

二甲双胍抗肿瘤作用机制的研究进展

赵小玲, 孔为民

(首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100006)

摘要:二甲双胍作为Ⅱ型糖尿病患者的口服治疗药物已有 50 多年的历史。近年来多项研究发现并证实了二甲双胍在抗肿瘤方面的作用。研究发现二甲双胍能通过调控多种信号通路抑制肿瘤细胞的生长, 为肿瘤治疗提供了新的思路。全文对近年来二甲双胍抗肿瘤的作用机制进行综述, 希望能为肿瘤患者的治疗带来新的方向。

关键词:二甲双胍; 肿瘤; 机制

中图分类号: R730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)01-0058-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.01.B012

Advances on Anti-tumor Mechanisms of Metformin

ZHAO Xiao-ling, KONG Wei-min

(Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: Metformin has been used as an oral medicine for patients with type 2 diabetes for more than 50 years. Recent studies have confirmed the role of metformin in cancer. Studies have shown that metformin can inhibit the growth of cancer cells by regulating a variety of signaling pathways, which provides new ideas for cancer treatment. This article reviews recent progress on the anti-cancer mechanisms of metformin, hoping to bring insight for cancer treatment.

Subject words: metformin; neoplasms; mechanisms

二甲双胍是目前临床上常用的口服降糖药物之一, 因其价格低廉、治疗效果高和安全性高等原因而被广泛应用。2005 年 Evans 等^[1]发现二甲双胍能降低Ⅱ型糖尿病患者的肿瘤发病率, 二甲双胍的抗肿瘤效果逐渐受到广泛关注。近年来, 多项流行病学调查发现二甲双胍对于肿瘤的预防和治疗有着积极作用, 它能降低肿瘤患者的复发, 提高肿瘤患者的生存率^[2-3]。二甲双胍抗肿瘤的作用机制, 近年来进行了大量的研究。全文对二甲双胍抗肿瘤的作用机制作一综述。

1 二甲双胍激活 AMPK 信号途径

依赖的蛋白激酶 AMPK (AMP-activated protein kinase, AMP) 是生物能量代谢的关键分子, 它既受

通信作者: 孔为民, 主任医师, 博士; 首都医科大学附属北京妇产医院 妇科, 北京市东城区北池子大街骑河楼 17 号(100006); E-mail: kwm1967@163.com

收稿日期: 2020-01-10; **修回日期:** 2020-03-30

细胞能量代谢的调控, 又能通过抑制细胞的生长和增殖减少细胞能量的消耗, 从而在细胞能量缺乏的情况下达到调节细胞能量平衡的作用^[4]。二甲双胍主要通过两条途径减少细胞的能量供应, 一方面可以通过抑制线粒体复合体 I 抑制细胞的氧化磷酸化, 另一方面则通过降低血糖水平。细胞能量供应减少导致磷酸腺苷/三磷酸腺苷 (adenosine monophosphate/adenosine triphosphate, AMP/ATP) 比例升高, 从而激活 AMPK, AMPK 激活可以直接或间接抑制其下游的哺乳类动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 抑制细胞的物质合成和细胞生长, 从而达到抗癌作用^[5-6]。

肿瘤细胞对二甲双胍的敏感性受多种因素调节。(1)葡萄糖: 二甲双胍抑制细胞有氧氧化途径的能量供应, 使得细胞的无氧酵解途径代偿性增加, 当葡萄糖供应充足时, 二甲双胍只能减慢细胞的生长速度, 而当细胞缺乏葡萄糖供应时, 代偿性增加的无氧酵解途径无法提供充分的能量, 肿瘤细胞容易遭

