

二甲双胍治疗非糖尿病疾病的国外研究进展[△]

刘云*,孙增先[#](连云港市第一人民医院药学部,江苏连云港 222006)

中图分类号 R977.1⁵;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3451-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.30

摘要 目的:了解二甲双胍治疗非糖尿病疾病的研究进展,以期为其在非糖尿病疾病领域的应用提供参考。方法:以“Metformin”“Cardiovascular disease”“Polycystic ovarian syndrome”“Breast cancer”“Ovarian cancer”“Endometrial carcinoma”“Antitumor”等为关键词,对PubMed、Elsevier、SpringerLink等国外数据库收录的1990年1月—2018年8月发表的文献进行组合检索,综述二甲双胍治疗非糖尿病疾病的研究进展。结果与结论:共检索到相关文献207篇,其中有效文献68篇。二甲双胍对心血管系统具有一定的保护作用,可抑制患者动脉粥样硬化的形成,调节血压、体质量和血脂水平;同时,该药可缓解多囊卵巢综合征患者的症状,并对乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌等多种肿瘤具有辅助治疗作用。二甲双胍治疗上述非糖尿病疾病的可能机制包括:激活5'-腺苷单磷酸激活的蛋白激酶(AMPK)通路,抑制血管平滑肌细胞增殖,减少单核细胞与血管内皮细胞的黏附;改善糖脂代谢,提高外周组织对胰岛素的敏感性,改善子宫内环境;激活AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/蛋白激酶B通路,阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖等。因现有基础及临床研究有限,故该药在上述非糖尿病疾病中的治疗作用及机制仍有待进一步研究证实。

关键词 二甲双胍;非糖尿病疾病;研究进展;心血管系统;多囊卵巢综合征;肿瘤

二甲双胍是被广泛用于治疗糖尿病尤其是2型糖尿病(T2DM)的胰岛素保护剂,可通过提高胰岛素的敏感性来降低患者血糖水平。近年来流行病学调查研究发现,二甲双胍具有保护心血管、调节血脂、抗肿瘤、治疗非酒精性脂肪肝等作用^[1-5]。为更好地了解该药在非糖尿病疾病治疗中的应用情况,笔者以“Metformin”“Cardiovascular disease”“Polycystic ovarian syndrome”“Breast cancer”“Ovarian cancer”“Endometrial carcinoma”“Antitumor”等为关键词,对PubMed、Elsevier、SpringerLink等国外数据库收录的1990年1月—2018年8月发表的文献进行组合检索。结果,共检索到相关文献207篇,其中有效文献68篇。现就二甲双胍治疗非糖尿病疾病的国外研究进展进行归纳与总结,以期为该药在非糖尿病疾病领域的应用提供参考。

1 二甲双胍对心血管系统的保护作用

心血管疾病是一类以心脏和血管异常为主要特征的循环系统疾病,是全球患者死亡的主要原因之一,其死亡人数占死亡患者总数的30%^[2,6]。糖尿病患者心血管疾病的发病率会有所增加,且一旦发生会对其造成极为不利的影 响(如血脂紊乱、血压升高、体质量超标等)^[7]。有研究指出,糖尿病患者心血管疾病的发病风险比正常人高5倍,且心肌梗死后心力衰竭和死亡的风险是正常人的4倍^[3]。二甲双胍是一种双胍类药物,根据美国糖尿病协会、欧洲糖尿病研究协会专家的共识,现已成为T2DM的一线用药^[4,8]。二甲双胍不仅能有效控制患

者的血糖水平,而且有助于增强其全身代谢功能,并降低其体质量指数(BMI)、血浆三酰甘油(TG)水平和糖尿病血管并发症的发生风险,是目前唯一被美国临床内分泌医师学会(AACE)指南推荐的可使心血管系统获益的降糖药^[9]。其作用机制可能包括改善机体胰岛素抵抗水平、降低血浆胰岛素水平、减少引起心血管疾病的危险因素(包括体质量超标、高血压、非酒精性脂肪肝、血脂紊乱)等^[10]。

