings from a nationwide population retrospective cohort study[J]. *Value Health*, 2015, 18 (7):A439.
- [16] Choi Y, Kim TY, Oh DY, *et al.* The impact of diabetes mellitus and metformin treatment on survival of patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy[J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(1):171-179.
- [17] Amin S, Mhango G, Lin J, *et al.* Metformin improves survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and pre-existing diabetes: a propensity score analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(9):1350-1357.
- [18] Lee SH, Yoon SH, Lee HS, *et al.* Can metformin change the prognosis of pancreatic cancer? Retrospective study for pancreatic cancer patients with pre-existing diabetes mellitus type 2[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(4):435-440.
- [19] Chaiteerakij R, Petersen GM, Bamlet WR, *et al.* Metformin use and survival of patients with pancreatic cancer: a cautionary lesson[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(16):1898-1904.
- [20] Ambe CM, Mahipal A, Fulp J, *et al.* Effect of metformin use on survival in resectable pancreatic cancer: a single-institution experience and review of the literature[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151632.
- [21] Zhu M, Zhang Q, Wang X, *et al.* Metformin potentiates anti-tumor effect of resveratrol on pancreatic cancer by down-regulation of VEGF-B signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51):84190-84200.
- [22] Chai X, Chu H, Yang X, *et al.* Metformin increases sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine by reducing CD133⁺ cell populations and suppressing ERK/P70 S6K signaling[J]. *Sci Rep*, 2015(5):14404.
- [23] Wang Z, Lai ST, Ma NY, *et al.* Radiosensitization of metformin in pancreatic cancer cells via abrogating the G2 checkpoint and inhibiting DNA damage repair[J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(1):192-201.
- [24] Braghiroli MI, de Celis Ferrari AC, Pfiffer TE, *et al.* Phase II trial of metformin and paclitaxel for patients with gemcitabine-refractory advanced adenocarcinoma of the pancreas[J]. *Ecancermedicalscience*, 2015(9):563.
- [25] Karnevi E, Said K, Andersson R, *et al.* Metformin-mediated growth inhibition involves suppression of the IGF-I receptor signalling pathway in human pancreatic cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2013(13):235.
- [26] Duan W, Chen K, Jiang Z, *et al.* Desmoplasia suppression by metformin-mediated AMPK activation inhibits pancreatic cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2017(385): 225-233.
- [27] Kisfalvi K, Eibl G, Sinnett-Smith J, *et al.* Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(16):6539-6545.
- [28] Rozengurt E, Sinnett-Smith J, Kisfalvi K. Crosstalk between insulin/insulin-like growth factor-1 receptors and G protein-coupled receptor signaling systems: a novel target for the antidiabetic drug metformin in pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(9):2505-2511.
- [29] Tan XL, Bhattacharyya KK, Dutta SK, *et al.* Metformin suppresses pancreatic tumor growth with inhibition of NFκB/STAT3 inflammatory signaling[J]. *Pancreas*, 2015, 44 (4):636-647.
- [30] Nair V, Pathi S, Jutooru I, *et al.* Metformin inhibits pancreatic cancer cell and tumor growth and downregulates Sp transcription factors[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(12): 2870-2879.
- [31] Shi Y, He Z, Jia Z, *et al.* Inhibitory effect of metformin combined with gemcitabine on pancreatic cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (4) : 2921-2928.
- [32] Tian Y, Tang B, Wang C, *et al.* Metformin mediates re-sensitivity to 5-fluorouracil in hepatocellular carcinoma via the suppression of YAP[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 46230-46241.
- [33] Gou S, Cui P, Li X, *et al.* Low concentrations of metformin selectively inhibit CD133⁺ cell proliferation in pancreatic cancer and have anticancer action[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63969.
- [34] Tanaka R, Tomosugi M, Horinaka M, *et al.* Metformin causes G1-phase arrest via down-regulation of MiR-221 and enhances TRAIL sensitivity through DR5 Up-regulation in pancreatic cancer cells[J]. *P LoS One*, 2015, 10 (5):e0125779.
- [35] Cantoria MJ, Boros LG, Meuillet EJ. Contextual inhibition of fatty acid synthesis by metformin involves glucose-derived acetyl-CoA and cholesterol in pancreatic tumor cells[J]. *Metabolomics*, 2014, 10(1):91-104.
- [36] Cheng G, Lanza-Jacoby S. Metformin decreases growth of pancreatic cancer cells by decreasing reactive oxygen species: role of NOX4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(1):41-46.

(收稿日期:2017-01-19 修回日期:2017-07-17)

(编辑:周 簪)