DOI:10.16016/j.1000-5404.202101062

二甲双胍延缓前列腺癌进展的回顾性研究

谭信韬,刘秋礼,彭 松,张 军,张 尧,江 军 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院泌尿外科

[**摘要**] **目的** 探讨二甲双胍的使用对局限性前列腺癌根治术患者生化复发发生的影响以及骨转移性前列腺癌患者去势治疗抵抗发生的影响。**方法** 回顾性分析2008年1月至2020年4月在本科确诊为局限性前列腺癌并行根治性手术且术后发生生化复发的患者31例和骨转移性前列腺癌患者161例,分别分为观察组(二甲双胍±抗雄药物治疗组)和对照组(无处理或单纯抗雄药物治疗组)。分别比较两组患者的基线特征,包括年龄、初始时前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)、生化复发时PSA、病理T分期、Gleason评分。分析两组间生化复发或去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC)发生时间,前列腺特异性抗原倍增时间(prostate specific antigen double time,PSADT)和PSA最低值的差异。**结果** 针对局限性前列腺癌根治术术后生化复发患者,观察组术后无生化复发中位时间(22.73个月)和平均PSADT时间(4.69个月)明显长于对照组术后无生化复发中位时间(10.73个月)和平均PSADT时间(4.30个月)($P<0.05$);针对骨转移性前列腺癌患者,观察组的无CRPC发生中位时间(22.35个月)和中位PSADT时间(4.50个月)明显长于对照组的无CRPC发生中位时间(16.05个月)和中位PSADT时间(2.60个月)($P<0.05$),两组治疗后PSA最低值差异无统计学意义。**结论** 二甲双胍可明显延缓局限性前列腺癌根治术术后生化复发的发生,同时对于转移性前列腺癌可延缓CRPC发生。

[**关键词**] 二甲双胍;前列腺癌;生化复发;骨转移
[**中图法分类号**] R737.25; R969.4; R977.15 [**文献标志码**] A

Metformin delays progression of prostate cancer: a retrospective study on 192 cases

TAN Xintao, LIU Qiuli, PENG Song, ZHANG Jun, ZHANG Yao, JIANG Jun Department of Urology, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effects of preoperative use of metformin on the biochemical recurrence (BR) in the patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy (RP) and on the occurrence of castration resistance in patients with bone metastasis after RP. **Methods** A retrospective analysis was performed on 192 patients diagnosed with localized prostate cancer and undergoing RP in our hospital from January 2008 to April 2020, including 31 cases of postoperative BR and 161 cases of bone metastatic prostate cancer. The patients were further divided into observation group (metformin with/without androgen deprivation therapy) and control group (no treatment/androgen deprivation therapy alone), based on whether they were preoperatively treated with metformin or not. The baseline characteristics of the 2 groups were collected and compared, including age, initial prostate specific antigen (PSA) level, PSA level at BR, pathological T stage, and Gleason score. The time to BR or to progression to castration-resistant prostate cancer (CRPC), PSA doubling time (PSADT), and PSA minimum were calculated and analyzed between the 2 groups. **Results** For the postoperative BR patients, the median time to BR (22.73 *vs* 10.73 months, $P<0.05$) and mean PSADT (4.69 *vs* 4.30 months, $P<0.05$) were significantly longer in the observation group than the control group. For the patients with bone metastatic prostate cancer, the observation group had obviously longer median time to CRPC (22.35 *vs* 16.05 months, $P<0.05$) and median PSADT (4.50 *vs*

[**基金项目**] 军队保健专项科研课题(17BJZ13);国家自然科学基金青年科学基金(81802558)
[**通信作者**] 江 军,E-mail: jiangjun_64@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

2.60 months, $P<0.05$) when compared with the control group. But no such difference was seen in PSA minimum after treatment between them. **Conclusion** Metformin can effectively delay the progression of localized prostate cancer to BR after RP, and the progression of bone metastatic prostate cancer to CRPC.