1.1 动脉粥样硬化(AS)

AS是一种复杂的慢性进行性疾病,是患者死亡的主要原因之一^[11]。临床研究证实,二甲双胍具有血管保护作用,可降低心血管事件的发生率和病死率^[12]。AS是T2DM患者最常见的并发症,血管内皮受损可进一步加剧AS恶化程度,而由此引发的心血管事件也是导致T2DM患者死亡的首要原因^[13]。血管平滑肌细胞的增殖和迁移在AS发生、发展进程中发挥着重要的作用。有研究报道,二甲双胍可活化5'-腺苷单磷酸激活的蛋白激酶(AMPK),后者可通过抑制p53和干扰素 γ 诱导蛋白16(IFI16)来阻止动脉平滑肌细胞的增殖和迁移,从而干扰血管的重构、减缓AS的进程^[14]。

糖尿病与TG、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等血脂指标水平的升高密切相关,而二甲双胍可有效降低上述血脂指标水平,并增加低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)和游离脂肪酸水平,有助于纠正机体脂代谢紊乱,减少动脉壁的脂质沉积,抑制斑块形成,保护血管完整性,从而延缓AS的进展^[1]。

动脉内皮脂质沉积可形成粥样斑块,导致血管堵塞,是AS进展中的重要环节。固醇调节元件结合蛋白2(SREBP2)可通过调节体内胆固醇平衡,在AS早期发挥调节脂质代谢的作用,而二甲双胍可通过激活AMPK

[△]基金项目:江苏省卫生计生委青年医学重点人才培养项目(No. QNRC2016505);连云港市“港城英才计划”资助项目(No.连人才办[2017]3号)

*主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0518-85767493。E-mail:yunliu211315@163.com

[#]通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0518-85767493。E-mail:sunzx715@163.com

来抑制成熟 SREBP2 活性从而干扰胆固醇的吸收^[3,15];同时,二甲双胍还可通过磷酸化胆固醇合成限速酶羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)来间接降低 TG 水平^[16]。趋化因子配体 2(CCL2)是 AS 血管炎症发生早期的分子标志物之一,二甲双胍可抑制糖尿病模型大鼠主动脉中 CCL2 水平的上升,改善其 AS 症状^[17]。

目前,二甲双胍抑制 AS 的机制尚不完全清楚,其可能的机制包括——①改善胰岛素抵抗:二甲双胍可直接或间接地作用于肝脏而减少葡萄糖的生成,作用于肠道而提高葡萄糖的利用率,增加胰高血糖素样肽 1 (GLP-1)水平,并改善肠道内微生态平衡;可通过抑制肝脏线粒体的呼吸链,激活 AMPK,影响脂肪代谢,增强胰岛素敏感性,并降低环腺苷酸(cAMP)水平,从而减少葡萄糖氧化酶的表达^[18]。②调节脂代谢:二甲双胍可通过激活 AMPK 通路来抑制肝糖原异生,减少肝糖的输出,从而发挥对脂代谢的调节作用^[18]。③减轻炎症反应:二甲双胍可通过激活 AMPK 剂量依赖性地抑制核因子 κ B (NF- κ B)的表达^[18],从而减少其下游炎症因子[白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8 等]的生成和释放,进而抑制机体炎症反应的发生^[19]。④保护血管内皮细胞:二甲双胍不仅可通过抑制 NF- κ B 途径来抑制炎症反应,还可以通过抑制微 RNA(microRNA)的表达来激活内皮一氧化氮合成酶(eNOS),从而减轻血管内皮细胞的受损程度^[20]。⑤其他:二甲双胍还可通过抑制单核细胞向巨噬细胞的分化与极化、抑制氧化应激反应、减少单核细胞与血管内皮细胞的黏附等途径来抑制 AS 的形成^[18]。

