doi:10.11659/jjssx.09E020039

·临床研究·

高级别胶质瘤合并2型糖尿病患者预后的影响因素分析

路 洋[1],杨 晗[1],张永康[1],孙振武[1],史梦乐[1],朱玉辐[2] (1.徐州医科大学研究生学院,江苏 徐州 221004;2.徐州医科大学附属医院神经外科,江苏 徐州 221006)

[摘 要] **目的** 探讨影响高级别胶质瘤(HGG)合并2型糖尿病患者预后的危险因素,以及二甲双胍对HGG合并2型糖尿病患者预后的保护作用。**方法** 回顾性分析73例HGG合并2型糖尿病患者的临床资料,单因素分析各变量对患者总生存期的影响,Cox多因素分析影响患者总生存期的独立危险因素及独立保护因素,并根据是否服用二甲双胍将患者分为二甲双胍组(22例)及非二甲双胍组(51例)。采用*Kaplan-Meier*生存分析评估服用二甲双胍对HGG合并2型糖尿病患者总生存期的影响,亚组分析服用二甲双胍对不同WHO分级胶质瘤合并2型糖尿病患者总生存期的影响。**结果** 单因素分析结果显示,年龄、肿瘤切除程度、肿瘤长径、WHO分级、术后是否完成标准放化疗以及是否服用二甲双胍是影响患者总生存期的因素($P<0.05$);Cox多因素分析结果显示,年龄≥70岁、肿瘤未全切、肿瘤长径≥4 cm、WHO Ⅳ级、术后未全部完成标准放化疗是影响患者总生存期的独立危险因素($OR>1$,$P<0.05$),服用二甲双胍是影响患者总生存期的独立保护因素($OR<1$,$P<0.05$)。在WHO Ⅲ级胶质瘤合并2型糖尿病患者中,二甲双胍组的总生存期显著长于非二甲双胍组;但在WHO Ⅳ级胶质瘤合并2型糖尿病患者中,2组患者总生存期比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 年龄≥70岁、肿瘤未全切、肿瘤长径≥4 cm、WHO Ⅳ级、术后未全部完成标准放化疗是导致HGG合并2型糖尿病患者预后不良的独立危险因素,规律服用二甲双胍可改善WHO Ⅲ级胶质瘤合并2型糖尿病患者的预后,延长其总生存期,但其对WHO Ⅳ级胶质瘤合并2型糖尿病患者的总生存期无显著影响。

[关键词] 二甲双胍;高级别胶质瘤;2型糖尿病;预后因素;糖尿病;总生存期

[中图分类号] R651.1+1 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-09-09

Influence factors for the prognosis of patients with high-grade glioma complicated with type 2 diabetes

LU Yang[1], YANG Han[1], ZHANG Yong-kang[1], SUN Zhen-wu[1], SHI Meng-le[1], ZHU Yu-fu[2] (1. Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004, China; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221006, China)

Abstract: Objective To explore the risk factors influencing the prognosis of patients with high-grade glioma (HGG) complicated with type 2 diabetes, and the protective effect of metformin on the prognosis of patients with HGG complicated with type 2 diabetes. **Methods** The clinical data of 73 patients with HGG complicated with type 2 diabetes were retrospectively analyzed, the univariate analysis was performed to analyze the effect of various variables on the overall survival of patients, and the Cox multivariate analysis was performed to analyze the

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20181149)

[通信作者] 朱玉辐,E-mail:fulge99@126.com

[8] 张玉军,巨积辉,徐 磊,等.指浅屈肌腱束经骨隧道重建中央腱止点的解剖学研究[J].中国临床解剖学杂志,2020,38(1):6-9.doi:10.13418/j.issn.1001-165x.2020.01.002.

[9] Caroli A, Zanasi S, Squarzina PB, et al. Operative treatment of the post-traumatic boutonnière deformity. A modification of the direct anatomical repair technique[J]. J Hand Surg Br, 1990, 15(4):410-415. doi:10.1016/0266-7681(90)90081-E.

[10] 汤锦波.手部肌腱外科学[M].山东:山东科学技术出版社,2018:374-375.

