

文章编号 1006-8147(2020)06-0577-03

综述

二甲双胍抗肿瘤作用的研究进展

蒋腾¹,朱仲玲¹综述,阎昭^{1,2}审校

(1.天津医科大学肿瘤医院临床药理研究室,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060;2.天津市药物临床研究技术创新中心,天津 300182)

摘要 二甲双胍作为治疗2型糖尿病的一线药物,研究表明它具有预防多种肿瘤发生的作用,并且表现出一定的抗肿瘤作用。二甲双胍可以通过AMP活化蛋白激酶(AMPK)抑制脂质合成、控制自噬、诱导细胞周期停滞、激活Foxo3a。也可以不依赖于AMPK发挥增强免疫功能、抑制未折叠蛋白反应(UPR)、抑制微管蛋白的表达、激活DNA损伤反应、调节肠道菌群的作用。探究二甲双胍的抗肿瘤作用机制,为二甲双胍在治疗肿瘤方面的合理用药提供理论依据。

关键词 二甲双胍;AMPK;抗肿瘤;脂质合成;自噬;免疫功能;肠道菌群

中图分类号 R961

文献标志码 A

二甲双胍是治疗2型糖尿病的一线治疗药物。近年来的研究表明,除了降糖的作用以外,二甲双胍在改善多囊卵巢综合征^[1],控制体重^[2],延缓衰老^[3]以及抗肿瘤^[4]等方面都有作用,其中对抗肿瘤作用的研究最为广泛。目前,二甲双胍在肺癌、肝癌、胃癌、甲状腺癌等中表现出优秀的治疗潜力。其临床研究主要集中于抑制肿瘤细胞增殖,促进细胞凋亡,改善肿瘤微环境,增强免疫以及联合其他药物增加药物敏感性^[5-6]等方面。本文将从AMP活化蛋白激酶(AMPK)依赖性与AMPK非依赖性两个方面,阐述二甲双胍在抗肿瘤作用中的研究进展。

1 二甲双胍依赖AMPK的抗肿瘤作用

1.1 抑制脂质合成代谢 重编程是肿瘤细胞代谢异常的经典方式。近年来,通过同位素示踪技术发现,线粒体呼吸是肿瘤细胞耐药、转移、维持肿瘤干细胞活性^[7]以及肿瘤发生所必须的。线粒体呼吸的代谢中间产物促进脂质以及核酸的合成,用以维持细胞的生长与增殖。因此,在癌细胞中脂肪合成的速率会明显增加。AMPK通过靶向许多脂肪生成酶的活性来抑制脂肪生成。二甲双胍通过激活AMPK,直接磷酸化固醇调节元件结合蛋白(SREBP)1c的Ser372残基。从而抑制SREBP-1c的前体形式(前体SREBP-1c)蛋白水解为成熟的SREBP-1c,进而下调SREBP-1c的靶点,包括乙酰辅酶A羧化酶(ACC)和脂肪酸合酶(FASN),这导致细胞内脂肪合成减少^[8]。另一方面,AMPK磷酸化可以直接失活ACC,抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMGCR)的

合成,导致胆固醇的合成减少。因此,二甲双胍通过抑制由AMPK激活介导的脂肪生成而展现出其抗癌潜力。

1.2 控制自噬 自噬是一种保守的自降解系统,对于在压力条件下维持细胞稳态至关重要。自噬可能通过抑制肿瘤的发生但促进肿瘤的发展而发挥着作用。AMPK激活可以通过自噬协助细胞适应代谢应激,激活的AMPK通过雷帕霉素复合物1(mTORC1)抑制以及unc-51样自噬激活激酶1(ULK1)磷酸化来触发自噬。研究表明,二甲双胍可以通过自噬抑制肿瘤的发展^[9]。但是,最近的研究表明,二甲双胍可以通过抑制自噬,促进细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用^[10]。