有研究者将 70 例葡萄糖耐量降低(IGT)的 T2DM 患者随机分为生活干预组和二甲双胍(250 mg, tid)+生活干预组。治疗 1 年后,二甲双胍+生活干预组患者餐后血糖水平和颈动脉内膜厚度的增量均显著低于生活干预组($P<0.05$),从一定程度上证实了二甲双胍对 T2DM 患者心血管系统的保护作用^[21]。

由此可见,二甲双胍能有效地延缓 AS 的进展,对 T2DM 患者心血管系统具有一定的保护作用。但由于受伦理道德原则、《药物临床试验质量管理规范》(GCP)和相关法律法规的约束,目前该方面临床研究还相对较少,其结论仍有待进一步验证。

1.2 高血压

高血压是最常见的慢性病,是心脑血管最主要的危险因素,合并高血压的 T2DM 患者的病死率将会明显高于单纯 T2DM 患者^[22]。英国一项糖尿病前瞻性研究(UKPDS)结果显示,T2DM 合并高血压患者收缩压每下降 10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),其与糖尿病相关的各种并发症的发生风险将下降 12%,死亡风险将下降 15%,心肌梗死发生风险将下降 11%,微血管病变风险将下降 13%^[23]。有证据显示,在以非肥胖、非糖尿病的高血压患者为对象的临床研究中,加用二甲双胍能显著

降低患者的收缩压和舒张压,与未加用二甲双胍者的血压比较差异均有统计学意义($P<0.05$)^[24]。这种降压作用可能与其抑制不对称二甲基精氨酸(ADMA)活性、提高一氧化氮(NO)水平、恢复体内 ADMA-NO 平衡有关^[25]。

二甲双胍对肺动脉高压也具有一定的调节作用。有研究发现,二甲双胍可通过激活 AMPK 通路来抑制芳香化酶和雌激素合成,从而抑制肺动脉高压^[26]。其次,肺动脉血管内皮中活化的 AMPK 激酶对缺氧性肺动脉高压具有保护作用,而二甲双胍可通过增强 AMPK 激酶信号来达到治疗肺动脉高压的目的^[27]。此外,二甲双胍能增加肺动脉血管内皮细胞的生成,增加内皮 eNOS 的活性,减少活性氧(ROS)的生成,通过恢复血管舒张及生成功能来调节肺循环,从而缓解肺动脉高压^[28]。虽然在动物模型和细胞水平对二甲双胍治疗肺动脉高压已有大量文献报道,但尚未在临床研究中得出类似结论,笔者认为与以下因素有关:①人和动物存在种属差异性,两者的有效剂量不同;②受伦理、法律法规、安全性等影响因素的制约,相关临床试验尚未开展。

1.3 体质量和血脂异常

肥胖和体质量的增加是 T2DM 的独立危险因素之一,而二甲双胍具有控制体质量的作用^[29]。有研究指出,二甲双胍对于 T2DM 患者和非糖尿病人群均表现出稳定、持久且相对温和的减重作用,其作用机制可能与降低血液中胰岛素水平、控制食欲、抑制热量吸收、增加瘦素敏感性等相关^[30]。研究证实,多囊卵巢综合征(PCOS)患者单独服用二甲双胍至少 6 个月后,可使肥胖[BMI 为(37.1 \pm 4.6)kg/m²]患者的体质量下降(1.2 \pm 1.4)kg^[31];同时,以二甲双胍为基础的联合用药还可减少格列酮类、磺脲类和胰岛素治疗所致的体质量增加^[32]。

约 50%的 T2DM 患者伴有血脂代谢紊乱,这是造成其心血管病变和血栓形成的独立危险因素之一^[18]。多项研究证明,二甲双胍能改善机体脂肪合成与代谢,有效降低血浆 TG、TC、LDL-C 水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平^[33-35]。但目前关于该药减轻体质量、调节血脂水平的具体机制研究以及临床研究均有待进一步完善。