遇“能量危机”而死亡^[7]。Elgendy 等^[8]将小鼠分为禁食组和非禁食组,并分别接受二甲双胍和安慰剂治疗,研究发现,二甲双胍在禁食诱导的低血糖期间治疗时能抑制肿瘤生长,说明二甲双胍可能在低糖环境下才会发挥抗肿瘤作用。(2)AMPK 的功能状态:除葡萄糖因素外,AMPK 途径的功能状态与肿瘤细胞对二甲双胍的敏感性也有关。基因缺陷的肿瘤细胞,如 p53 或肝激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)缺失,AMPK 功能状态受损,细胞缺乏足够的代偿功能,二甲双胍更易导致细胞死亡,特别是在葡萄糖缺乏的情况下^[7]。(3)细胞能量:细胞能量供应主要来源于有氧和无氧两条途径,二甲双胍主要作用于细胞的有氧代谢途径,因而肿瘤细胞的能量来源以有氧代谢为主时,对二甲双胍的敏感性更强^[9]。

2 二甲双胍调节免疫系统

免疫系统是机体执行免疫应答、发挥免疫功能的重要系统,它能有效发现并清除体内的肿瘤细胞以保证机体健康,免疫系统的功能障碍与恶性肿瘤的发生密不可分。AMPK 和 mTOR 以及代谢微环境均会影响机体的抗肿瘤免疫,而二甲双胍能激活 AMPK-mTOR 通路并能调节细胞代谢。研究发现二甲双胍主要通过影响 PD1/PD-L1 和 T 淋巴细胞发挥抗肿瘤作用。

程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)是机体重要的免疫检查分子之一,负责维持机体免疫平衡,阻止机体自身免疫和组织损伤^[11]。然而,肿瘤细胞表面的 PD-L1 与肿瘤组织中活化的细胞毒性 T 淋巴细胞表面的程序性死亡受体 1(programmed death, PD-1) 结合后,PD-L1 所诱导的抑制性信号可抑制淋巴细胞的抗癌免疫^[10],且由于 PD-L1 在肿瘤组织中高表达,PD-1/PD-L1 可能会成为肿瘤免疫治疗的重要靶点。

Cha 等^[11]研究发现二甲双胍激活 AMPK 后,可诱导 PD-L1 的 S195 基因磷酸化,继而导致 PD-L1 异常的糖基化。Xue 等^[12]研究发现二甲双胍的治疗能通过激活 AMPK 通路降低内膜癌细胞系 PD-L1 的表达水平。除激活 AMPK 外,二甲双胍也能通过改善肿瘤的低氧状态提高 PD1/PD-L1 阻断治疗的有效性^[13]。

T 淋巴细胞是机体肿瘤免疫的重要组成部分,二甲双胍对 T 淋巴细胞的调节作用一方面可以通过抑制 PD-1/PD-L1 通路激活 T 淋巴细胞,发挥免疫细胞的抗肿瘤作用^[11-14],另一方面,可通过 AMPK-mTOR 通路直接作用。

研究发现在 CD8⁺T 淋巴细胞功能正常的情况下,二甲双胍的治疗能使肿瘤组织中 Ki-67 表达水平降低,半胱氨酸蛋白酶-3(Capase-3)表达增高,而 CD8⁺T 淋巴细胞功能缺陷时该作用消失,并且这种作用是 AMPK 依赖性的^[15];此外 CD4⁺T 淋巴细胞功能耗竭时,二甲双胍的抗肿瘤作用也会明显减弱^[16],说明免疫系统的完整性是二甲双胍发挥抗肿瘤作用的重要条件。研究发现二甲双胍能诱导淋巴细胞分化为记忆性 T 淋巴细胞^[17],并能提高 CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)的数量并抑制其凋亡^[18-19],此外 Han 等^[20]研究发现,PARP 抑制剂耐药的三阴性乳腺癌细胞 PD-L1 高表达,而二甲双胍能逆转其高表达,提高 PARP 治疗的有效性和免疫治疗的敏感性。