1.3 诱导细胞周期停滞 二甲双胍作为线粒体复合体I抑制剂,通过限制ATP的合成,激活AMPK。在一项关于宫颈癌的研究中发现,二甲双胍以剂量依赖性的方式激活AMPK及其下游的p53,也可以减少与G0/G1期相关的CyclinD1表达诱导细胞周期停滞^[11]。另有研究表明,二甲双胍可抑制卵巢癌细胞的生长而不影响正常细胞^[12],并且与卵巢癌的p53突变状态无关,而是通过AMPK/糖原合成酶激酶(GSK)3β的激活,促进CyclinD1蛋白酶体降解发挥细胞周期阻滞作用。p21与p27对细胞周期的调控同样发挥重要作用,p21与p27的敲低会使S期、G2/M期的比例增加^[13]。Zhou等^[14]对急性髓性白血病的研究表明,二甲双胍通过AMPK促进p53、p21^{CIP1}和p27^{KIP1}的表达,诱导细胞周期阻滞。

1.4 激活Foxo3a Foxo3a在细胞凋亡、细胞增殖、DNA损伤和抗氧化应激方面起着至关重要的作用。在肿瘤的发生、发展中,Foxo3a作为抑癌基因发挥

基金项目 天津市科技计划项目(18ZXXYSY00070)

作者简介 蒋腾(1992-),男,硕士在读,研究方向:药理学;通信作者:阎昭,E-mail:yanzhaopaper@163.com。

着作用。调节 Foxo3a 活性是通过控制 Foxo3a 在核和细胞质之间的转运实现的。诸如蛋白激酶 B(PKB)、细胞外信号调节激酶(ERK)等蛋白激酶以及聚(ADP-核糖)聚合酶 1(PARP1)依赖性磷酸化作用有助于将其从细胞核中排除。在细胞质中, Foxo3a 被泛素化, 然后被蛋白酶体降解从而失活。Foxo3a 失活与癌症的发生和发展有关^[15]。研究表明, 激活 AMPK 可以通过调节 Foxo3a 抑制上皮-间充质转化(EMT)。Foxo3a 激活导致 E-钙黏蛋白基因的表达降低和编码 EMT 诱导转录因子的抑制^[16]。同时, 一项脑胶质瘤的研究表明, 二甲双胍通过 AMPK 激活 Foxo3a, 在体外诱导干细胞样神经胶质瘤起始细胞的分化, 抑制干细胞样神经胶质瘤起始细胞形成肿瘤。因此, 二甲双胍对肿瘤细胞的作用机制是通过激活 AMPK-Foxo3a 轴发挥作用的^[17]。

2 二甲双胍不依赖 AMPK 的抗肿瘤作用

2.1 增强免疫功能 二甲双胍对肿瘤免疫微环境的影响越来越受到关注。肿瘤缺氧是免疫治疗的障碍, 二甲双胍在体内外抑制肿瘤细胞中的氧气消耗, 从而减少了肿瘤微环境中的缺氧状态, 进而增强免疫功能。先前的研究表明, 二甲双胍可以通过调节脂肪酸代谢增加 CD8⁺T 细胞的产生。最近的研究证实, 二甲双胍可以促进白细胞介素(IL)-2、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(IFN)- γ 等细胞因子的产生, 维持 CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)的活性^[18]。另一方面, 二甲双胍可以降低 PD-L1 的稳定性和膜定位来增加细胞毒性 T 细胞(CTL)的活性^[19]。因此, 将二甲双胍与免疫疗法相结合, 提高肿瘤对免疫疗法的敏感性成为可行的治疗策略。

2.2 通过抑制未折叠蛋白反应(UPR)促进细胞凋亡 UPR 被认为可以保护肿瘤细胞免受葡萄糖缺乏和缺氧的应激条件以及免疫检测的影响^[20]。当肿瘤细胞处于应激条件下时, 会导致错误折叠的蛋白质在内质网(ER)中积累。这种积累通过跨膜蛋白 ATF6、蛋白激酶样内质网激酶(PERK)和肌醇需求激酶(IRE1)的启动诱导 UPR 转录程序的激活^[21]。UPR 通过限制 ER 中错误折叠的蛋白质的积累, 以及葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)和葡萄糖调节蛋白 94(GRP94)的上调来维持细胞存活^[22]。现在发现, 二甲双胍可以抑制转录激活因子 XBP1 和 ATF4 的产生, 并在葡萄糖剥夺期间诱导大量细胞死亡。

2.3 抑制微管蛋白的表达 微管蛋白作为微管细胞骨架的组成部分, 在细胞分裂、染色体分离以及细胞内物质运输等方面发挥关键作用^[23]。微管主要由 α -微管蛋白和 β -微管蛋白异二聚体组成。新近