2 二甲双胍对 PCOS 的治疗作用

PCOS 是以长期无排卵和高雄激素水平为特征的妇科内分泌疾病,也是生育期妇女月经紊乱最常见的原因,其主要的临床表现包括月经异常、排卵障碍及不孕,同时伴有多毛、痤疮等症状,此外约 40%~60%的患者还会出现不同程度的肥胖^[36]。PCOS 的发生与下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱及糖脂代谢异常有关^[37]。虽然 PCOS 不是二甲双胍的适应证,但国内外应用该药治疗 PCOS 已有十多年的历史。循证医学证据表明,二甲双胍可降低血浆胰岛素水平和雄激素水平,增加雌二醇分泌,改善

PCOS患者的多毛症,促进其月经规律,并诱导排卵^[36];同时,二甲双胍除可改善其胰岛素抵抗和高血糖症等代谢异常外,还可改善PCOS患者的受孕及生产存活率^[38]。其机制可能与二甲双胍减少胰岛素分泌、降低体质量、减轻胰岛素抵抗、提高雌激素水平、降低雄激素水平等因素有关^[36]。AACE联合美国内分泌协会(ACE)制定的PCOS临床诊治指南推荐二甲双胍作为PCOS青少年患者单药或多药(联合避孕药/抗雄激素药)联合治疗的一线用药,其初始剂量为500 mg/d,随后每周增加500 mg,直至2 000 mg/d(分2次餐时或餐后服用),维持治疗数月,直至排卵、月经恢复^[39];偏瘦的PCOS青少年患者的最低日剂量为850 mg/d,超重和肥胖患者则应维持在1 500~2 500 mg/d^[40]。相关研究指出,二甲双胍对PCOS的作用机制可能为:(1)通过减少肝糖原异生,增加糖无氧分解,同时增加肌肉等外周组织对葡萄糖的摄取和利用,进而改善糖代谢;(2)提高外周组织对胰岛素的敏感性,恢复PCOS患者的生育能力;(3)改善子宫内环境,使月经恢复正常,提高排卵率^[41]。

3 二甲双胍在肿瘤方面的作用

糖尿病可能是多种肿瘤[如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌(EC)等]发生的危险因素之一^[42]。大量研究发现,二甲双胍可通过激活AMPK通路来抑制肿瘤的发生和发展,且随着使用时间的延长和使用剂量的增加,其作用效应也随之增强^[42-44]。回顾性调查研究结果显示,与其他降糖药相比,二甲双胍能够显著降低T2DM患者肿瘤的患病率和病死率^[43-45],故其有望成为抗肿瘤药物研究的新热点。

3.1 乳腺癌

乳腺癌是常见的女性恶性肿瘤之一,严重威胁女性生命健康。流行病学和临床证据均显示,糖尿病和胰岛素抵抗与包括乳腺癌在内的多种肿瘤患者的不良预后有关^[46]。二甲双胍作为T2DM治疗的一线降糖药,不仅可以降血糖、增强胰岛素敏感性,还可促使乳腺癌细胞凋亡,降低患者病死率,因此受到了学者的广泛关注^[47]。有研究证实了二甲双胍对乳腺癌的有益作用,指出该药可直接影响肿瘤细胞的增殖与凋亡,抑制雌激素受体 α 的表达及转录活性^[47-48]。Jiralerspong S等^[49]研究发现,合并糖尿病的乳腺癌患者加用二甲双胍后,其完全缓解率显著高于未加用二甲双胍者[比值比(OR)=2.95,95%置信区间(CI)(1.07,8.17), $P<0.05$]。二甲双胍与黄酮类药物联用后,可减少双微体X癌基因(MDMX)编码蛋白的表达,通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路来激活p53,并对其下游靶点Bcl-2的表达进行调节,最终发挥对人乳腺癌细胞的抑制作用^[5]。有研究表明,在使用曲妥珠单抗前应用二甲双胍,可提高前者的临床疗效,并增强小窝蛋白1介导的内吞作用^[50]。此外,二甲双胍还可通过抑制Ki-67蛋白的表