3 二甲双胍与 STAT3 基因

STAT3 是信号传导及转录激活(signal transducer and activator of transcription, STAT)蛋白家族中的一员。除了调节肿瘤细胞的信号转导及基因转录外,STAT3 激活还能通过调节肿瘤微环境以及机体的免疫反应等促进多种肿瘤的形成和进展^[21]。Wallbillich 等^[22]的研究发现,高糖可以促进子宫内膜癌细胞 STAT3 基因的激活,而二甲双胍则能抑制高糖的促进作用,从而抑制肿瘤的发生。Kwon 等^[23]研究发现,二甲双胍能通过抑制 STAT3 信号途径提高乳腺癌细胞对阿霉素治疗的敏感性。Leidgens 等^[24]研究发现,二甲双胍能抑制脑肿瘤启动细胞(brain tumor initiating cells, BTICs)STAT3 磷酸化,且二甲双胍与 STAT3 抑制剂联合应用能对肿瘤的生长抑制产生协同作用,而 STAT3 基因敲除则能减弱二甲双胍对肿瘤的抑制作用。

4 二甲双胍与肿瘤干细胞

肿瘤干细胞假说认为,化疗耐药与肿瘤组织内存在一类特殊的肿瘤细胞有关,即肿瘤干细胞^[15]。肿

瘤干细胞是指具有干细胞特性的恶性肿瘤细胞亚型,具有自我更新和分裂的能力,是维持肿瘤不断增殖的细胞来源,也是肿瘤复发的根源^[25]。由于肿瘤干细胞平常处于安静状态,DNA损伤修复机制的激活以及缺乏有效的药物转运系统等原因,肿瘤干细胞对于射线和化学药物具有更强的耐受性^[25]。

目前,已知在乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和胰腺癌等多种肿瘤组织中发现肿瘤干细胞的存在,并且研究发现,二甲双胍可以通过抑制肿瘤干细胞的生长达到抗癌作用^[26],其相关机制和影响因素已成为近年来的研究热点。Patil等^[27]研究发现二甲双胍能抑制原代口腔癌细胞干细胞相关基因的表达。Cuyàs等^[28]研究发现,二甲双胍能通过抑制核因子KB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor KB ligand, RANKL)过表达增加乳腺癌干细胞系对地诺单抗的敏感性。Kim等^[29]研究发现二甲双胍对部分结直肠癌干细胞的生长有抑制作用,且结直肠癌干细胞对二甲双胍的敏感性可能与细胞谷氨酰胺的代谢水平有关,耐药细胞的谷氨酰胺酶和谷氨酰胺转运体的水平高于敏感细胞,且谷氨酰胺酶抑制剂与二甲双胍联合应用可增加结直肠癌干细胞敏感株与耐药株对二甲双胍的敏感性。此外,Kitson等^[30]的研究发现来源于人体的脂肪组织分泌因子能抑制二甲双胍对子宫内膜癌干细胞的抑制作用。然而,Kuo等^[31]研究也发现二甲双胍对头颈鳞癌干细胞和非干细胞的作用不同,二甲双胍能抑制非干细胞生长,但对干细胞有保护作用,并且研究发现这可能与二甲双胍抑制线粒体复合体Ⅲ导致活性氧的减少有关。目前关于二甲双胍与肿瘤干细胞的研究并不充分,其有效性及相关机制的研究尚需进一步探索。

5 二甲双胍阻断雌激素的致癌作用

人体内的高雌激素水平是子宫内膜癌和乳腺癌等发生发展的重要原因,已有多项研究发现二甲双胍能阻断雌激素的致癌作用。Collins等^[32]对来源于低级别子宫内膜癌患者的原代培养细胞系的研究发现,二甲双胍能通过降低雌激素受体的表达以及调节mTOR信号途径以剂量依赖性的方式抑制早期子宫内膜癌细胞的生长,并能减弱雌激素的促细胞增殖作用。Zhang等^[33]对于Ishikawa细胞(高分化)

