

• 共识解读 •

二甲双胍辅助治疗合并 2 型糖尿病的恶性肿瘤患者的专家共识(2022 年版)解读*

冷蔚玲¹, 蒲丹岚², 吴绮楠^{3△}

(1. 陆军军医大学第一附属医院内分泌科, 重庆 400030; 2. 重庆市渝北区人民医院内分泌科, 重庆 401120; 3. 重庆医科大学附属大足医院内分泌科, 重庆 402360)



吴绮楠

[专家简介] 吴绮楠, 博士研究生, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 重庆医科大学附属大足医院内分泌科/肾内科主任, 教科教科副科长。国家卫生健康委员会流动人口服务中心卫生健康技术推广专家, 重庆市科学传播专家团健康科普专家, 重庆市区县医学头雁人才。获重庆名医-仁医风范奖, 重庆市总工会“创新之星”, 重庆市区县医院优秀中层干部, 大足区最美科技工作者。兼任中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会常务委员, 中国医药教育协会基础与临床研究促进工作委员会常务委员, 中国研究型医院学会糖尿病专业委员会委员, 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组委员, 中国抗癌协会青年理事会理事, 重庆市中西医结合学会肿瘤内分泌专业委员会主任委员, 重庆市医药生物技术协会肿瘤内分泌专业委员会主任委员, 重庆市医师协会内分泌与代谢科医师分会副会长, 重庆科普作家协会健康专业委员会副主任委员, 重庆市妇幼卫生学会罕见病与生长发育专业委员会副主任委员, 重庆市健康促进与健康教育学会再生医学专业委员会副主任委员, 重庆市医学会内分泌学分会委员, 重庆市医学会内分泌学分会代谢研究与基础转化学组副组长, 重庆市医学会内分泌学分会肾上腺疾病及内分泌性高血压学组副组长, World Journal of Diabetes 编委, 中南大学学报(医学版)中青年编委等学术任职 40 余项。主持参加国家自然科学基金、重庆市自然科学基金、重庆市科卫联合项目等 17 项课题, 以第一(通信)作者在 SCI 期刊上发表论文 25 篇, 在国内核心期刊上发表论文 40 余篇, 执笔参编全国专家共识 8 部, 获国家发明专利一项, 军队医疗成果二等奖一项, 副主编专著 4 部, 参编专著 8 部。

[摘要] 恶性肿瘤与糖尿病密切相关, 随着医学的发展, 恶性肿瘤的治疗取得了一定的进步, 但仍不尽如人意。二甲双胍为一种常规降糖药物, 近年来, 因其抗癌作用受到广泛关注。然而, 对合并 2 型糖尿病的恶性肿瘤二甲双胍的应用尚无明确指导。因此, 在中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会的支持下, 国内多名内分泌学及肿瘤学专家共同制定了《二甲双胍辅助治疗合并 2 型糖尿病的恶性肿瘤患者的专家共识(2022 年版)》, 阐述了二甲双胍抗肿瘤机制, 分析了二甲双胍对不同恶性肿瘤的影响及使用方法, 并对二甲双胍在不同肿瘤中的推荐和临床疗效等问题进行了详细介绍。该文解读了该共识部分内容。

[关键词] 二甲双胍; 辅助治疗; 2 型糖尿病; 恶性肿瘤; 共识解读

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.21.001

中图法分类号:R977.1+5;R730.5

文章编号:1009-5519(2023)21-3601-05

文献标识码:A

Interpretation of the expert consensus on metformin adjuvant therapy for patients with malignant tumors combined with type 2 diabetes mellitus(2022 edition)*

LENG Weiling¹, PU Danlan², WU Yinan^{3△}

(1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400030, China; 2. Department of Endocrinology, Yubei District People's Hospital, Chongqing 401120, China; 3. Department of Endocrinology, Dazu Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402360, China)

[Abstract] Malignant tumors and diabetes mellitus are closely related, and with the development of medicine, the treatment of malignant tumors has made some progress, but it is still unsatisfactory. Metformin is a conventional hypoglycemic drug. In recent years, it has been widely concerned because of its anticancer effect. However, there is no clear guidance on the application of metformin in malignant tumors combined with type 2 diabetes. Therefore, with the support of the Endocrine Tumor Committee of the Chinese Anti-Cancer Association, a number of endocrinology and oncology experts in China jointly formulated the expert consensus

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2023NSQC-MSX0246, CSTB2022NSQC-MSX1271);重庆市大足区科技局科卫联合医学科研项目(DZKJ, 2022CCC1001)。

△ 通信作者, E-mail: wqn11@126.com。

on metformin adjuvant therapy in patients with malignant tumors combined with type 2 diabetes mellitus (2022 edition), in which the anti-tumor mechanism of metformin was described, and the effects of metformin on different malignant tumors and the use of metformin were analyzed. The recommendation and clinical efficacy of metformin in different tumors were introduced in detail. This article interprets part of the consensus.