[11] 李文海."O"形缝合法行中央腱止点重建术8例[J].实用手外科杂志,2008,22(3):157.doi:10.3969/j.issn.1671-2722.2008.03.017.

[12] 张玉军,巨积辉,周广良,等.三种治疗骨性锤状指手术方式的疗效分析[J].中华手外科杂志,2018,34(1):24-26.doi:10.3760/cma.j.issn.1005-054X.2018.01.010.

[13] 宗传冲,田 恒,王玉发,等.双掌长肌腱变异1例[J].局解手术学杂志,2017,26(4):310-311.doi:10.11659/jjssx.12E016037.

[14] 汤锦波,谢仁国,顾宇彤,等.指浅屈肌腱止点的位置及其与A4滑车的关系[J].中国临床解剖学杂志,2001,19(2):120-122.doi:10.3969/j.issn.1001-165X.2001.02.008.

[15] Ijpma FF, van de Graaf RC, van Gulik TM. Petrus Camper's work on the anatomy and pathology of the arm and hand in the 18th century [J]. J Hand Surg(Am), 2010, 35(8):1382-1387. doi:10.1016/j.jhsa.2010.04.022.

[16] 张 巍,张友乐,顾方瑞.烧伤后手指重度钮孔畸形的诊疗策略[J].中华手外科杂志,2019,35(3):219-220.doi:10.3760/cma.j.issn.1005-054X.2019.03.020.

[17] 杨 柏,姜 恒,马 岩,等.改良缝合方法修复Ⅰ区伸肌腱断裂治疗陈旧性锤状指21例[J].局解手术学杂志,2010,19(1):75.doi:10.3969/j.issn.1672-5042.2010.01.016.

(编辑:魏 源)

independent risk factors and independent protective factors affecting the overall survival of patients. The patients were divided into the metformin group (22 cases) and non-metformin group (51 cases) according to whether they took metformin. *Kaplan-Meier* survival analysis was performed to evaluate the effect of taking metformin on the overall survival of patients with HGG complicated with type 2 diabetes, and the subgroup analysis was performed to analyze the effect of taking metformin on the overall survival of patients with different WHO grades of glioma complicated with type 2 diabetes. **Results** The results of the univariate analysis showed that age, tumor resection degree, tumor length, WHO classification, whether to complete standard radiotherapy and chemotherapy after operation and whether to take metformin were the factors affecting the overall survival of patients ($P>0.05$); the results of Cox multivariate analysis showed that age ≥70 years old, incomplete tumor resection, tumor length ≥4 cm, WHO grade Ⅳ, and incomplete standard radiotherapy and chemotherapy after operation were the independent risk factors affecting the overall survival of patients ($OR>1$, $P>0.05$), and taking metformin was the independent protective factor for the overall survival of patients ($OR<1$, $P>0.05$). In patients with WHO grade Ⅲ glioma complicated with type 2 diabetes, the overall survival of the metformin group was significantly longer than that of the non-metformin group; but in patients with WHO grade Ⅳ glioma complicated with type 2 diabetes, there was no significant difference in the overall survival between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Age ≥70 years old, incomplete tumor resection, tumor length ≥4 cm, WHO grade Ⅳ, and incomplete standard radiotherapy and chemotherapy after operation are the independent risk factors for poor prognosis in patients with HGG complicated with type 2 diabetes. Regular use of metformin can improve the prognosis of patients with WHO grade Ⅲ glioma complicated with type 2 diabetes and prolong their overall survival, but it has no significant effect on the overall survival of patients with WHO grade Ⅳ glioma complicated with type 2 diabetes.