[**Key words**] metformin; prostate cancer; biochemical recurrence; bone metastasis

Supported by the Special Scientific Research Project on Military Health Care (17BJZ13) and the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81802558). Corresponding author: JIANG Jun, E-mail: jiangjun_64@163.com

前列腺癌(prostate cancer,PC)是导致男性癌症相关死亡的第二大原因[1]。自从 HUGGINS 发现前列腺癌对雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy,ADT)有反应以后,ADT 已成为转移性前列腺癌和生化复发前列腺癌治疗的"金标准"。虽然这种雄激素剥夺疗法效果良好,最初的治疗效率为 80%~90%[2],但是大部分患者在经过 1.5~2.0 年治疗后均不可避免地进展为去势治疗抵抗阶段,即去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC)。CRPC 患者治疗方法有限,多采用阿比特龙、恩杂鲁胺等二代抗雄药物,但治疗有效窗较窄,同时治疗费用昂贵;且发展为 CRPC 后,患者一般进展加快,预后较差。因此,探讨延缓前列腺癌根治术术后生化复发以及骨转移性前列腺癌进展为 CRPC 的治疗策略对前列腺癌患者至关重要。

二甲双胍(metformin,MET)因其便宜、副作用小被用作糖尿病的一线治疗药物,既往流行病学研究发现:糖尿病患者使用二甲双胍后明显降低多种肿瘤发生率[3]。并且有研究发现前列腺癌患者服用二甲双胍后明显延缓疾病进展[4]。研究进一步证实:二甲双胍可通过抑制细胞周期、促进细胞凋亡、抑制 EMT、抑制干性等明显抑制前列腺癌细胞生长、侵袭、转移以及耐药[5]。我们之前的基础研究结果也发现:二甲双胍能够通过抑制 EMT 逆转一代抗雄药物比卡鲁胺和二代抗雄药物恩杂鲁胺的耐药[6];此外,二甲双胍能够抑制 M2 巨噬细胞募集,延缓前列腺癌进展[7]。

因此,为了进一步明确二甲双胍对前列腺癌的治疗作用,本研究选择确诊的局限性前列腺癌并行根治手术且术后生化复发的患者和骨转移性前列腺癌患者,分析术前使用二甲双胍对这两类前列腺癌患者生化复发发生时间及去势治疗抵抗发生时间的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集 2008 年 1 月至 2020 年 4 月在本科确诊为局限性前列腺癌行根治手术且术后生化复发的患者和骨转移性前列腺癌患者资料。纳入标准:①经影像学及病理活检确诊为局限性前列腺癌,行根治术后发生生化复发的患者或骨转移性前列腺癌患者;②临床资料完整;③规律随访并用药。排除标准:合并其他恶性肿瘤或前列腺癌伴有内脏转移。局限性前列腺癌根治术后发生生化复发是指根治性手术治疗,6 周后血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)<0.1 ng/mL,之后出现血清 PSA 水平连续 2 次≥0.2 ng/mL[8]。CRPC 发生的时间定义为从 ADT 开始到 CRPC 诊断的持续时间,根据欧洲泌尿外科协会(EAU)指南,CRPC 定义如下:①血清睾酮<50 ng/dL 或 1.7 nmol/L;②PSA 连续升高(相隔 1 周连续 3 次检测 PSA 均升高,且与最低值比较升高>50%);③PSA 水平>2 ng/mL 或影像学的进展[8]。收集患者的年龄、Gleason 评分、病理 T 分期、诊断时及治疗后 PSA 水平(患者治疗后一般每月复查 1 次 PSA,如果 PSA 稳定则每 2~3 个月复查 1 次)。计算患者 PSA 降低到最低值时间、无生化复发时间(根治术后到生化复发发生时间)、无 CRPC 发生时间(内分泌治疗之后,患者进展为 CRPC 的时间)。本研究经本院伦理委员会审批通过[医研伦审(2018)第 27 号]。

1.2 分组及处理

最终纳入局限性前列腺癌并行根治手术且术后发生生化复发的患者 31 例和骨转移性前列腺癌的患者 161 例,根据术前是否使用二甲双胍分别分为观察组和对照组。

1.2.1 局限性前列腺癌根治术后生化复发的患者

对照组($n=25$):未服用二甲双胍,即根治术前无其他治疗;观察组($n=6$):术前服用二甲双胍,其中二甲双胍用药剂量为 850 mg,2 次/d,口服用药。

1.2.2 骨转移性前列腺癌患者

对照组($n=125$):未服用二甲双胍,单纯 ADT 治疗,ADT 治疗方式为比卡鲁胺 50 mg,每日 1 次;观察组($n=36$):同时给予二甲双胍和 ADT 治疗,二甲双胍用药剂量为 850 mg,2 次/d,口服用药,ADT 治疗方式为比卡鲁胺 50 mg,每日 1 次。

