

糖代谢异常促进肥胖型卵巢癌发生发展的研究进展

张 玮^{1,2}, 魏 萍², 盛修贵²

(1. 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250022;

2. 山东省肿瘤医院, 山东 济南 250117)

摘要:研究表明,肥胖与卵巢癌的发生和预后有关,而高血糖状态是营养过剩、超重和肥胖的病理特征,并且是肿瘤发生和不良预后的独立危险因素,高血糖负荷和高血糖指数增加卵巢癌的危险。肥胖和糖代谢异常可能通过激活 AMPK 和 mTOR 相关的信号通路参与卵巢癌的发生和发展。因此应用 mTOR 抑制剂或二甲双胍抑制 mTOR 信号转导通路活性,在肥胖伴发的上皮性卵巢癌的治疗中将具有重要意义。文章就肥胖型卵巢癌异常糖代谢通路及针对信号通路靶点的靶向治疗作一综述。

关键词:卵巢肿瘤;糖代谢;AMPK 信号通路;靶向治疗

中图分类号: R711.75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)11-0870-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.11.B002

Research Progress on Abnormal Glucose Metabolism in the Promotion of Carcinogenesis and Development of Ovarian Cancer Associated with Obesity

ZHANG Wei^{1,2}, WEI Ping², SHENG Xiu-gui²

(1. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan—Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250022, China; 2. Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, China)

Abstract: Recent studies suggest that obesity is associated with the occurrence and prognosis of ovarian cancer, and hyperglycemia is a pathological feature of over nutrition, overweight and obesity. Also hyperglycemia is an independent risk factor of tumor occurrence and poor prognosis. High glycemic load and high glycemic index increase the risk of ovarian cancer. Obesity and abnormal glucose metabolism may take part in the occurrence and development of ovarian cancer by activating AMPK and mTOR signaling pathway. The application of mTOR inhibitor and metformin inhibiting mTOR signaling pathway activity might have an important role in the treatment of ovarian cancer associated with obesity. In this paper, abnormal glucose metabolism pathway and target therapy aiming to signaling pathways of ovarian cancer are reviewed.

Subject words: ovarian neoplasms; glucose metabolism; AMPK signaling pathway; target therapy

卵巢癌的病因可能与遗传、饮食、肥胖、月经初潮过早、绝经延迟、子宫内膜异位症等有关^[1]。在上述诸因素中,肥胖引起了越来越多的关注。肥胖除本身引起的非肿瘤性病变及危害外,有证据表明肥胖与一些常见恶性肿瘤的发生有关,包括食管癌、胃贲门癌、直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌和肾细胞癌等^[2]。最近的大样本研究综合报道显示,肥胖与卵巢

癌的发生和预后有关,体重指数(BMI)越大,发生卵巢癌的危险性就越大,并且其预后越差。BMI增加与上皮性卵巢癌的组织病理类型无显著相关性,但肥胖明显地增加患交界性浆液性卵巢肿瘤的危险^[3]。而高血糖状态是营养过剩、超重和肥胖的病理特征,并且是肿瘤发生和不良预后的独立危险因素,高血糖负荷和高血糖指数增加卵巢癌发生的危险^[4]。因此,糖代谢异常在卵巢癌中的作用引起越来越多的关注,成为近年来研究的热点之一,而糖代谢受多条信号通路的控制。本文就卵巢癌异常糖代谢信号通

基金项目: 国家自然科学基金(81372778)

通讯作者: 盛修贵, 副院长, 主任, 研究员; 山东省肿瘤医院妇科, 山东省济南市济南路440号(250117); E-mail: shengxiugui@163.com

收稿日期: 2015-01-11; **修回日期:** 2015-03-04

路及针对信号通路靶点的靶向治疗作一综述。

1 糖代谢异常与肥胖型卵巢癌

癌细胞的糖代谢有别于正常细胞,在正常细胞,葡萄糖被转变成丙酮酸,然后生成 ATP,这个过程在线粒体内通过有氧参与的三羧酸循环完成。而癌细胞为了在争夺有限资源的竞争中占据优势,即使在有氧的情况下也通过糖酵解供能。与氧化磷酸化相比,有氧糖酵解是一个低效供能方式但它却保障了分裂中的细胞以更快的速度产生,从而满足了分裂相关的代谢需要。最为重要的是为肿瘤细胞提供充足的中间代谢产物以满足其活跃的合成代谢需求,保证了肿瘤细胞的快速生长。此外,由于癌细胞糖酵解作用增加所产生的过多乳酸和低氧环境,可造成肿瘤细胞周围介质中的酸性环境,使部分内源性免疫细胞、免疫分子以及外源性碱性抗癌药物失效,对细胞基质又有破坏作用,在促进正常组织细胞的死亡的同时,却有利于肿瘤血管生成、肿瘤浸润和肿瘤再生,因此糖酵解成为癌细胞适应环境、逃逸凋亡、获得浸润和生长能力的重要标志^[5]。癌细胞的这种有别于正常细胞代谢的现象,早年由 Otto Warburg 进行描述,现被称为“Warburg 效应”^[6]。