达来发挥对乳腺癌的治疗作用。Niraula S等^[51]采用二甲双胍辅助治疗乳腺癌,结果显示,单纯乳腺癌患者术前接受二甲双胍治疗后,其Ki-67蛋白表达水平由治疗前的36.5%降至治疗后33.5%($P=0.016$),脱氧核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记染色水平由0.56增至1.00($P=0.004$),提示信使RNA表达显著下调。上述研究表明,二甲双胍可使乳腺癌患者获益,其机制与激活PI3K/Akt信号通路及下游p53蛋白、抑制Ki-67蛋白的表达有关,可为乳腺癌治疗策略的完善提供参考。

3.2 卵巢癌

卵巢癌是极具侵袭性的肿瘤之一,患者预后较差,是妇科肿瘤致死的第三大原因^[52]。约80%的卵巢癌患者为血清上皮型(EOC),以血管异常增生为主要特征;大多EOC患者被确诊时已处于晚期,错过了最佳治疗时期,存活率较低^[52]。最新研究发现,二甲双胍可通过激活AMPK来调节组蛋白H3第27位赖氨酸甲基化(H3K27Me3)水平,从而抑制卵巢癌细胞的增殖,并诱导其凋亡^[53]。二甲双胍能增强紫杉醇和顺铂的化疗效果,增加卵巢癌细胞对化疗药物的敏感性,并逆转细胞对顺铂的耐药性^[54]。Rattan R等^[55]进行的体外试验结果显示,二甲双胍可抑制多种卵巢癌细胞株的增殖,使其细胞周期停滞在G₁期;在减少细胞周期蛋白D1表达的同时,增加p21蛋白表达,并激活AMPK通路。Fu YL^[56]等的研究显示,二甲双胍可通过使卵巢癌细胞周期停滞在G₂/M期来发挥对其增殖的抑制作用。有临床研究显示,与未使用二甲双胍的卵巢癌患者比较,使用二甲双胍的患者的5年无进展生存率显著升高(44% vs. 73%, $P=0.0002$)^[57]。Romero IL等^[58]对341例卵巢癌患者进行的临床研究显示,使用二甲双胍的糖尿病合并卵巢癌患者、未使用二甲双胍的单纯卵巢癌患者以及未使用二甲双胍的糖尿病合并卵巢癌患者的5年无进展生存率分别为51%、23%、8%($P=0.03$)。上述研究表明,二甲双胍可抑制卵巢癌细胞的增殖、延缓部分糖尿病合并卵巢癌患者肿瘤的进展,但由于现有临床研究较少、基础研究尚不完善,故还需进一步论证。

3.3 EC

EC是较常见的女性生殖道恶性肿瘤之一,是导致女性死亡的主要原因,诸多代谢性疾病(如T2DM、向心性肥胖、PCOS等)均是导致EC发病的危险因素^[59]。目前,多种辅助治疗药物(包括芳香化酶抑制剂^[60]、阿司匹林^[61]、他汀类药物^[62]、激素^[63]和二甲双胍^[64]等)已被推荐用于EC的防治。流行病学研究数据显示,二甲双胍可能对EC患者的预后有明显的改善作用^[65]。一项荟萃研究结果显示,二甲双胍对非典型子宫内膜增生、细胞增殖生物标志物表达具有逆转作用,且有助于提高EC患者的整体生存率。其作用机制可能包含以下几方面:①通过降低体循环中胰岛素及胰岛素样生长因子1水平,

抑制胰岛素的下游信号通路,缓解孕激素抵抗;②通过活化 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/Akt 通路,抑制 EC 细胞的生长、增殖;③与化疗药物紫杉醇等发挥协同作用,增强化疗药物的敏感性。Laskov I 等^[66]的小样本临床研究结果显示,11 例非糖尿病 EC 患者术前服用二甲双胍(500 mg, tid)3~4 周后,其肿瘤组织中 Ki-67 蛋白、磷酸核糖体蛋白 S6 的表达较服用二甲双胍前显著降低(P 分别为 0.02、0.03),而对照组患者(10 例肝肾功能正常且未使用二甲双胍的非糖尿病 EC 患者)肿瘤组织中 Ki-67 蛋白、磷酸核糖体蛋白 S6 的表达则相对稳定。Mitsuhashi A 等^[67]对 31 例术前服用二甲双胍的 EC 患者的研究也得出了类似结论。由此可见,二甲双胍可通过缓解胰岛素抵抗、激活 AMPK/mTOR/Akt 通路来抑制 EC 细胞的增殖。