1.3 前列腺特异性抗原倍增时间(prostate specific antigen double time,PSADT)的检测

收集患者多个 PSA 值及对应的时间,建立一个以时间(月)为 X 轴,Log(PSA)为 Y 轴的直线回归方程,

并计算其回归系数(b),得到 PSADT =($\log_2$)/b[9]。

1.4 观测指标

收集患者的基线特征,包括年龄、初始时 PSA、生化复发时 PSA,病理 T 分期、Gleason 评分。计算前列腺癌进展时间(无生化复发时间、无 CRPC 发生时间)及 PSA 最低值、PSADT。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件,对符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;对不符合正态分布的计量资料以中位数 $M(Q_1\sim Q_3)$ 表示,采用非参数检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线指标比较

31 例局限性前列腺癌并行根治手术且术后生化复发的患者中,对照组 25 例,治疗前 PSA 为 0.31(0.22~0.95) ng/mL, Gleason 评分>7 分的 15 例(60.0%),病理 T 分期>T2 的 22 例(88.0%);观察组 6 例,因为 2 型糖尿病接受了二甲双胍治疗,治疗前 PSA 为 0.28(0.24~6.99) ng/mL, Gleason 评分>7 分的 4 例(66.7%),病理 T 分期中>T2 的 4 例(66.7%)。两组患者的基线水平基本一致,具有可比性(表 1)。

161 例骨转移性前列腺癌患者中,对照组 125 例,接受单纯抗雄药物治疗,治疗前 PSA 为 100.00(46.33~153.50) ng/mL, Gleason 评分>7 分的 78 例(62.4%),病理 T 分期>T2a 的 106 例(84.8%);观察组 36 例,接受二甲双胍联合抗雄激素治疗,治疗前 PSA 为 149.00(41.84~154.00) ng/mL, Gleason 评分>7 分的 25 例(69.4%),病理 T 分期>T2a 的有 31 例(86.1%)。经统计学分析,两组患者的基线水平是基本一致的,具有可比性(表 2)。

2.2 二甲双胍延长局限性前列腺癌根治术后无生化复发时间

对于局限性前列腺癌根治术后生化复发的患者,观察组无生化复发时间为 22.73(21.28~48.33)个月,PSADT 为(4.69±10.76)个月,均明显长于对照组($P<0.05$,表 3)。提示局限性前列腺癌患者服用二甲双胍后,可能延长 PSADT,从而延缓生化复发的发生。

2.3 二甲双胍延长骨转移性前列腺癌患者无 CRPC 发生时间

对于骨转移性前列腺癌患者,观察组治疗后 PSA 的最低值为 0.23(0.04~1.31) ng/mL,与对照组比较差异无统计学意义;PSADT 为 4.50(2.43~9.10)个月,明显长于对照组($P<0.05$,表 4)。骨转移性前列腺癌患者发生 CRPC 的有 116 例,其中对照组 86 例,观察组 30 例;观察组无 CRPC 发生时间为 22.35(11.79~44.52)个月,明显长于对照组[16.05(9.43~27.78)个月,$P<0.05$]。提示二甲双胍联合 ADT 治疗可明显延长骨转移患者 PSADT 和无 CRPC 发生时间。

表 1 局限性前列腺癌根治术后生化复发患者的基线特征[$M(Q_1\sim Q_3)$,$\bar{x}\pm s$,例(%)]

组别	n	初始 PSA 值/ng·mL^{-1}	年龄/岁	Gleason 评分			病理 T 分期		
				≤7	>7	缺失	≤T2	>T2	缺失
对照组	25	0.31(0.22~0.95)	74.00±5.78	8(32.0)	15(60.0)	2(8.0)	3(12.0)	22(88.0)	0(0.0)
观察组	6	0.28(0.24~6.99)	70.17±8.16	2(33.3)	4(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	4(66.7)	2(33.3)
P 值		0.903	0.314		0.947			0.464	

表 2 骨转移性前列腺癌患者的基线特征[$M(Q_1\sim Q_3)$,$\bar{x}\pm s$,例(%)]