葡萄糖促进卵巢癌发生的假说有以下两个方面:一方面是葡萄糖为肿瘤细胞提供更多代谢的能量,此即所谓“允许作用”(permissive effects),另一方面则是葡萄糖以一种促癌发生的机制直接损害 DNA 或蛋白质,此即所谓“促癌作用”(contributing effects)^[5]。但迄今为止,有关葡萄糖促进肥胖型卵巢癌发生的作用机制未明。文献资料及本课题组早期的实验数据显示,葡萄糖促进上皮性卵巢癌细胞的增殖呈剂量依赖性模式,并通过细胞周期蛋白 D 和细胞周期蛋白激酶而影响细胞周期。低浓度的葡萄糖可以诱导卵巢癌细胞 G₁ 期阻滞和卵巢癌细胞早期凋亡^[7]。这些数据支持高血糖状态为肿瘤细胞提供能量的“允许作用”假说。

2 糖代谢异常促进肥胖型卵巢癌发生的机制

肿瘤细胞能量代谢的改变受多种复杂因素的调

控,尤其对于肥胖患者,其适应高血糖状态存活需要拥有独特的生长、增殖信号转导系统。在卵巢肿瘤信号转导通路中,近年来研究较多的有 LKB1/AMPK 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路、APC- β -catenin-Tcf-4 通路、MAPK 信号转导通路等等,而其中的 mTOR 通路被认为是细胞增殖和代谢调节过程中的关键能量调节信号通路^[8]。

2.1 LKB1/AMPK 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是经典的细胞存活信号通路,多方面调节细胞活动,包括细胞生长、存活和代谢。在多数卵巢癌组织中,该信号通路活性上调,AKT 的活性形式磷酸化 AKT(pAKT)在 68% 的卵巢癌组织中高表达^[9]。AKT 激酶的激活是抗凋亡信号,它可以磷酸化下游参与细胞存活和凋亡调节的底物蛋白,包括 GSK-3 β 、mTOR、ASK1、Bad、Bcl-2、XIAP、NF- κ B 激酶、CREB 和 p21 等。PI3K/AKT 与细胞其它信号通路,如 RAS/RAF/MEK/ERK、LKB1/AMPK 等具有交互作用^[10]。这种现象在细胞中普遍存在,被认为可能与卵巢癌的发生有关联。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)广泛存在于真核细胞生物中,是进化过程中高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(STK),主要调控细胞内的代谢和能量平衡。AMPK 是一个异源三聚体蛋白,由一个具有催化活性的 α 亚单位及两个具有调节功能的 β 和 γ 亚单位组成。其中具有催化活性的是 α 亚单位,有 2 个功能区,N 端含有催化区域,是活性的核心部位,C 末端含有与 β 和 γ 亚单位结合的区域,负责活性的调节; β 亚基有 2 个相同的保守区域,分别为 KIS 和 ASC 区域。研究表明,哺乳动物的 ASC 区域参与 α 和 γ 亚基的结合,KIS 区域可能是一个糖原结合区,主要参与糖原的结合,对异源三聚体的定位非常重要; γ 亚基含有 4 个串行重复的区域,命名为 CBS (cystathionine beta synthase) 区域,CBS 在 C 端有 2 个这样的重复区域,每个区域约有 60 个氨基酸残基,它们借疏水作用力结合在一起,是 AMP 的结合位点。AMP 与 AMPK 的 γ 亚基 Bateman 域结合,激活 α 亚基单位 172 位丝氨酸/苏氨酸残基位点。AMP 还可以通过抑制 α 亚基单位 172 位苏氨酸残基位的脱磷酸化来激活 AMPK 的活性。