Keywords: metformin; high-grade glioma; type 2 diabetes; prognostic factors; diabetes; overall survival

胶质瘤是极为常见的原发性恶性脑肿瘤,占成人脑肿瘤的70%以上,并且近年来其发病率有上升的趋势[1]。高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)由于高分化、强侵袭及易迁移的特点,被认为是恶性程度较高的肿瘤之一,包括WHO Ⅲ级的间变性胶质瘤(anaplastic glioma, AGM)和WHO Ⅳ级的胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)[1-2]。大多数HGG即使经过外科切除、放射疗法、化学疗法等综合治疗,预后仍不理想,GBM患者的中位生存期仅为14.6个月[3]。有研究表明,糖尿病是HGG患者预后不良的独立危险因素,合并糖尿病的GBM患者总生存期会更短[4-5]。二甲双胍是一种AMPK调节剂,常用于2型糖尿病的一线治疗。近年来一些研究证实,在GBM体外模型中二甲双胍对肿瘤细胞的增殖和侵袭有抑制作用,且能诱导胶质瘤细胞周期阻滞、线粒体去极化和凋亡[6-7]。一项关于放射耐药肿瘤实体的前瞻性临床实验也证实,二甲双胍可改善放疗效果,并抑制肿瘤进展[8]。但现阶段关于服用二甲双胍对HGG合并2型糖尿病患者总生存期影响的研究不足,因此,本研究基于充分的生物学证据和文献支持,回顾性分析73例HGG合并2型糖尿病患者的临床资料,探讨HGG合并2型糖尿病患者总生存期的影响因素和二甲双胍在其中的相关作用,以期为其临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2013年6月至2018年1月徐州医科大学附属医院神经外科收治的73例HGG合并2型糖尿病患者的临床资料,其中22例使用二甲双胍治疗(二甲双胍组),51例未使用二甲双胍治疗(非二甲双胍组)。纳入标准:①术后经病理学检查确诊为HGG[1];②首次确诊,且同时在我院进行手术治疗;③合并2型糖尿病;④临床资料完整。排除标准:①重要器官严重功能障碍;②术前放疗或同步放化疗;③围术期死亡;④手术未取得满意效果。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准,患者或患者家属对手术知情同意。2组患者性别、年龄、术前KPS评分、肿瘤切除程度、肿瘤长径、WHO分级、术后标准放化疗情况等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 患者基线资料比较(例)

项目		二甲双胍组 ($n=22$)	非二甲双胍组 ($n=51$)	χ^2	P
性别	男	13	34	0.385	0.535
	女	9	17		
年龄	<70岁	15	34	0.016	0.899
	≥70岁	7	17		
肿瘤长径	<4 cm	7	22	0.822	0.364
	≥4 cm	15	29		
肿瘤切除程度	全切	14	35	0.173	0.677
	未全切	8	16		
术前KPS评分	<70分	7	18	0.082	0.774
	≥70分	15	33		
术后标准放化疗	全部完成	11	24	0.053	0.817
	未全部完成	11	27		
WHO分级	Ⅲ级	8	16	0.173	0.677
	Ⅳ级	14	35		

1.2 方法

通过电话、门诊或住院复查等方式随访。随访从患者手术之日起,截止时间为2019年12月31日,失访的患者以失访日期计算总生存期。采用单因素分析性别、年龄、术前卡式量表(Karnofsky performance status,KPS)评分、肿瘤切除程度、肿瘤长径、WHO分级、是否服用二甲双胍治疗、术后是否完成标准放化疗等因素对患者总生存期的影响,Cox多因素分析影响患者总生存期的独立危险因素及独立保护因素。采用*Kaplan-Meier*生存分析评估服用二甲双胍对HGG合并2型糖尿病患者总生存期的影响,亚组分析服用二甲双胍对不同WHO分级胶质瘤合并2型糖尿病患者总生存期的影响。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,应用χ^2检验分析各类资料的组间差异,生存曲线应用*Kaplan-Meier*生存分析,多因素分析采用Cox回归模型。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响患者总生存期的因素分析

单因素分析结果显示,年龄、肿瘤切除程度、肿瘤长径、WHO分级、术后是否完成标准放化疗以及是否服用二甲双胍是影响HGG合并2型糖尿病患者总生存期的因素($P<0.05$),而性别、术前KPS评分对患者总生存期无影响($P>0.05$),见表2。Cox多因素分析结果显示,年龄≥70岁、肿瘤未全切、肿瘤长径≥4 cm、WHO Ⅳ级、术后未全部完成标准放化疗均是影响患者总生存期的独立危险因素($OR>1$,$P<0.05$),而服用二甲双胍是影响患者总生存期的独立保护因素($OR<1$,$P<0.05$),见表3。