4 结语

二甲双胍对心血管系统具有一定的保护作用,可抑制患者 AS 的形成,调节血压、体质量和血脂水平;同时,该药可缓解 PCOS 患者的症状,对乳腺癌、卵巢癌及 EC 等多种肿瘤具有辅助治疗作用。二甲双胍用于上述非糖尿病疾病治疗的可能机制包括:激活 AMPK 通路,抑制血管平滑肌细胞增殖,减少单核细胞与血管内皮细胞的黏附;改善糖代谢,提高外周组织对胰岛素的敏感性,改善子宫内环境;激活 AMPK/mTOR/Akt 通路,阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖等。二甲双胍无肝肾毒性,偶见消化不良反应,罕见乳酸中毒^[68],且成本较低,具有广阔的临床应用前景。但现有基础及临床研究有限,故该药在上述非糖尿病疾病中的治疗作用及机制仍有待进一步研究证实。

参考文献

[1] JENKINS AJ, WELSH P, PETRIE JR. Metformin, lipids and atherosclerosis prevention[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(4):346-353.

[2] MIKI T, ITOH T, SUNAGA D, et al. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012. DOI:10.1186/1475-2840-11-67.

[3] ANSLEY DM, WANG B. Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart [J]. *J Pathol*, 2013, 229(2): 232-241.

[4] YANG X, XU Z, ZHANG C, et al. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic beta cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(8):1984-1990.

[5] ZHENG Z, ZHU W, YANG B, et al. The co-treatment of metformin with flavone synergistically induces apoptosis through inhibition of PI3K/Akt pathway in breast cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4):5952-5958.

[6] PRYOR R, CABREIRO F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets[J]. *Biochem J*,

2015, 471(3):307-322.

[7] Authors/Task Force Members, RYDÉN L, GRANT PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(39):3035-3087.

[8] GARBER AJ, ABRAHAMSON MJ, BARZILAY JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2016 executive summary[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(1):84-113.

[9] PACKER M. Is metformin beneficial for heart failure in patients with type 2 diabetes? [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 136:168-170.

[10] BAILEY CJ, TURNER RC. Metformin[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(9):574-579.

[11] KALBAUGH CA, LOEHR L, WRUCK L, et al. Frequency of care and mortality following an incident diagnosis of peripheral artery disease in the inpatient or outpatient setting: the ARIC (atherosclerosis risk in communities) study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(8):e007332.

[12] VARJABEDIAN L, BOURJI M, POURAFKARI L, et al. Cardioprotection by metformin: beneficial effects beyond glucose reduction[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018, 18(3):181-193.

[13] BEKKERING S, JOOSTEN LA, VAN DER MEER JW, et al. Trained innate immunity and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2013, 24(6):487-492.

[14] HAO B, XIAO Y, SONG F, et al. Metformin-induced activation of AMPK inhibits the proliferation and migration of human aortic smooth muscle cells through upregulation of p53 and IFI16[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3): 1365-1376.

[15] GOPOJU R, PANANGIPALLI S, KOTAMRAJU S. Metformin treatment prevents SREBP2-mediated cholesterol uptake and improves lipid homeostasis during oxidative stress-induced atherosclerosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 118:85-97.

[16] KOREN-GLUZER M, AVIRAM M, HAYEK T. Metformin inhibits macrophage cholesterol biosynthesis rate: possible role for metformin-induced oxidative stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(3):396-400.

[17] SENA CM, MATAFOME P, LOURO T, et al. Metformin restores endothelial function in aorta of diabetic rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(2):424-437.