而 AMPK 是哺乳动物细胞中高度保守的蛋白质,是细胞的“代谢和能量感受器”。它对细胞内

AMP/ATP 比值变化相当敏感,在各种应激(缺氧、缺血、营养物质缺乏、运动等)下,无论细胞 AMP 水平上升或 ATP 水平下降造成 AMP/ATP 比值上升即可激活 AMPK 通路。AMPK 可以磷酸化一系列底物蛋白包括 mTOR、p27、p53 等,这些底物蛋白的磷酸化可以抑制细胞的合成代谢,如蛋白质的合成、脂肪的合成、糖原的合成等,同时又激活细胞的分解代谢,包括脂肪酸氧化、糖酵解等。鉴于 AMPK 可调节细胞的多个代谢通路,因此有理由认为 AMPK 参与了正常细胞向癌细胞“Warburg 效应”代谢转换过程^[5,11]。并且 AMPK 的激活能够抑制肿瘤细胞的代谢过程,从而抑制肿瘤细胞快速生长和增殖所需大量能量的生成,以及减少合成其生长和增殖所需的物质,这可能是抑制肿瘤细胞生长和增殖的机制之一。AMPK 的直接底物对细胞增殖的调控作用使得 AMPK 成为细胞代谢的校验点。最新研究发现 AMPK 在卵巢癌细胞中的表达显著高于卵巢交界性肿瘤和正常的卵巢上皮细胞,并且 AMPK 的表达下降与卵巢癌细胞的高分化具有明显的相关性^[12,13]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种调控蛋白质翻译起始阶段的非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是细胞信号转导通路的中心环节,参与包括细胞蛋白质合成和自噬体形成等多个细胞信号通路调控过程。它的异常表达与细胞的生长和细胞周期关系十分密切,高达 55%~87%。mTOR 可对细胞外包括生长因子、胰岛素、营养素、氨基酸、葡萄糖等多种刺激产生应答。它主要通过 PI3K/Akt/mTOR 途径来实现对细胞生长、细胞周期等多种调控作用,其中 PI3K 信号通路级联反应是调节细胞生长因子/AKT/mTOR 信号通路的关键步骤。mTOR 的活性由其上游调节物控制, mTOR 的正性调节剂包括胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、IGFR-1、VEGFRs、EGF 家族及它们相应的配体,这些正性调节剂经 PI3K-AKT 和 RAS/RAF 信号通路激活 mTOR; mTOR 的负性调节剂包括 PTEN、抑癌基因 *LKB1*, 这些负性调节剂通过 PI3K/AKT 和 TSC1/TSC2 而抑制 mTOR 活性。磷酸化的 4EBP1 是 mTOR 下游底物之一,代表 mTOR 激酶活性,与卵巢癌的分化程度和预后不良有关^[14]。有研究显示长期的高血糖状态可以导致血清内慢性胰岛素水平升高,血清高胰岛素水平通过降低血清 IGF 结合蛋

白,进而增加 IGF-1 的生物利用度,降低血浆性激素结合蛋白的水平,刺激细胞增生、抗凋亡和激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路而增加卵巢癌发生的危险^[15]。

2.2 APC- β -catenin-Tcf-4 通路

APC- β -catenin-Tcf-4 是 Wnt/Wing-less 通路的重要组成部分,而 β -catenin 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的枢纽分子。有研究表明, β -catenin 在卵巢癌组织中的异位表达显著高于其在正常卵巢上皮组织和上皮良性肿瘤中的表达($P<0.05$)^[16]。*c-Myc* 基因由 β -catenin/Tcf-4 激活转录,当其表达过量时将会引起细胞性质的变化,从而导致细胞的增殖及恶性转化。胞浆中 β -catenin 聚集,通过激活该通路下游靶基因 *c-Myc*,进而促进卵巢肿瘤的发生。然而,以 β -catenin 为中心的信号转导网络分子机制比较复杂,尚需进一步的研究。

2.3 MAPK 信号转导通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 级联反应是细胞内重要的信号传导系统之一,参与细胞生长发育分化和凋亡等一系列生理病理过程。目前所知 MAPKs 超家族至少包含 4 条平行的通路:①细胞外信号调节激酶信号通路 (extracellular signal regulated kinases, ERK);② JNK/SAPK 通路;③ p38MAPK 通路;④ ERK5/BMK1 通路。其中, p38MAPK 是其一个重要的亚家族, p38MAPK 具有调节细胞的增殖、生存和分化等功能,可对细胞凋亡产生影响。p38MAPK 的阳性表达率在肿瘤转移病例中明显增高,提示这一循环通路可能参与了卵巢癌的侵袭和转移。而 p38MAPK 在卵巢癌发生过程中是如何具体调控细胞增殖和凋亡,目前尚不明确。