研究表明, 几种微管蛋白同种型(β I-, β II-, β III-, β IVa-和 β V-微管蛋白)的高表达与多种肿瘤进展、化疗耐药以及患者预后不良相关。其中, 以 β III-微管蛋白(TUBB3)的研究较为广泛, 经过组织芯片分析发现, TUBB3 的高表达常见于各种脑肿瘤、肺癌、胰腺腺癌、肾细胞癌和恶性黑色素瘤^[24]。同时, TUBB3 表达异常与肺癌、乳腺癌、卵巢癌和胃癌在内的多种肿瘤对紫杉醇类和生物碱类药物的耐药性有关^[23]。先前的报道表明, 二甲双胍可以显著降低乳腺癌细胞系中的微管相关蛋白^[25]。

2.4 激活 DNA 损伤反应(DDR) DDR 的缺失通过促进 DNA 突变来促进肿瘤发展, 共济失调性毛细血管扩张突变(ataxia telangiectasia mutated, ATM)是介导 DDR 的主要调节因子之一, 二甲双胍可能通过激活 ATM 介导的 DDR, 使细胞对损伤敏感, 从而显著降低组织中功能异常的癌变前细胞的积累^[26]。

2.5 调节肠道菌群 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的发生与十二指肠黏膜和管腔的微生物组成和多样性发生变化有关, 而二甲双胍可改变十二指肠微生物组成, 并降低肥胖引起的胰腺导管腺癌的发病率^[27]。此外, 二甲双胍治疗可以通过降低脆弱拟杆菌(*B. fragilis*), 提高肠道中的胆汁酸葡萄糖去氧胆酸(GUDCA)的水平, 进而拮抗胆汁酸受体(farnesoid X receptor, FXR), 以改善代谢障碍^[28]。激活 FXR 可促进前列腺癌和非小细胞肺癌细胞的增殖^[29]。同时, 观察到在 FXP^{high}PD-L1^{low} 亚型的非小细胞肺癌细胞系和荷瘤小鼠中对抗 PD-L1 治疗的敏感性增强^[30]。但是, 最近的研究表明, 拮抗 FXR 可能会促进 Lgr5⁺肠癌干细胞的增殖, FXR 的激活降低了肠癌的严重程度, 从而显著提高了生存率^[31]。因此, 二甲双胍通过调节肠道菌群影响癌症发生、发展的作用机制仍然需要深入探究。

3 二甲双胍相关的临床试验

目前, 在 Clinicaltrials.gov 上注册了 200 余项与二甲双胍抗肿瘤作用相关的临床试验。其中, 探索二甲双胍联合用药是目前临床试验的重点之一。Arrieta 等^[32]的二期临床试验表明, 在晚期肺腺癌患者的标准 EGFR-TKIs 治疗中加入二甲双胍可以显著改善 PFS。在一项关于非糖尿病非小细胞肺癌患者的研究中指出, 二甲双胍与卡铂、紫杉醇和贝伐单抗联合使用具有显著的临床益处^[33]。但是, 在一项类似的研究中, Parikh 等^[34]发现, 晚期非小细胞肺癌患者使用二甲双胍联合化疗的方案没有显著改善临床疗效。这可能是由于样本量较少, 且大多数入组患者存在非 LKB1 突变的 KRAS 突变有关。同时,

Nanni 等^[35]在关于 HER2 阴性转移性乳腺癌的临床试验中发现,二甲双胍联合化疗的一线治疗在 PFS 和 OS 方面未显示任何优势。不过将稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) ≥ 2.5 的胰岛素抵抗患者与 HOMA-IR <2.5 的胰岛素敏感患者进行比较时,观察到 PFS 有显著差异。除了关注二甲双胍的抗肿瘤作用,也有针对二甲双胍预防作用的研究,在一项随机安慰剂对照多中心试验中,对于接受单发或多发结直肠腺瘤息肉切除术的患者,低剂量的二甲双胍(250 mg/d)治疗 1 年可显著降低结直肠癌总风险^[36]。