组别	n	初始 PSA 值/ng·mL^{-1}	年龄/岁	Gleason 评分			病理 T 分期	
				≤7	>7	缺失	≤T2a	>T2a
对照组	125	100.00(46.33~153.50)	72.80±9.20	26(20.8)	78(62.4)	21(16.8)	19(15.2)	106(84.8)
观察组	36	149.00(41.84~154.00)	70.97±6.57	10(27.8)	25(69.4)	1(2.8)	5(13.9)	31(86.1)
P 值		0.710	0.258		0.677		0.846	

表 3 局限性前列腺癌根治术后生化复发患者的 PSADT 和无生化复发时间[$\bar{x}\pm s$,$M(Q_1\sim Q_3)$]

组别	n	PSADT/月	无生化复发时间/月
对照组	25	4.30±4.76	10.73(5.68~25.35)
观察组	6	4.69±10.76	22.73(21.28~48.33)
P 值		0.026	0.035

表 4 骨转移性前列腺癌患者的 PSADT 和 PSA 最低值[$M(Q_1\sim Q_3)$]

组别	n	PSADT/月	PSA 最低值/ng·mL^{-1}
对照组	125	2.60(1.30~5.65)	0.39(0.07~2.18)
观察组	36	4.50(2.43~9.10)	0.23(0.04~1.31)
P 值		0.008	0.167

3 讨论

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤[1],根治术后生化复发及 ADT 治疗后 CRPC 的发生分别是局限性前列腺癌和伴骨转移性前列腺癌治疗面临的主要难题。探讨前列腺癌根治术术后生化复发及骨转移性前列腺癌进展为 CRPC 的治疗策略对延长前列腺癌疾病进展具有重要的临床意义[10]。本课题组既往研究探讨了 CRPC 患者进展快慢的预测因素[11],本研究主要聚焦于使用二甲双胍对前列腺癌生化复发及 CRPC 发生的影响。将局限性前列腺癌并行根治术术后生化复发的患者 31 例和骨转移性前列腺癌患者 161 例分为观察组和对照组,比较两组间的前列腺癌进展时间(无生化复发时间或无 CRPC 发生时间)及 PSADT 的差异,发现相对于对照组,局限性前列腺癌经过二甲双胍治疗或骨转移性前列腺癌经过 ADT+二甲双胍治疗后 PSADT 时间明显延长,且局限性前列腺癌无生化复发时间明显更长,骨转移性前列腺癌进展为 CRPC 时间更长($P<0.05$)。结果提示:二甲双胍对局限性前列腺癌根治术术后复发患者和骨转移性前列腺癌患者均有延缓疾病进展的作用。

目前临床上有很多药物用于延缓前列腺癌进展,包括化疗药物多西他赛,二代抗雄药物阿比特龙和恩杂鲁胺等[12-13]。大量数据表明这些药物确实能显著延长患者生存时间,但该类药物一方面副作用较大,另外治疗费用昂贵,且大部分患者经过一段时间治疗后仍会导致耐药。二甲双胍因其价格低廉,具有较少的副作用和良好的安全性,常作为治疗 2 型糖尿病首选的药物。越来越多的观察和队列研究表明:接受二甲双胍治疗的糖尿病患者通常显示出较低的癌症风险,尤其是胰腺癌、前列腺癌和肝细胞癌[14]。既往研究对 2 901 例连续接受局部体外放射治疗的前列腺癌患者进行观察,发现相对于未使用二甲双胍的糖尿病前列腺癌患者,使用二甲双胍的糖尿病前列腺癌患者在癌症特异性预后方面有明显改善[15]。LINKEVICIUTE-ULINSKIENE 等[16]认为在有或没有 2 型糖尿病前列腺癌患者中,前列腺癌特异长期生存率没有差异,而接受二甲双胍治疗的 2 型糖尿病前列腺癌患者疾病进展更缓慢,总体生存率更高。LI 等[17]基于前列腺癌人群的队列研究显示:合并高脂血症的前列腺癌患者在接受放疗时使用二甲双胍可能会延长患者的生存期。此外,一项二期试验观察到:在转移性 CRPC 中使用高剂量二甲双胍可降低前列腺特异性抗原的分泌,延缓前列腺癌的进展[18]。所有这些流行病学数据表明二甲双胍对前列腺癌有一定的抗肿瘤作用,二甲双胍联合放疗等多种治疗方式可能对延缓疾病进展、改善患者生存具有重要作用。本研究结果显示:二甲双胍可延长局限性前列腺癌根治性术后生化复发患者和伴骨转移性前列腺癌患者的 PSADT 时间,同时也可以延长无生化复发时间或无 CRPC 发生的时间。