[Key words] Metformin; Adjuvant therapy; Type 2 diabetes mellitus; Malignant tumors; Consensus interpretation

恶性肿瘤患病率逐渐增长,是全世界人类死亡的主要原因之一,严重影响人类预期寿命^[1]。目前,手术治疗、放化疗、免疫治疗、靶向治疗是恶性肿瘤常用的治疗方式,其治疗消耗大量的医疗资源,但疗效有限,恶性肿瘤已成为全球的经济负担和社会问题,对我国的医疗体系而言更是一个巨大的挑战,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。2型糖尿病作为常见的慢性非传染性疾病,与多种恶性肿瘤关系密切^[2]。2型糖尿病可增加恶性肿瘤患病率,加速恶性肿瘤的转移,增加死亡风险^[3]。二甲双胍作为一种常用降糖药物,其抗癌作用已被证实并认可。有研究证实,二甲双胍可通过多种机制降低恶性肿瘤患病率和死亡率,可辅助治疗多种恶性肿瘤^[4]。在何种肿瘤中如何应用二甲双胍也成为临床工作者思考的问题。《二甲双胍辅助治疗合并2型糖尿病的恶性肿瘤患者的专家共识(2022年版)》^[5](以下简称《共识》)系统介绍了二甲双胍抗肿瘤机制、临床如何选择二甲双胍辅助治疗不同恶性肿瘤、二甲双胍在不同恶性肿瘤中的治疗推荐和临床疗效及其安全性等,为临床医生在不同恶性肿瘤中如何联合二甲双胍辅助治疗提供了参考,该《共识》按 GRADE 系统分为证据质量分级(高、中、低、极低)及推荐强度分级(强、弱)两部分(以下表述为证据质量分级,推荐强弱分级)。现就以上问题对共识进行解读如下。

1 二甲双胍抗肿瘤机制

《共识》指出,二甲双胍辅助抗肿瘤的作用机制较复杂,可通过直接机制和间接机制达到抗肿瘤的目的。直接机制又包括依赖活腺苷-磷酸活化蛋白激酶(AMPK)和非依赖 AMPK 两种途径^[6]。二甲双胍可通过激活 AMPK 或通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等信号刺激细胞产生细胞自噬、凋亡及焦亡,直接抑制肿瘤的发生、发展^[6]。二甲双胍还可通过参与体内多种代谢途径,如抑制糖原分解和肝糖原异生、改善胰岛素抵抗^[7-8],以及通过改善肿瘤相关微环境,如影响肿瘤代谢状态、肿瘤血管生成、肿瘤相关免疫细胞等间接降低发生肿瘤的风险,延缓肿瘤的发生、发展^[9-10]。

2 二甲双胍辅助抗肿瘤的临床地位和使用时机

二甲双胍作为一种常用降糖药物,早已成为2型糖尿病的一线治疗药物,因其抗癌特性再次受到关注。目前,二甲双胍在辅助抗肿瘤中是否安全、有效尚不完全清楚,《共识》对此进行了详细讲解。二甲双

胍单药使用可降低肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤发生率;二甲双胍联合放化疗可降低多种恶性肿瘤转移率、复发率和死亡率,改善糖尿病合并恶性肿瘤患者生存率^[11-13],这与二甲双胍可降低或逆转多种恶性肿瘤对化疗药物的药耐性^[14]、提高肿瘤细胞对放疗的敏感性^[15]有关。

使用时机:因二甲双胍安全性及耐药性好,即使在健康者中使用也不会增加低血糖发生率,结合我国二甲双胍说明书,《共识》推荐肿瘤患者在排除二甲双胍使用禁忌证后,在确诊糖尿病前期(空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 或 7.8 mmol/L、糖负荷后 2 h 血糖 < 11.1 mmol/L)或确诊糖尿病时尽早起始二甲双胍联合治疗(中等,强);发现肿瘤初期时未起始二甲双胍治疗的2型糖尿病患者尽早起始二甲双胍治疗,已起始二甲双胍治疗的2型糖尿病患者继续使用二甲双胍治疗(中等,强)^[5]。