表2 各变量对总生存期的影响

变量		中位生存时间/月	χ^2	P
性别	男	18.7	0.555	0.456
	女	17.1		
年龄	<70岁	20.2	19.644	0.000
	≥70岁	13.8		
肿瘤长径	<4 cm	21.7	5.042	0.025
	≥4 cm	17.4		
肿瘤切除程度	全切	20.2	16.338	0.000
	未全切	12.6		
术前KPS评分	<70分	17.1	1.242	0.265
	≥70分	19.7		
术后标准放化疗	全部完成	20.4	9.224	0.002
	未全部完成	14.8		
WHO分级	Ⅲ级	26.1	17.561	0.000
	Ⅳ级	16.6		
服用二甲双胍	是	19.7	7.363	0.007
	否	18.4		

表3 影响HGG患者总生存期的多因素分析

变量	P	OR	95% CI
服用二甲双胍	0.000	0.186	0.083~0.417
WHO Ⅳ级	0.000	4.285	2.114~8.686
肿瘤长径≥4 cm	0.003	2.672	1.384~5.159
肿瘤未全切	0.035	2.798	1.077~7.273
未全部完成标准放化疗	0.046	1.935	1.011~3.705
年龄≥70岁	0.017	3.122	1.222~7.973

2.2 患者总生存期的*Kaplan-Meier*生存分析

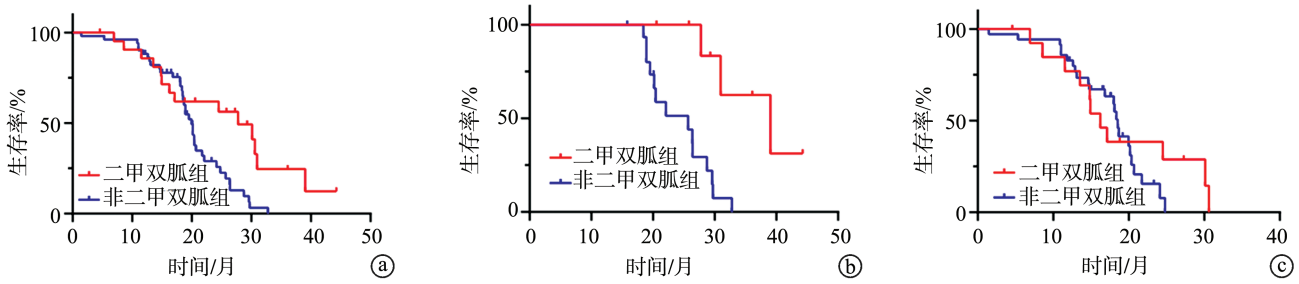
所有患者的总生存期为(22.05±1.17)个月,二甲双胍组及非二甲双胍组的总生存期分别为(26.05±2.70)个月、(19.96±0.98)个月。*Kaplan-Meier*生存分析显示,二甲双胍组总生存期显著长于非二甲双胍组($P=0.007$);在WHO Ⅲ级胶质瘤合并2型糖尿病患者中,二甲双胍组总生存期明显长于非二甲双胍组($P=0.001$),而在WHO Ⅳ级胶质瘤合并2型糖尿病患者中,2组总生存期比较差异无统计学意义($P=0.406$),见表4、图1。

表4 HGG合并2型糖尿病患者总生存期比较

组别		估计值	95% CI	χ^2	P
二甲双胍组		26.05	20.75~31.35	7.363	0.007
非二甲双胍组		19.96	18.03~21.88		
WHO Ⅲ级胶质瘤	二甲双胍组	37.11	31.58~42.64	10.878	0.001
	非二甲双胍组	24.27	21.73~26.80		
WHO Ⅳ级胶质瘤	二甲双胍组	19.10	14.31~23.88	0.691	0.406
	非二甲双胍组	17.40	15.48~19.32		