目前大量的基础研究也证实二甲双胍可以抑制肿瘤细胞的生长、促进凋亡、抑制上皮间质转化、抑制干性等。例如在非小细胞肺癌中,有研究表明二甲双胍可以通过抑制 miR-381-YAP-snail 通路抑制肿瘤细胞生长和转移[19]。在乳腺癌中,二甲双胍可以通过多种途径抑制肿瘤细胞增殖,促进凋亡[20-21]。在膀胱癌中,二甲双胍可以通过抑制干细胞增殖,阻止膀胱癌进展[22]。近年来,大量研究发现:二甲双胍可以通过多个靶点(包括上调 AMPK、抑制 NF-κβ、STAT3 及 mTOR 信号等)对肿瘤发挥治疗或辅助治疗作用[7]。本课题组前期研究也发现二甲双胍可能通过抑制雄激素受体(AR)及其剪切变异体 AR-V7 的表达,从而抑制其靶基因转录激活,最终抑制前列腺癌的生长、促进凋亡[23]。二甲双胍可以通过 COX2/PGE2 信号通路抑制去势治疗诱导的前列腺癌上皮间质转化,从而增强比卡鲁胺抗雄治疗效果[24]。基于既往基础研究的发现,本研究回顾性分析结果提示二甲双胍有一定程度的延缓前列腺癌进展的作用。

本研究也存在一定的局限性和不足。最主要的问题是研究的样本量相对较少,还需要更多的病例数、更可靠的数据以及更长时间的随访和进行随机临床试验来验证。即使如此,本研究结果也具有一定代表性,因为研究纳入标准较为严格,绝对符合纳入标准的人群相对较少。局限性前列腺癌根治术后发生生化复发的纳入患者是从 247 例经前列腺根治手术患者中,排除了 138 例未生化复发的和 78 例根治性手术术后 6 周血清 PSA 大于 0.1 ng/mL 的患者;而骨转移性前列腺癌的纳入患者是从 360 例骨转移性前列腺癌患者中,排除了 199 例未规律用药和 PSA 数据不全的患者。此外,对纳入人群分组后,行基线水平各参数比较可以发现两组人群的基线水平比较一致,具有可比性。

参考文献:

[1] CHEAITO K, BAHMAD H F, JALLOUL H, *et al*. Epidermal growth factor is essential for the maintenance of novel prostate epithelial cells isolated from patient-derived organoids[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 571677. DOI: 10.3389/fcell.2020.571677.

[2] WANG Y, CHEN J, WU Z, *et al*. Mechanisms of enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer and therapeutic strategies to overcome it[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(2): 239-261. DOI:10.1111/bph.15300.

[3] VANCURA A, BU P, BHAGWAT M, *et al*. Metformin as an anticancer agent[J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(10): 867-878. DOI:10.1016/j.tips.2018.07.006.

[4] HANKINSON S J, FAM M, PATEL N N. A review for clinicians: prostate cancer and the antineoplastic properties of metformin[J]. Urol Oncol, 2017, 35(1): 21-29. DOI:10.1016/j.urolonc.2016.10.009.

[5] BECKMANN K, CRAWLEY D, NORDSTRÖM T, *et al*. Association between antidiabetic medications and prostate-specific antigen levels and biopsy results[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(11): e1914689. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14689.

[6] LIU Q L, TONG D L, LIU G L, *et al*. Metformin reverses prostate cancer resistance to enzalutamide by targeting TGF-β1/STAT3 axis-regulated EMT[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(8): e3007. DOI:10.1038/cddis.2017.417.

[7] WANG Y, LIU G, TONG D, *et al*. Metformin represses androgen-dependent and androgen-independent prostate cancers by targeting androgen receptor[J]. Prostate, 2015, 75(11): 1187-1196. DOI: 10.1002/pros.23000.

[8] CARRION A, INGELMO-TORRES M, LOZANO J J, *et al*. Prognostic classifier for predicting biochemical recurrence in localized prostate cancer patients after radical prostatectomy [J]. Urol Oncol, 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.10.075.

[9] 王伟, 何家扬. PSADT 在前列腺癌患者随访中的价值[J]. 现代泌尿外科杂志, 2008, 13(2): 154-156.
WANG W, HE J Y. The value of PSADT in the follow-up of patients with prostate cancer[J]. J Mod Urol, 2008, 13(2): 154-156.