3 针对卵巢癌信号转导通路靶点的靶向治疗

近年来癌细胞代谢的“Warburg 效应”重新引起了人们的兴趣,癌细胞的代谢尤其肿瘤细胞糖代谢的异常成为研究的热点。肥胖患者机体内高血糖环境有可能通过营养因子敏感性信号通路的级联反应而影响卵巢癌的发生、发展。机体内血糖增高,通过胰岛素/IGF 相互作用而使细胞生长信号增加,同

时,由于葡萄糖或其它营养因素的过剩而又向细胞外基质中渗透营养因子,最终导致 PI3K/AKT/mTOR 信号通路受到过度刺激^[17]。因此,针对 AKT 和 mTOR 的抑制剂,特异性地抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在肥胖伴发的卵巢癌的治疗中将具有重要意义。目前 AKT 和 mTOR 抑制剂已经开始应用于动物实验和一些恶性肿瘤的 I 期、II 期临床试验^[18,19]。

鉴于糖代谢和肿瘤发生发展存在着密切关系,抗高血糖治疗制剂,如二甲双胍(AMPK 激动剂),通过降低癌细胞可利用的葡萄糖来治疗肿瘤已引起诸多学者越来越大的兴趣^[20]。二甲双胍的降糖机制主要是改善胰岛素敏感性,减少肝脏糖异生作用以及增加肌肉和脂肪等外周组织对葡萄糖的摄取和利用,在分子水平上二甲双胍主要是通过激活 AMPK 途径发挥降糖作用。最新研究结果证实二甲双胍对与糖尿病有关的恶性肿瘤有一定抑制作用,甚至可以降低糖尿病患者罹患癌症(包括卵巢癌)的风险,降低癌症的发病率和病死率^[21]。根据二甲双胍抑制肿瘤细胞代谢过程是否依赖胰岛素,可将抗肿瘤机制分为依赖胰岛素的间接机制和不依赖胰岛素的直接机制。二甲双胍的间接机制有赖于激活 AMPK 从而抑制肝脏糖异生关键基因的转录以及促进骨骼肌摄取葡萄糖,进而降低空腹血糖和胰岛素的水平。高胰岛素水平是多种肿瘤如卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、结肠癌等预后不利的因素,而二甲双胍可通过降低循环血中胰岛素水平消除这些不利因素。二甲双胍的降血糖和降胰岛素效应在抗肿瘤过程中起重要作用,因为胰岛素有促进细胞有丝分裂和延长细胞生存时间的作用,而肿瘤细胞往往表达更多的胰岛素受体,提示瘤细胞对促生长作用的激素很敏感。而不依赖胰岛素的直接机制则认为二甲双胍直接作用于肿瘤细胞,通过激活肿瘤细胞内代谢途径的相关分子,即二甲双胍通过 ATM-LKB1-AMPK-mTOR 途径直接抑制肿瘤,影响代谢需要的分子来抑制肿瘤细胞的生长和增殖^[22]。

另外,二甲双胍降低线粒体的呼吸链,通过抑制线粒体复合体 I,使得烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NADH)氧化减少,从而减少电子进入电子传递链,使得烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)含量的上升,进而减少 ROS 的

产生增加细胞的 AMP 水平,从而激活 AMPK^[23]。二甲双胍激活 AMPK 可以导致多个信号通路的调节,包括葡萄糖的吸收和酵解、细胞增殖调节以及 mTOR 通路的直接抑制等。本课题组前期的实验结果表明,二甲双胍激活 AMPK 通过抑制 mTOR 通路可降低卵巢癌细胞的增殖能力^[20]。因此,我们推测,二甲双胍改变代谢的卵巢癌细胞,阻止肿瘤的生长。肥胖伴发的卵巢癌患者将从二甲双胍的治疗中获益,可延缓卵巢癌的进展。

最近的一项二甲双胍在子宫内膜癌患者临床治疗的研究表明,二甲双胍的抗糖尿病剂量能抑制子宫内膜癌细胞在体内的生长,并且二甲双胍的抗肿瘤作用依赖于肥胖和胰岛素抵抗状态^[24]。而在卵巢癌的临床研究方面,只有少数观察性研究,其中在 Romero 和其同事的一项临床观察研究^[25]中,对 341 例卵巢癌患者进行了评估(其中 297 例没有糖尿病,28 例 2 型糖尿病并没有使用二甲双胍,而 16 例的 2 型糖尿病患者服用二甲双胍),结果表明先前存在糖尿病并服用二甲双胍的患者无进展生存期增加了 4.1 个月,比没有服用二甲双胍的患者高出 18.8%。同时,已有体外及小鼠模型验证了二甲双胍能够增加患者对化疗药物的敏感性等一系列的问题,都提供了相当大的理由以进一步进行大规模的临床试验。