和HEC-1A细胞(低分化)的研究也发现二甲双胍能通过激活AMPK以及mTOR信号途径抑制雌激素所诱导的子宫内膜细胞的增殖,并能抑制雌激素受体的表达,提高孕激素受体的表达。此外,研究发现二甲双胍也能通过激活AMPK-FOXO1信号途径抑制雌激素依赖性的子宫内膜癌细胞的生长^[34]。以上研究发现均说明二甲双胍对于雌激素的致癌作用有一定的阻断性,因此二甲双胍有望成为机体的保护用药以预防肿瘤的发生,但目前研究尚局限于实验室水平,缺乏更多的临床数据以及具体的用药方法,其临床实用性任重而道远。

6 其他

二甲双胍作用于肿瘤细胞的各种机制最终主要是通过影响肿瘤细胞的凋亡和细胞周期发挥作用,其中细胞周期阻滞起主要作用。此外,除抑制肿瘤细胞生长外,二甲双胍在抗炎、心血管保护等方面仍可产生积极作用^[35]。

7 小结

二甲双胍作为口服降糖药,因能降低血糖并提高胰岛素的敏感性而被广泛用于治疗Ⅱ型糖尿病患者。近年来,研究发现二甲双胍可以通过调控信号通路和改善血糖等途径发挥细胞周期阻滞、促进细胞凋亡、改善肿瘤细胞微环境以及抑制肿瘤细胞的侵袭和转移等作用。虽然已有多项实验室和流行病学数据表明二甲双胍对于肿瘤有抑制作用,但目前为止关于二甲双胍的抗肿瘤机制仍然无法明确,其实际应用方面也仍然存在很多问题,对于二甲双胍抗肿瘤作用的研究和应用仍然任重而道远。

参考文献:

- [1] Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients[J]. *BMJ*, 2005, 330 (7503): 1304-1305.
- [2] Chu D, Wu J, Wang K, et al. Effect of metformin use on the risk and prognosis of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 438.
- [3] Mallik R, Chowdhury TA. Metformin in cancer[J]. *Diabetes*