3 讨论

近年来,随着生活水平的提高,糖尿病发病率逐渐升高,其对HGG患者生存情况的影响越来越受到关注,多项流行病学调查均发现持续高血糖会对胶质瘤患者的生存时间产生不良影响[9-10]。二甲双胍是一种治疗2型糖尿病的药物,主要通过增加胰岛素敏感性、抑制肝糖异生等方式发挥作用,其可减少蛋白生物合成,减弱肿瘤细胞增殖能力,进而抑制肿瘤的进展[11-14]。在胶质瘤细胞中,体外高血糖对细胞生长有很强的促进作用,在葡萄糖停止供应后,肿瘤细胞凋亡率显著升高[15]。研究显示,二甲双胍对胶质瘤合并糖尿病患者可能存在保护作用,这可能与二甲双胍可以激活AMPK-mTOR途径抑制胶质瘤细胞生长、血管生成和增殖有关,但具体机制尚不明确[16-17]。二甲双胍除了可单药应用于胶质瘤细胞外,还可以联合替莫唑胺辅助治疗HGG,通过改善替莫唑胺的耐药性,增强其对HGG细胞的作用[18]。然而,目前二甲双胍对HGG的影响主要通过体外研究来确定[19-21],因此,本研究回顾性分析HGG合并2型糖尿病患者的临床资料,探讨HGG合并2型糖尿病患者总生存期的影响



a:HCG 合并 2 型糖尿病患者的生存曲线;b:WHO Ⅲ级胶质瘤合并 2 型糖尿病患者的生存曲线;c:WHO Ⅳ级胶质瘤合并 2 型糖尿病患者的生存曲线

图 1 患者总生存期的 *Kaplan-Meier* 生存分析

因素及二甲双胍在其中的作用,以期为其临床治疗提供参考。

本研究结果显示,二甲双胍组和非二甲双胍组总生存期分别为(26.05 ± 2.70)个月、(19.96 ± 0.98)个月;*Kaplan-Meier* 生存分析显示,二甲双胍组患者总生存期明显长于非二甲双胍组。在 WHO Ⅲ级胶质瘤合并 2 型糖尿病患者中,二甲双胍治疗能显著延长患者的总生存期,而在 WHO Ⅳ级胶质瘤合并 2 型糖尿病患者中,2 组总生存期无统计学差异,与之前的研究结果一致[9]。Seliger 等[9]的一项纳入 1 093 例 HGG(包括 WHO Ⅲ级和Ⅳ级)患者的研究显示,WHO Ⅲ级胶质瘤合并糖尿病患者经二甲双胍治疗后,不仅总生存期延长,且其无进展生存期也延长了。Seliger 等[22]还进一步研究了二甲双胍对 GBM 合并糖尿病患者预后的影响,结果显示,二甲双胍单药治疗对 GBM 合并糖尿病患者的总生存期和无进展生存期无显著影响。Welch 等[5]的一项回顾性研究发现,在基于 124 例 GBM 合并糖尿病患者的多变量分析中,二甲双胍的使用是最重要的生存预测因素之一。一项基于 276 例 GBM 患者的研究表明,GBM 合并糖尿病患者在接受二甲双胍治疗后无进展期延长,但该研究并没有包括 WHO Ⅲ级胶质瘤患者,研究结果也不支持多变量校正后的 OS 或 PFS 模型[8]。本研究在 *Kaplan-Meier* 分析的基础上建立 Cox 模型,对可能影响患者预后的危险因素进行了分析,结果显示,年龄≥70 岁、肿瘤未全切、肿瘤长径≥4 cm、WHO Ⅳ级、术后未全部完成标准放化疗均是影响患者总生存期的独立危险因素,服用二甲双胍是影响患者总生存期的独立保护因素。这表明,二甲双胍对于 HGG 合并 2 型糖尿病患者存在生存收益,与本研究前期结论相一致。