[18] RENA G, HARDIE DG, PEARSON ER. The mechanisms

- of action of metformin[J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (9) : 1577–1585.
- [19] ISODA K, YOUNG JL, ZIRLIK A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3) : 611–617.
- [20] ARUNACHALAM G, LAKSHMANAN AP, SAMUEL SM, et al. Molecular interplay between microRNA-34a and sirtuin1 in hyperglycemia-mediated impaired angiogenesis in endothelial cells: effects of metformin[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 356(2) : 314–323.
- [21] LI CL, PAN CY, LU JM, et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance[J]. *Diabet Med*, 1999, 16(6) : 477–481.
- [22] TSENG CH. Metformin and risk of hypertension in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(13) : e008860.
- [23] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131) : 854–865.
- [24] LANDIN-WILHELMSSEN K. Metformin and blood pressure[J]. *J Clin Pharm Ther*, 1992, 17(2) : 75–79.
- [25] TSAI CM, KUO HC, HSU CN, et al. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats[J]. *Transl Res*, 2014, 164(6) : 452–459.
- [26] DEAN A, NILSEN M, LOUGHLIN L, et al. Metformin reverses development of pulmonary hypertension via aromatase inhibition[J]. *Hypertension*, 2016, 68(2) : 446–454.
- [27] OMURA J, NILSEN M, LOUGHLIN L, et al. Protective roles of endothelial AMP-activated protein kinase against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice[J]. *Circ Res*, 2016, 119(2) : 197–209.
- [28] TENG RJ, DU J, AFOLAYAN AJ, et al. AMP kinase activation improves angiogenesis in pulmonary artery endothelial cells with in utero pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 304(1) : L29–42.
- [29] JARSKOG LF, HAMER RM, CATELLIER DJ, et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(9) : 1032–1040.
- [30] DOMEQ JP, PRUTSKY G, LEPPIN A, et al. Clinical review: drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2) : 363–370.
- [31] JENSTERLE SEVER M, KOCJAN T, PFEIFER M, et al. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(3) : 451–459.
- [32] KOOY A, DE JAGER J, LEHERT P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(6) : 616–625.
- [33] ZABIELSKI P, HADY HR, CHACINSKA M, et al. The effect of high fat diet and metformin treatment on liver lipids accumulation and their impact on insulin action[J]. *Sci Rep*, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-25397-6.
- [34] LUND SS, TARNOW L, FRANDBSEN M, et al. Impact of metformin versus the prandial insulin secretagogue, repaglinide, on fasting and postprandial glucose and lipid responses in non-obese patients with type 2 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(1) : 35–46.
- [35] ZHANG F, XIANG H, FAN Y, et al. The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Endocrine*, 2013, 44 (3) : 648–658.
- [36] TANG T, LORD JM, NORMAN RJ, et al. Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.
- [37] GAMBINERI A, ZANOTTI L. Polycystic ovary syndrome in familial partial lipodystrophy type 2 (FPLD2) : basic and clinical aspects[J]. *Nucleus*, 2018, 9(1) : 392–397.
- [38] DI PIETRO M, PARBORELL F, IRUSTA G, et al. Metformin regulates ovarian angiogenesis and follicular development in a female polycystic ovary syndrome rat model[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(4) : 1453–1463.
- [39] AGHAHOSSEINI M, ALEYASEEN A, SAFDARIAN L, et al. Metformin 2 500 mg/day in the treatment of obese women with polycystic ovary syndrome and its effect on weight, hormones, and lipid profile[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 282(6) : 691–694.
- [40] GOODMAN NF, COBIN RH, FUTTERWEIT W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome: part 1[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21 (11) : 1291–1300.
- [41] PANDA SR, JAIN M, JAIN S, et al. Effect of orlistat versus metformin in various aspects of polycystic ovarian syndrome: a systematic review of randomized control trials[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2018, 68(5) : 336–343.
- [42] JALVING M, GIETEMA JA, LEFRANDT JD, et al. Met-