综上所述,二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病的一线药物,在预防肿瘤发生,控制疾病进展方面都发挥着重要的作用。不仅可以通过激活 AMPK 抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞周期阻滞;还可以在调节免疫功能、肠道菌群等方面间接的对抗肿瘤起到积极作用。但是,仍然需要在调节免疫功能、肠道菌群组成变化、控制自噬以及二甲双胍联合用药等方面进行深入的探究。临床试验方面,应明确二甲双胍的最佳受益人群,为肿瘤患者的治疗受益以及预防肿瘤的发生提供更多的理论依据。

参考文献:

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome(PCOS):a guideline[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(3): 426
- [2] Armen Y, Alexander A S. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss[J]. *Curr Obes Rep*, 2019, 8(2): 156
- [3] Barzilai N, Crandall J P, Kritchevsky S B, et al. Metformin as a tool to target aging[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(6): 1060
- [4] Morales D R, Morris A D. Metformin in cancer treatment and prevention[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 17
- [5] Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1662
- [6] Moro M, Caiola E, Ganzinelli M, et al. Metformin enhances cis-platin-induced apoptosis and prevents resistance to cisplatin in co-mutated KRAS/LKB1 NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(11): 1692
- [7] Hsiuchen C, David C C. Mitochondrial dynamics in regulating the unique phenotypes of cancer and stem cells[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 39
- [8] Li Y, Xu S Q, Mihaylova M M, et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(4): 376
- [9] Yan W, Xu W B, Yan Z X, 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
- [10] Saladini S, Michele A, Barreca F, et al. Metformin impairs glutamine metabolism and autophagy in tumour cells[J]. *Cells*, 2019, 8(1): 49
- [11] Yudhani R D, Astuti I, Mustofa M, et al. Metformin modulates cyclin D1 and P53 expression to inhibit cell proliferation and to induce apoptosis in cervical cancer cell lines[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(6): 1667
- [12] Gwak H, Kim Y, An H, et al. Metformin induces degradation of cyclin D1 via AMPK/GSK3 β axis in ovarian cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(2): 349
- [13] Sin-Ting W, Hsiu J H, Jaw-Town L, et al. Simvastatin-induced cell cycle arrest through inhibition of STAT3/SKP2 axis and activation of AMPK to promote p27 and p21 accumulation in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2626
- [14] Zhou X J, Kuang Y C, Liang S M, et al. Metformin inhibits cell proliferation in SKM-1 cells via AMPK-mediated cell cycle arrest[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 141(4): 146
- [15] Liu Y, Ao X, Ding W, et al. Critical role of FOXO3a in carcinogenesis[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 104
- [16] Chou C C, Lee K H, Lai I L, et al. AMPK reverses the mesenchymal phenotype of cancer cells by targeting the Akt-MDM2-Foxo3a signaling axis[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(17): 4783
- [17] 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
- [18] Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, et al. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(6): 1809
- [19] Cha J H, Yang W H, Xia W Y, et al. Metformin promotes antitumor immunity via endoplasmic-reticulum-associated degradation of PD-L1[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(4): 606
- [20] Rufo N D, Agostinis P. The unfolded protein response in immunogenic cell death and cancer immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(9): 643
- [21] Cubillos-Ruiz J R, Glimcher L H. Tumorigenic and immunosuppressive effects of endoplasmic reticulum stress in cancer[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 692
- [22] Vavilis T, Delivanoglou N, Aggelidou E, et al. Oxygen-glucose deprivation (OGD) modulates the unfolded protein response (UPR) and inflicts autophagy in a PC12 hypoxia cell line model[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(5): 701
- [23] Amelia L P, Teo W S, Mearroll J A, et al. An emerging role for tubulin isotypes in modulating cancer biology and chemotherapy resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1434
- [24] Person F, Wilczak W, Hube-Magg C, et al. Prevalence of β III-tubulin(TUBB3) expression in human normal tissues and cancers[J]. *Tumor Biology*, 2017, 39(10): 101042831771216
- [25] Oliveras-Ferraro C V, Menendez J A. Genome-wide inhibitory impact of the AMPK activator metformin on [kinesins, tubulins, histones, auroras and polo-like kinases] M-phase cell cycle genes in human breast cancer cells[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(10): 1633
- [26] Menendez J A, Cuñí S, Oliveras-Ferraro C, et al. Metformin and the ATM DNA damage response(DDR): accelerating the onset of stress-induced senescence to boost protection against cancer[J]. *Aging*, 2019, 11(1): 101