从分子水平分析,二甲双胍改善 WHO Ⅲ级胶质瘤合并糖尿病患者预后的原因可能与异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase,IDH)突变相关[22]。IDH 突变经常出现在继发性胶质母细胞瘤(源于低级别胶质瘤)和低级别胶质瘤中,且与患者良好预后明显相关[9]。IDH 突变的细胞在将 α-酮戊二酸代谢为 2-羟基戊二酸的过程中,抑制了还原性谷氨酰胺的回补反应,而二甲双胍可抑制氧化性谷氨酰胺的回补反应,因此 IDH 突变的肿瘤患者使用二甲双胍可进一步提高肿瘤细胞的凋亡率[9,23]。考虑到 HGG 在起源和微环境方面可能都具有相似性,二甲双胍可能对 WHO Ⅳ级胶质瘤发挥着与对 WHO Ⅲ级胶质瘤相似的作用。目前在细胞水平上,许多体外实验研究已经证实了二甲双胍对 WHO Ⅳ级胶质瘤细胞的抗肿瘤特性[18-20]。这一特性可能与二甲双胍的双重抗胶质瘤作用有关,一方面,二甲双胍通过降低细胞周期蛋白 D1 的表达和诱导细胞凋亡来阻断细胞周期进程;另一方面,其通过下调血管内皮生长因子减少血管生成,激活 AMPK-mTOR 信号通路,从而抑制胶质瘤细胞生长及血管生成和增殖[8,23]。但本研究并没有观察到 WHO Ⅳ级胶质瘤合并 2 型糖尿病患者的总生存期从二甲双胍的规律服用中获益,这可能与细胞培养中使用的二甲双胍药物浓度远远高于糖尿病患者服用的药物浓度有关。在体外研究中,二甲双胍的使用剂量往往是糖尿病患者血浆中二甲双胍剂量的数百倍甚至数千倍[22,24]。考虑到糖尿病患者每天服用二甲双胍超过2 000 mg将会产生明显的毒性作用,故本研究没有额外增加患者二甲双胍的使用剂量,但仍能观察到二甲双胍改善了 WHO Ⅲ级胶质瘤患者的总生存期;然而,二甲双胍不一定对未合并糖尿病的 HGG 患者有积极影响。

近年来,IDH 的分子检测已在我院常规实施,但本研究为回顾性分析,许多患者的 IDH 资料不完善,因此本研究没有根据分子标记进一步分析。在本研究中,IDH 突变的 HGG 合并 2 型糖尿病患者仅有 3 例,限制了进一步研究 IDH 突变与二甲双胍使用的相关性。同时,由于一些患者颅内压增高或病情恶化,类固

醇激素的使用无法避免,这可能会抵消二甲双胍的治疗效果而混淆本研究的结果。

综上所述,年龄≥70 岁、肿瘤未全切、肿瘤长径≥4 cm、WHO Ⅳ级、术后未全部完成标准放化疗是导致 HGG 合并 2 型糖尿病患者预后不良的独立危险因素,二甲双胍的使用对 WHO Ⅳ级胶质瘤患者的总生存期无显著影响,但可以延长 WHO Ⅲ级胶质瘤患者的总生存期。目前二甲双胍已用于各种癌症的临床试验,其有望成为 HGG 治疗的新方向,但二甲双胍治疗 HGG 的有效性以及潜在益处仍需要进一步的前瞻性研究及结合分子标记或肿瘤特征的多层分析来验证。

[参考文献]

[1] Hai Y, Li ZJ, Wang MD. Expression and prognostic role of E2F transcription factors in high-grade glioma[J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(7):741 - 753. doi:10.1111/cns.13295.

[2] 韩正中,谷 佳,韩宇涵,等. 显微外科治疗岛叶胶质瘤的疗效分析[J]. 局解手术学杂志,2019,28(12):949 - 953. doi:10.11659/jjssx.07E019078.

[3] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2005,352(10):987 - 996. doi:10.1056/NEJMoa043330.

[4] Chambless LB, Parker SL, Hassam-Malani L, et al. Type 2 diabetes mellitus and obesity are independent risk factors for poor outcome in patients with high-grade glioma[J]. J Neurooncol, 2012, 106(2):383 - 389. doi:10.1007/s11060 - 011 - 0676 - 4.

[5] Welch MR, Grommes C. Retrospective analysis of the effects of steroid therapy and antidiabetic medication on survival in diabetic glioblastoma patients[J]. CNS Oncol, 2013, 2(3):237 - 246. doi:10.2217/cns.13.12.