- formin: taking away the candy for cancer? [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(13):2369–2380.
- [43] ZHANG ZJ, BI Y, LI S, et al. Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 180(1):11–14.
- [44] ZHU N, ZHANG Y, GONG YI, et al. Metformin and lung cancer risk of patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(2):235–241.
- [45] DENG D, YANG Y, TANG X, et al. Association between metformin therapy and incidence, recurrence and mortality of prostate cancer: evidence from a meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(6):595–602.
- [46] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics: 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1):11–30.
- [47] LIU H, SCHOLZ C, ZANG C, et al. Metformin and the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) sensitize breast cancer cells to the cytotoxic effect of chemotherapeutic drugs in vitro[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(5):1627–1637.
- [48] GUPPY A, JAMAL-HANJANI M, PICKERING L. Anti-cancer effects of metformin and its potential use as a therapeutic agent for breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2011, 7(6):727–736.
- [49] JIRALERSPONG S, PALLA SL, GIORDANO SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20):3297–3302.
- [50] CHUNG YC, CHANG CM, WEI WC, et al. Metformin-induced caveolin-1 expression promotes T-DM1 drug efficacy in breast cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-22250-8.
- [51] NIRLAULA S, DOWLING RJ, ENNIS M, et al. Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(3):821–830.
- [52] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics: 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1):5–29.
- [53] TANG G, GUO J, ZHU Y, et al. Metformin inhibits ovarian cancer via decreasing H3K27 trimethylation[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(6):1899–1911.
- [54] PATEL S, KUMAR L, SINGH N. Metformin and epithelial ovarian cancer therapeutics[J]. *Cell Oncol: Dordr*, 2015, 38(5):365–375.
- [55] RATTAN R, GIRI S, HARTMANN LC, et al. Metformin attenuates ovarian cancer cell growth in an AMP-kinase dispensable manner[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(1):166–178.
- [56] FU YL, ZHANG QH, WANG XW, et al. Antidiabetic drug metformin mitigates ovarian cancer SKOV3 cell growth by triggering G₂/M cell cycle arrest and inhibition of m-TOR/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5):1169–1175.
- [57] KUMAR S, MEUTER A, THAPA P, et al. Metformin intake is associated with better survival in ovarian cancer: a case-control study[J]. *Cancer*, 2013, 119(3):555–562.
- [58] ROMERO IL, MCCORMICK A, MCEWEN KA, et al. Relationship of type 2 diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival and chemosensitivity[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(1):61–67.
- [59] MATSUO K, RAMZAN AA, GUALTIERI MR, et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(2):261–267.
- [60] CHLEBOWSKI RT, SCHOTTINGER JE, SHI J, et al. Aromatase inhibitors, tamoxifen, and endometrial cancer in breast cancer survivors[J]. *Cancer*, 2015, 121(13):2147–2155.
- [61] ZHANG D, BAI B, XI Y, et al. Can aspirin reduce the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(6):1111–1120.
- [62] FENG CH, MILLER CM, TENNEY ME, et al. Statin use significantly improves overall survival in high-grade endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(9):1642–1649.
- [63] CHLEBOWSKI RT, ANDERSON GL, SARTO GE, et al. Continuous combined estrogen plus progestin and endometrial cancer: the women's health initiative randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016. DOI: 10.1093/jnci/djv350.
- [64] NEVADUNSKY NS, VAN ARSDALE A, STRICKLER HD, et al. Metformin use and endometrial cancer survival [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(1):236–240.
- [65] CURRIE CJ, POOLE CD, JENKINS-JONES S, et al. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(2):299–304.
- [66] LASKOV I, DRUDI L, BEAUCHAMP MC, et al. Anti-diabetic doses of metformin decrease proliferation markers in tumors of patients with endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(3):607–614.
- [67] 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.
- [68] HUNG SC, CHANG YK, LIU JS, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(8):605–614.

(收稿日期:2018-05-24 修回日期:2018-10-17)
(编辑:张元媛)