[10] LV W, SHANG H, PEI X, *et al*. A simple prognostic model involving prostate-specific antigen, alkaline phosphatase and albumin for predicting the time required to progress to castration-resistant prostate cancer in patients who received androgen deprivation therapy[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(1): 61-67. DOI: 10.1007/s11255-016-1456-z.

[11] 谭信韬, 黄卓韦, 刘秋礼, 等. 前列腺癌骨转移进展为去势抵抗的预测因素分析[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(5): 425-431. DOI: 10.16016/j.1000-540.20200908.
TAN X T, HUANG Z W, LIU Q L, *et al*. Predictive factors for progression to metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. J Third Mil Med Univ, 2021, 43(5): 425-431. DOI:10.16016/j.1000-540.20200908.

[12] SATHIANATHEN N J, OESTREICH M C, BROWN S J, *et al*. Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 12: CD013245. DOI: 10.1002/14651858.CD013245.pub2.

[13] CRABB S J, GRIFFITHS G, MARWOOD E, *et al*. Pan-AKT inhibitor capivasertib with docetaxel and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized, placebo-controlled phase Ⅱ trial (ProCAID)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3): 190-201. DOI: 10.1200/jco.20.01576.

[14] KASZNICKI J, SLIWINSKA A, DRZEWOSKI J. Metformin in cancer prevention and therapy[J]. Ann Transl Med, 2014, 2(6): 57. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.01.

[15] SPRATT D E, ZHANG C, ZUMSTEG Z S, *et al*. Metformin and prostate cancer: reduced development of castration-resistant disease and prostate cancer mortality[J]. Eur Urol, 2013, 63(4): 709-716. DOI:10.1016/j.eururo.2012.12.004.

[16] LINKEVICIUTE-ULINSKIENE D, PATASIUS A, KINCIUS M, *et al*. Preexisting diabetes, metformin use and long-term survival in patients with prostate cancer[J]. Scand J Urol, 2020, 54(5): 401-407. DOI: 10.1080/21681805.2020.1798502.

[17] LI K, SI-TU J, QIU J, *et al*. Statin and metformin therapy in prostate cancer patients with hyperlipidemia who underwent radiotherapy: a population-based cohort study [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 1189-1197. DOI:10.2147/cmar.s166638.

[18] ROTHERMUNDT C, HAYOZ S, TEMPLETON A J, *et al*. Metformin in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: a multicenter phase 2 trial (SAKK 08/09)[J]. Eur Urol, 2014, 66(3): 468-474. DOI:10.1016/j.eururo.2013.12.057.

[19] JIN D, GUO J, WU Y, *et al*. Metformin-repressed miR-381-YAP-snail axis activity disrupts NSCLC growth and metastasis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 6. DOI:10.1186/s13046-019-1503-6.

[20] WANG J C, LI G Y, WANG B, *et al*. Metformin inhibits metastatic breast cancer progression and improves chemosensitivity by inducing vessel normalization *via* PDGF-B downregulation[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 235. DOI:10.1186/s13046-019-1211-2.

[21] SHARMA P, KUMAR S. Metformin inhibits human breast cancer cell growth by promoting apoptosis *via* a ROS-independent pathway involving mitochondrial dysfunction: pivotal role of superoxide dismutase (SOD)[J]. Cell Oncol (Dordr), 2018, 41(6): 637-650. DOI:10.1007/s13402-018-0398-0.

[22] LIU Q, YUAN W, TONG D, *et al*. Metformin represses bladder cancer progression by inhibiting stem cell repopulation *via* COX2/PGE2/STAT3 axis[J]. Oncotarget, 2016, 7(19): 28235-28246. DOI:10.18632/oncotarget.8595.

[23] TONG D, LIU Q, LIU G, *et al*. Metformin inhibits castration-induced EMT in prostate cancer by repressing COX2/PGE2/STAT3 axis[J]. Cancer Lett, 2017, 389: 23-32. DOI:10.1016/j.canlet.2016.12.031.

[24] GRONICH N, RENNERT G. Beyond aspirin-cancer prevention with statins, metformin and bisphosphonates[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10(11): 625-642. DOI:10.1038/nrclinonc.2013.169.

(收稿:2021-01-07;修回:2021-03-29)
(编辑 汪勤俭)