[6] Ucbek A, Ozünal ZG, Uzun O, et al. Effect of metformin on the human T98G glioblastoma multiforme cell line[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(5):1285 - 1290. doi:10.3892/etm.2014.1597.

[7] Isakovic A, Harhaji L, Stevanovic D, et al. Dualantiglioma action of metformin:cell cycle arrest and mitochondria-dependent apoptosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64:1290 - 1302. doi:10.1007/s00018 - 007 - 7080 - 4.

[8] Adeberg S, Bernhardt D, BenHarrabi S, et al. Metformin influences progression in diabetic glioblastoma patients[J]. Strahlenther Onkol, 2015, 191(12):928 - 935. doi:10.1007/s00066 - 015 - 0884 - 5.

[9] Seliger C, Luber C, Gerken M, et al. Use of metformin and survival of patients with high-grade glioma[J]. Int J Cancer, 2019, 144(2):273 - 280. doi:10.1002/ijc.31783.

[10] Chaichana KL, McGirt MJ, Woodworth GF, et al. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with survival, recurrence and malignant degeneration following surgery for hemispheric low grade gliomas[J]. Neurol Res, 2010, 32(4):442 - 448. doi:10.1179/174313209X431101.

[11] Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, et al. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today[J]. Diabetes Metab, 2003, 29(4 Pt 2):6S28 - 6S35. doi:10.1016/S1262 - 3636(03)72785 - 2.

[12] Kalender A, Selvaraj A, Kim SY, et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner[J]. Cell Metab, 2010, 11(5):390 - 401. doi:10.1016/j.cmet.2010.03.014.

[13] Rozengurt E. Mechanistic target of rapamycin (mTOR):a point of convergence in the action of insulin/IGF-1 and G proteincoupled receptor agonists in pancreatic cancer cells[J]. Front Physiol, 2014, 5:357. doi:10.3389/fphys.2014.00357.

[14] Sato A, Sunayama J, Okada M, et al. Glioma-initiating cell elimination by metformin activation of FOXO3 via AMPK[J]. Stem Cells Transl Med, 2012, 1(11):811 - 824. doi:10.5966/sctm.2012 - 0058.

[15] Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin:taking away the candy for cancer?[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(13):2369 - 2380. doi:10.1016/j.ejca.2010.06.012.

[16] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body[J]. J Gen Physiol, 1927, 8(6):519 - 530. doi:10.1085/jgp.8.6.519.

[17] Guo D, Cloughesy TF, Radu CG, et al. AMPK:a metabolic checkpoint that regulates the growth of EGFR activated glioblastomas[J]. Cell Cycle, 2010, 9(2):211 - 212. doi:10.4161/cc.9.2.10540.

[18] Yang SH, Li S, Lu G, et al. Metformin treatment reduces temozolomide resistance of glioblastoma cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(48):78787 - 78803. doi:10.18632/oncotarget.12859.

[19] Zhang SX, Song FG, Si W, et al. Effect of metformin on cell proliferation, apoptosis, migration and invasion in A172 glioma cells and its mechanisms[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(2):887 - 894. doi:10.3892/mmr.2019.

[20] Al Hassan M, Fakhoury I, ElMasri Z, et al. Metformin treatment inhibits motility and invasion of glioblastoma cancer cells[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2018, 2018:5917470. doi:10.1155/2018/5917470.

[21] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. Science, 1956, 123(3191):309 - 314. doi:10.1126/science.123.3191.309.

[22] Seliger C, Genbrugge E, Gorlia T, et al. Use of metformin and outcome of patients with newly diagnosed glioblastoma:pooled analysis[J]. Int J Cancer, 2020, 146(3):803 - 809. doi:10.1002/ijc.32337.

[23] Mazurek M, Litak J, Kamieniak P, et al. Metformin as potential therapy for high-grade glioma[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(1):210. doi:10.3390/cancers12010210.

[24] Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B, et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide[J]. Pharmacol Rep, 2010, 62(5):956 - 965. doi:10.1016/s1734 - 1140(10)70357 - 1.

(编辑:龙小芬)