3 二甲双胍在不同肿瘤中的辅助治疗推荐和临床疗效解读

3.1 二甲双胍在不同恶性肿瘤中的应用 根据2020年全球肿瘤发病率及死亡率顺序^[1],《共识》重点推荐了二甲双胍在发病率和死亡率靠前的恶性肿瘤,如乳腺癌、结直肠癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、肝癌、子宫内膜癌中的应用。

乳腺癌是女性最常见的癌症类型,也是癌症导致女性死亡的主要原因之一^[1]。二甲双胍和乳腺癌的关系较为复杂,与乳腺癌的不同亚型有关。有研究发现,二甲双胍对乳腺癌可能具有预防作用^[16],还可降低乳腺癌患病率、复发率及死亡率^[17-19]。此外,《共识》进一步探讨了二甲双胍与不同乳腺癌亚型的关系。有学者认为,二甲双胍与雌激素受体(ER)阳性乳腺癌和少部分人类表皮生长因子受体2(HER2)阴性乳腺癌的发生风险降低有关,可能增加发生三阴性乳腺癌的风险^[20-21]。基于此,排除二甲双胍禁忌证后,《共识》优先推荐合并2型糖尿病的HER2阴性/ER阳性乳腺癌患者起始二甲双胍治疗(中等,强)。在充分知情同意的情况下,无糖尿病的HER2阴性/ER阳性乳腺癌患者可起始二甲双胍辅助治疗(低等,弱)^[5]。

最新数据显示,肺癌仍是全球癌症死亡的主要原因^[1]。有学者指出,二甲双胍可提高非小细胞肺癌和小细胞肺癌患者生存率^[22-23];有研究还发现,二甲双胍与肺癌发病率和死亡率呈剂量反应关系,并较非糖尿病患者显著^[24]。因此,排除二甲双胍禁忌证后,对

合并糖尿病的肺癌患者,《共识》推荐优先起始二甲双胍辅助治疗(中等,强)。尚不推荐未合并糖尿病的肺癌患者起始二甲双胍治疗,但证据有限(低等,弱)^[5]。

《共识》进一步分析了发病率第三、死亡率第二的恶性肿瘤——结直肠癌与二甲双胍的关系^[1]。有学者认为,给予二甲双胍干预可缩小结直肠癌体积,抑制结直肠癌细胞的增殖,进而降低患结直肠癌的风险,在男性患者中效果更佳^[25]。二甲双胍是否改善术后接受化疗的结直肠癌患者的生存期目前尚不一致^[26-27]。基于现有研究,在排除二甲双胍禁忌证后,《共识》推荐合并 2 型糖尿病的结直肠癌患者常规起始可耐受的二甲双胍最大剂量治疗(中等,强),不推荐也不反对结直肠癌术后患者起始二甲双胍治疗,但证据有限(低等,强)。尚不推荐二甲双胍常规用于非糖尿病的结直肠癌患者,但证据有限(低等,强)^[5]。

男性第二常见恶性肿瘤——前列腺癌,也是第五大恶性肿瘤死亡原因^[1,5]。目前,二甲双胍是否用于前列腺癌有一定争议,《共识》进一步寻找了二甲双胍对前列腺癌影响的循证医学证据,推荐对非糖尿病的前列腺癌患者不建议起始二甲双胍干预,但证据有限(低等,强),而伴 2 型糖尿病的前列腺癌患者可常规起始二甲双胍治疗,但需在排除二甲双胍禁忌证后使用(中等,强)^[5]。

《共识》探讨了二甲双胍与全世界第五大常见恶性肿瘤——胃癌的关系^[1]。有研究表明,二甲双胍可降低 2 型糖尿病患者患胃癌风险,特别是当病程超过 2 年的患者^[28-29]。在接受胃切除术的胃癌合并糖尿病患者中二甲双胍干预还可降低胃癌致死率、复发率及全因死亡率^[30]。基于此,《共识》推荐排除二甲双胍禁忌证后,合并 2 型糖尿病的胃癌患者采用常规治疗,如手术、放化疗、靶向治疗时联合最大可耐受剂量的二甲双胍治疗(中等,强);尚不推荐二甲双胍用于非糖尿病的胃癌患者(低等,强)^[5]。