4 结论与展望

综上所述,肥胖导致的体内糖代谢紊乱和内分泌失调在上皮性卵巢癌的发生发展中起着非常重要的作用。LKB1/AMPK 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路是细胞增殖和代谢调节过程中的关键能量调节信号通路,伴有糖代谢异常的卵巢癌患者其体内生物学特性与不伴有糖代谢异常的卵巢癌显著不同,高血糖环境通过 IGF-1R 激活 PI3K/AKT/mTOR 信号转导通路促进卵巢癌的发生,因此应用 mTOR 抑制剂或二甲双胍抑制 mTOR 信号转导通路活性,能使卵巢癌伴糖代谢异常的患者获得更好的疗效。

参考文献:

- [1] Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology[J]. Clin Obstet Gynecol, 2012, 55(1): 3-23.

- [2] Umar A, Dunn BK, Greenwald P. Future directions in cancer prevention[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(12):835–848.
- [3] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(4):e1001200.
- [4] Nagle CM, Kolahdooz F, Ibiebele TI, et al. Carbohydrate intake, glycemic load, glycemic index, and risk of ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(6):1332–1338.
- [5] Kellenberger LD, Bruin J E, Greenaway J, et al. The role of dysregulated glucose metabolism in epithelial ovarian cancer[J]. *J Oncol*, 2010, 2010:514310.
- [6] Warburg O. On the origin of cancer cells [J]. *Science*, 1956, 123(3191):309–314.
- [7] Priebe A, Tan L, Wahl H, et al. Glucose deprivation activates AMPK and induces cell death through modulation of Akt in ovarian cancer cells [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2):389–395.
- [8] Mabuchi S, Hisamatsu T, Kimura T. Targeting mTOR signaling pathway in ovarian cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(19):2960–2968.
- [9] Woenckhaus J, Steger K, Sturm K, et al. Prognostic value of PIK3CA and phosphorylated AKT expression in ovarian cancer[J]. *Virchows Arch*, 2007, 450(4):387–395.
- [10] Kalamanathan S, Bates V, Lord R, et al. The mutational profile of sporadic epithelial ovarian carcinoma [J]. *Anti-cancer Res*, 2011, 31(8):2661–2668.
- [11] Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1):113–124.
- [12] Li C, Liu VW, Chiu PM, et al. Over-expressions of AMPK subunits in ovarian carcinomas with significant clinical implications[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:357.
- [13] Buckendahl AC, Budczies J, Fiehn O, et al. Prognostic impact of AMP-activated protein kinase expression in ovarian carcinoma: correlation of protein expression and GC/TOF-MS-based metabolomics [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(4):1005–1012.
- [14] No JH, Jeon YT, Park IA, et al. Activation of mTOR signaling pathway associated with adverse prognostic factors of epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(1):8–12.
- [15] Moore T, Beltran L, Carbajal S, et al. Dietary energy balance modulates signaling through the Akt/mammalian target of rapamycin pathways in multiple epithelial tissues[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2008, 1(1):65–76.
- [16] Wei DE, Xu YP. Expression and significance of the components of the Wnt signal pathway in the ovarian tumor[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2010, 19(10):732–738. [魏德娥, 徐永萍. Wnt 信号通路成分 β -catenin 和 APC 在卵巢肿瘤中的表达及意义[J]. *现代妇产科进展*, 2010, 19(10):732–738.]
- [17] Shayesteh L, Lu Y, Kuo WL, Baldocchi R, et al. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer [J]. *Nat Genet*, 1999, 21(1):99–102.
- [18] Ramalingam SS, Owonikoko TK, Behera M, et al. Phase II study of docetaxel in combination with everolimus for second- or third-line therapy of advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Thorac Oncol*, 2013, 8(3):369–372.
- [19] Kurtz JE, Ray-Coquard I. PI3 kinase inhibitors in the clinic: an update[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(7):2463–2470.
- [20] Cantrell LA, Zhou C, Mendivil A, et al. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation—implications for a novel treatment strategy [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(1):92–98.
- [21] 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 800000 individuals[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(20):1–10.
- [22] Dowling RJO, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment[J]. *BMC Med*, 2011, 9(1):33.
- [23] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species[J]. *Biochem J*, 2009, 417(1):1–13.
- [24] 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.
- [25] Romero IL, McCormick A, McEwen KA, et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(1):61–67.