- Res Clin Pract, 2018, 143:409–419.
- [4] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(2):121–135.
- [5] Wang Y, Xu W, Yan Z, et al. Metformin induces autophagy and G0/G1 phase cell cycle arrest in myeloma by targeting the AMPK/mTORC1 and mTORC2 pathways[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):63.
- [6] Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin[J]. Diabetologia, 2017, 60(9):1577–1585.
- [7] Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, et al. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis[J]. Elife, 2014, 3:e02242.
- [8] Elgendy M, Cirò M, Hosseini A, et al. Combination of hypoglycemia and metformin impairs tumor metabolic plasticity and growth by modulating the PP2A-GSK3 β -MCL-1 axis[J]. Cancer Cell, 2019, 35(5):798–815.
- [9] Scotland S, Saland E, Skuli N, et al. Mitochondrial energetic and AKT status mediate metabolic effects and apoptosis of metformin in human leukemic cells[J]. Leukemia, 2013, 27(11):2129–2138.
- [10] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint[J]. Immunity, 2018, 48(3):434–452.
- [11] Cha JH, Yang WH, Xia W, et al. Metformin promotes anti-tumor immunity via endoplasmic-reticulum-associated degradation of PD-L1[J]. Mol Cell, 2018, 71(4):606–620.
- [12] Xue J, Li L, Li N, et al. Metformin suppresses cancer cell growth in endometrial carcinoma by inhibiting PD-L1[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 859:172541.
- [13] Scharping NE, Menk AV, Whetstone RD, et al. Efficacy of PD-1 blockade is potentiated by metformin-induced reduction of tumor hypoxia[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(1):9–16.
- [14] Zhang Z, Li F, Tian Y, et al. Metformin enhances the anti-tumor activity of CD8 $^{+}$ T lymphocytes via the AMPK-miR-107-Eomes-PD-1 pathway [J]. J Immunol, 2020, ji1901213.
- [15] Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, et al. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(6):1809–1814.
- [16] Zhao D, Long XD, Lu TF, et al. Metformin decreases IL-22 secretion to suppress tumor growth in an orthotopic mouse model of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2015, 136(11):2556–2565.
- [17] de Mey S, Jiang H, Wang H, et al. Potential of memory T cells in bridging preoperative chemoradiation and immunotherapy in rectal cancer[J]. Radiother Oncol, 2018, 127(3):361–369.
- [18] Miyauchi S, Kim SS, Pang J, et al. Immune modulation of head and neck squamous cell carcinoma and the tumor microenvironment by conventional therapeutics[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(14):4211–4223.
- [19] Amin D, Richa T, Mollaei M, et al. Metformin effects on FOXP3 $^{+}$ and CD8 $^{+}$ T cell infiltrates of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Laryngoscope, 2020, 130(9):E490–E498.
- [20] Han Y, Li CW, Hsu JM, et al. Metformin reverses PARP inhibitors-induced epithelial-mesenchymal transition and PD-L1 upregulation in triple-negative breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(4):800–815.
- [21] Laudisi F, Cherubini F, Monteleone G, et al. STAT3 Interactors as potential therapeutic targets for cancer treatment [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6):1787.
- [22] Wallbillich JJ, Josyula S, Saini U, et al. High glucose-mediated STAT3 activation in endometrial cancer is inhibited by metformin; therapeutic implications for endometrial cancer[J]. PLoS One, 2017, 12(1):e0170318.
- [23] Kwon YS, Chun SY, Nan HY, et al. Metformin selectively targets 4T1 tumorspheres and enhances the antitumor effects of doxorubicin by downregulating the AKT and STAT3 signaling pathways[J]. Oncol Lett, 2019, 17(2):2523–2530.
- [24] Leidgens V, Proske J, Rauer L, et al. Stat3 and metformin inhibit brain tumor initiating cells by reducing STAT3-phosphorylation[J]. Oncotarget, 2017, 8(5):8250–8263.
- [25] Najafi M, Mortezaee K, Ahadi R. Cancer stem cell symmetry & plasticity: tumorigenesis and therapy relevance[J]. Life Sci, 2019, 231:116520.
- [26] Saini N, Yang X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2018, 50(2):133–143.
- [27] Patil S. Metformin treatment decreases the expression of cancer stem cell marker CD44 and stemness related gene expression in primary oral cancer cells[J]. Arch Oral Biol, 2020, 113:104710.
- [28] Cuyàs E, Martín-Castillo B, Bosch-Barrera J, et al. Metformin inhibits RANKL and sensitizes cancer stem cells to denosumab[J]. Cell Cycle, 2017, 16(11):1022–1028.
- [29] Kim JH, Lee KJ, Seo Y, et al. Effects of metformin on colorectal cancer stem cells depend on alterations in glutamine metabolism [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):1311.
- [30] Kitson SJ, Rosser M, Fischer DP, et al. Targeting endometrial cancer stem cell activity with metformin is inhibited by patient-derived adipocyte-secreted factors [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(5):653.
- [31] Kuo SZ, Honda CO, Li WT, et al. Metformin results in diametrically opposed effects by targeting non-stem cancer cells but protecting cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1):193.
- [32] Collins G, Mesiano S, DiFeo A. Effects of metformin on cellular proliferation and steroid hormone receptors in patient-derived, low-grade endometrial cancer cell lines [J]. Reprod Sci, 2019, 26(5):609–618.
- [33] Zhang J, Xu H, Zhou X, et al. Role of metformin in inhibiting estrogen-induced proliferation and regulating ER α and ER β expression in human endometrial cancer cells[J]. Oncol Lett, 2017, 14(4):4949–4956.
- [34] Zou J, Hong L, Luo C, et al. Metformin inhibits estrogen-dependent endometrial cancer cell growth by activating the AMPK-FOXO1 signal pathway[J]. Cancer Sci, 2016, 107(12):1806–1817.
- [35] Fujita Y, Inagaki N. Metformin: new preparations and nonglycemic benefits[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(1):5.