肝癌是全世界恶性肿瘤第三大死亡原因^[1]。临床研究提示,二甲双胍可降低 2 型糖尿病肝癌患病率^[31-32]。给予二甲双胍治疗的糖尿病患者患肝癌的风险和全因死亡率均降低^[33]。体外实验发现,二甲双胍或许可改善肝硬化严重性及进展,即使无糖尿病,但目前尚无相应临床研究证实^[34]。因此,排除二甲双胍禁忌证后,《共识》推荐二甲双胍用于有 2 型糖尿病的肝癌患者,推荐使用可耐受最大剂量(中等,强);不推荐二甲双胍治疗无糖尿病的肝癌患者,因目前相对研究较少见,数据有限,故证据有限(低等,强)^[5]。

《共识》进一步分析了二甲双胍在子宫内膜癌中的应用。子宫内膜癌是女性第五大常见恶性肿瘤^[1],根据是否依赖雌激素分为雌激素依赖型(1 型)和非雌激素依赖型(2 型)。数据显示,1 型子宫内膜癌较 2

型子宫内膜癌更常见,2 型子宫内膜癌分化较差、侵袭性强、转移速度快,比 1 型预后更差^[35]。临床研究表明,二甲双胍可降低合并 2 型糖尿病的子宫内膜癌患者死亡风险^[36],提高生存率^[37],改善总生存期和无进展生存期^[38],还可增加子宫内膜癌对化疗的敏感性^[39]。此外,对非典型子宫内膜增生或早期子宫内膜癌的育龄妇女,二甲双胍联合黄体酮治疗与单用黄体酮治疗比较,复发率更低,而缓解率、临床妊娠率和活产率相似^[40]。需要明确的是,二甲双胍在非典型子宫内膜增生和子宫内膜癌中的临床应用数据大多数来自回顾性研究,证据质量相对较低。因此,《共识》推荐二甲双胍可用于子宫内膜癌合并 2 型糖尿病的患者,推荐剂量为可耐受最大剂量治疗(中等,强);《共识》推荐二甲双胍可用于非典型增生或早期子宫内膜癌的育龄女性,不管有无糖尿病,但需患者充分知情同意(中等,弱);对二甲双胍是否用于无糖尿病的 1 型子宫内膜癌患者,《共识》既不推荐也不反对(低等,弱),不推荐二甲双胍用于无糖尿病的 2 型子宫内膜癌患者(低等,弱)^[5]。

《共识》还探讨了二甲双胍在其他恶性肿瘤中的作用,根据现有循证医学证据,《共识》推荐合并 2 型糖尿病的恶性肿瘤患者常规起始可耐受的最大剂量二甲双胍治疗(即成人 2 550 mg/d 普通片剂或 2 000 mg/d 缓释片剂)^[41](中等,强)^[5]。期待更多的临床研究探讨二甲双胍对更多的肿瘤类型的影响。

3.2 二甲双胍联合放化疗 目前,肿瘤的常规治疗方式包括放化疗,可有效抑制癌细胞增殖、减轻症状、缩小肿瘤面积,从而延长生存期,但随着时间的延长,肿瘤可能对多种化疗药物产生耐药性,导致疗效下降。《共识》进一步分析了二甲双胍联合放化疗对恶性肿瘤的疗效。目前,有研究发现,二甲双胍可通过多种作用机制提高恶性肿瘤对化疗药物的敏感性^[42-43],改善肿瘤细胞对化疗药物的耐药性,增加肿瘤细胞对化疗的敏感性^[44-45];联合放疗时二甲双胍还可通过阻断细胞生长所需的关键酶,诱导肿瘤细胞死亡,提高癌细胞对放疗的敏感性,但缺乏大型随机对照试验的验证^[15,46]。总之,排除二甲双胍禁忌证后,对恶性肿瘤伴 2 型糖尿病的化疗患者,《共识》推荐可小剂量起始二甲双胍治疗(中等,强),对恶性肿瘤伴 2 型糖尿病的放疗患者,《共识》推荐联合可耐受最大剂量二甲双胍治疗(中等,强),联合放化疗时需动态观察不良反应,定期复查肝、肾功能^[5]。

4 展 望

恶性肿瘤发病率逐渐增加,随着医学的进步,治疗肿瘤的疗效也取得了突飞猛进的进展,但结果仍差强人意,特别是在糖尿病患者中,因糖尿病和恶性肿瘤的复杂关系,合并糖尿病患者的恶性肿瘤的治疗难度更大,疗效更差。二甲双胍作为 2 型糖尿病常用降

糖药物,其安全性与有效性均得到认可,因其抗癌作用得到了相关领域专家的认可,但因缺乏标准的共识或指南推荐,在临床应用中仍有所顾虑。《共识》从二甲双胍抗肿瘤机制、各种常见恶性肿瘤的临床应用、联合放化疗的应用及其禁忌证和安全性进行了分析,根据目前研究指导临床医生如何在恶性肿瘤中应用二甲双胍,但仍有很多盲区,如二甲双胍对某些恶性肿瘤的影响缺乏大型随机对照试验的验证,二甲双胍联合放化疗的疗效缺乏循证医学证据,故期待更多的关于二甲双胍辅助治疗恶性肿瘤的大型临床研究,希望在以后的《共识》或相关指南中进一步完善循证医学证据。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] JOHARATNAM-HOGAN N, MORGANSTEIN D L. Diabetes and cancer: Optimising glycaemic control [J]. *J Hum Nutr Diet*, 2023, 36(2): 504-513.
- [3] KIM D S, SCHERER P E. Obesity, diabetes, and increased cancer progression [J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(6): 799-812.
- [4] LENG W, JIANG J, CHEN B, et al. Metformin and malignant tumors: Not over the hill [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 3673-3689.
- [5] 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会. 二甲双胍辅助治疗合并 2 型糖尿病的恶性肿瘤患者的专家共识(2022 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(11): 1121-1132.
- [6] PODHORECKA M, IBANEZ B, DMOSZYNSKA A. Metformin - its potential anti-cancer and anti-aging effects [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2017, 71: 170-175.
- [7] LI M, HU X, XU Y, et al. A possible mechanism of metformin in improving insulin resistance in diabetic rat models [J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 3248527.
- [8] LV Z, GUO Y. Metformin and its benefits for various diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 191.
- [9] KURELAC I, UMESH GANESH N, IORIO M, et al. The multifaceted effects of metformin on tumor microenvironment [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 90-97.
- [10] YE J, CHEN K, QI L, et al. Metformin suppresses hypoxia-induced migration via the HIF-1 α /VEGF pathway in gallbladder cancer in vitro and in vivo [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(6): 3501-3510.
- [11] ROOS J F, QUDSI M, SAMARA A, et al. Metformin for lung cancer prevention and improved survival: A novel approach [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28(4): 311-315.
- [12] CEJUELA M, MARTIN-CASTILLO B, MENENDEZ J A, et al. Metformin and breast cancer: Where are we now? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2705.
- [13] 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.
- [14] LIU B, FAN Z, EDGERTON S M, et al. Potent anti-proliferative effects of metformin on trastuzumab-resistant breast cancer cells via inhibition of erbB2/IGF-1 receptor interactions [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(17): 2959-2966.
- [15] RAO M, GAO C, GUO M, et al. Effects of metformin treatment on radiotherapy efficacy in patients with cancer and diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4881-4890.
- [16] LENG W, PU D, JIANG J, et al. Effect of metformin on breast density in overweight/obese premenopausal women [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 4423-4432.
- [17] CHEN L, CHUBAK J, BOUDREAU D M, et al. Diabetes treatments and risks of adverse breast cancer outcomes among early-stage breast cancer patients: A SEER-medicare analysis [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): 6033-6041.
- [18] 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.
- [19] TSENG C H. Metformin may reduce breast cancer risk in Taiwanese women with type 2 diabetes [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145(3): 785-790.
- [20] CHLEBOWSKI R T, MCTIERNAN A, WACTAWSKI-WENDE J, et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women

- [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(23):2844-2852.
- [21] CHEN H, COOK L S, TANG M C, et al. Relationship between diabetes and diabetes medications and risk of different molecular subtypes of breast cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(11):1802-1808.
- [22] XU T, LI D, HE Y, et al. Prognostic value of metformin for non-small cell lung cancer patients with diabetes[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1):60.
- [23] KONG F, GAO F, LIU H, et al. Metformin use improves the survival of diabetic combined small-cell lung cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10):8101-8106.
- [24] KANG J, JEONG S M, SHIN D W, et al. The Associations of Aspirin, Statins, and Metformin With Lung Cancer Risk and Related Mortality: A Time-Dependent Analysis of Population-Based Nationally Representative Data [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(1):76-88.
- [25] BRADLEY M C, FERRARA A, ACHACOSO N, et al. A cohort study of metformin and colorectal cancer risk among patients with diabetes mellitus [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(5):525-530.
- [26] MC MENAMIN Ú C, MURRAY L J, HUGHES C M, et al. Metformin use and survival after colorectal cancer: A population-based cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(2):369-379.
- [27] FRANSGAARD T, THYGESEN L C, GOGENUR I. Association between metformin use after surgery for colorectal cancer and oncological outcomes: A nationwide register-based study [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(1):63-72.
- [28] ZHOU X L, XUE W H, DING X F, et al. Association between metformin and the risk of gastric cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33):55622-55631.
- [29] TSENG C H. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(8):1636-1649.
- [30] LEE C K, JUNG M, JUNG I, et al. Cumulative metformin use and its impact on survival in gastric cancer patients after gastrectomy [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(1):96-102.
- [31] DONADON V, BALBI M, GHERSETTI M, et al. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(20):2506-2511.
- [32] DONADON V, BALBI M, MAS M D, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease[J]. *Liver Int*, 2010, 30(5):750-758.
- [33] LI Q, XU H, SUI C, et al. Impact of metformin use on risk and mortality of hepatocellular carcinoma in diabetes mellitus[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(2):101781.
- [34] SHANKARAIAH R C, CALLEGARI E, GUERRIERO P, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by attenuating fibrosis in a transgenic mouse model of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(45):7035-7045.
- [35] BOKHMAN J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 1983, 15(1):10-17.
- [36] ZHANG Z J, LI S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(8):707-710.
- [37] KO E M, WALTER P, JACKSON A, et al. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(2):438-442.
- [38] GONG H, CHEN Y, ZHOU D. Prognostic significance of metformin treatment in endometrial cancer: A meta-analysis[J]. *Pharmazie*, 2020, 75(8):401-406.
- [39] HANNA R K, ZHOU C, MALLOY K M, et al. Metformin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and modulation of the mTOR pathway[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2):458-469.
- [40] CHAE-KIM J, GARG G, GAVRILOVA-JORDAN L, et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(12):1499-1505.
- [41] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8):673-681. (下转第 3610 页)

- 肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识[J]. 中华临床营养杂志, 2017, 25(1): 1-11.
- [20] 段钟平, 杨云生. 终末期肝病临床营养指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 27(5): 330-342.
- [21] EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 172-193.
- [22] BORHOFEN S M, GERNER C, LEHMANN J, et al. The royal free hospital-nutritional prioritizing tool is an independent predictor of deterioration of liver function and survival in cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(6): 1735-1743.
- [23] FIALLA A D, ISRAELEN M, HAMBERG O, et al. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2072-2078.
- [24] CHANG Y, LIU Q Y, ZHANG Q, et al. Role of nutritional status and nutritional support in outcome of hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(29): 4288-4301.
- [25] CORDOBA J, LÓPEZ-HELLÍN J, PLANAS M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: Results of a randomized study[J]. J Hepatol, 2004, 41(1): 38-43.
- [26] HOU W, LI J, LU J, et al. Effect of a carbohydrate-containing late-evening snack on energy metabolism and fasting substrate utilization in adults with acute-on-chronic liver failure due to hepatitis B[J]. Eur J Clin Nutr, 2013, 67(12): 1251-1256.
- [27] GUO YJ, TIAN ZB, JIANG N, et al. Effects of late evening snack on cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 9189062.
- [28] CABRÉ E, RODRÍGUEZ-IGLESIAS P, CABALLERÍA J, et al. Short-and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: A multicenter randomized trial[J]. Hepatology, 2000, 32(1): 36-42.
- [29] NEY M, VANDERMEER B, VAN ZANTEN S J, et al. Meta-analysis: Oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(7): 672-679.
- [30] VIDOT H, CVEJIC E, FINEGAN L J, et al. Supplementation with synbiotics and/or branched chain amino acids in hepatic encephalopathy: A pilot randomised placebo-controlled clinical study[J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1810.
- (收稿日期: 2023-08-26 修回日期: 2023-10-10)
-
- (上接第 3605 页)
- [42] 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.
- [43] ILIOPOULOS D, HIRSCH HA, 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.
- [44] CHATTERJEE S, THAKER N, DE A. Combined 2-deoxy glucose and metformin improves therapeutic efficacy of sodium-iodide symporter-mediated targeted radioiodine therapy in breast cancer cells [J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2015, 7: 251-265.
- [45] PENG M, DARKO K O, TAO T, et al. Combination of metformin with chemotherapeutic drugs via different molecular mechanisms[J]. Cancer Treat Rev, 2017, 54: 24-33.
- [46] GULATI S, DESAI J, PALACKDHARRY S M, et al. Phase 1 dose-finding study of metformin in combination with concurrent cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer [J]. Cancer, 2020, 126(2): 354-362.
- (收稿日期: 2023-09-24 修回日期: 2023-10-10)