- metastasis and resistance to EGFR inhibitors through TGF α [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(7):1805
- [17] Chu X, Xiang M, Feng L, et al. Prolyl hydroxylase 3 involvement in lung cancer progression under hypoxic conditions: association with hypoxia-inducible factor-1 α and pyruvate kinase M2[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(9):3941
- [18] Su C, Huang K, Sun L, et al. Overexpression of the HIF hydroxylase PHD3 is a favorable prognosticator for gastric cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4):2710
- [19] Cui L, Qu J, Dang S, et al. Prolyl hydroxylase 3 inhibited the tumorigenicity of gastric cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(9):736
- [20] Xia Y J, Jiang X T, Jiang S B, et al. PHD3 affects gastric cancer progression by negatively regulating HIF1 α [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):6882
- [21] Dvory-Sobol H, Sagiv E, Liberman E, et al. Suppression of gastric cancer cell growth by targeting the beta-catenin/T-cell factor pathway[J]. *Cancer*, 2007, 109(2):188
- [22] Radhakrishnan P, Ruh N, Harnoss J M, et al. Prolylhydroxylase 3 attenuates MCL -1-mediated ATP production to suppress the metastatic potential of colorectal cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8):2219
- [23] Xu Y, Gao Q, Xue Y, et al. Prolyl hydroxylase 3 stabilizes the p53 tumor suppressor by inhibiting the p53-MDM2 interaction in a hydroxylase-independent manner[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(25):9949
- [24] Su Y, Loos M, Giese N, et al. PHD3 regulates differentiation, tumour growth and angiogenesis in pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(10):1571
- [25] Tanaka T, Li T S, Urata Y, et al. Increased expression of PHD3 represses the HIF-1 signaling pathway and contributes to poor neovascularization in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(9):975
- [26] Tang L R, Wu J X, Cai S L, et al. Prolyl hydroxylase domain 3 influences the radiotherapy efficacy of pancreatic cancer cells by targeting hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *OncoTargets Ther*, 2018, 11:8507
- [27] Tanaka T, Kitamura H, Torigoe T, et al. Autoantibody against hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-3 is a potential serological marker for renal cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(5):789
- [28] Tanaka T, Torigoe T, Hirohashi Y, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-independent expression mechanism and novel function of HIF prolyl hydroxylase-3 in renal cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(3):503
- [29] Hogel H, Miikkulainen P, Bino L, et al. Hypoxia inducible prolyl hydroxylase PHD3 maintains carcinoma cell growth by decreasing the stability of p27[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1):143
- [30] Miikkulainen P, Hogel H, Seyednasrollah F, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-prolyl hydroxylase 3 (PHD3) maintains high HIF2A mRNA levels in clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(10):3760

(2020-03-12 收稿)

(上接第 579 页)

- 2011, 3(11):1063
- [27] Tien S D, Chang H H, Hauer M, et al. Metformin alters the duodenal microbiome and decreases the incidence of pancreatic ductal adenocarcinoma promoted by diet-induced obesity[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(6):G763
- [28] Cherney D I, Tony K L. A gut feeling for metformin[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(6):808
- [29] Cariello M, Ducheix S, Maqdasy S, et al. LXRs, SHP, and FXR in prostate cancer: enemies or menage a quatre with AR[J]. *Nucl Recept Signal*, 2018, 15:1550762918801070
- [30] You W J, Li L J, Sun D Q, et al. Farnesoid X receptor constructs an immunosuppressive microenvironment and sensitizes FXR^{high} PD-L1^{low} NSCLC to anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(6):990
- [31] Fu T, Coulter S, Yoshihara E, et al. FXR regulates intestinal cancer stem cell proliferation[J]. *Cell*, 2019, 176(5):1098
- [32] Arrieta O, Barron F, Padilla M S, et al. Effect of metformin plus tyrosine kinase inhibitors compared with tyrosine kinase inhibitors alone in patients with epidermal growth factor receptor-mutated lung adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(11):e192553
- [33] Kristen A M, Xian Z, Patrick M F, et al. A randomized phase II study of metformin plus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab in patients with chemotherapy-naïve advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2018, 23(7):859
- [34] Parikh A B, Peter K, Nicholas R, et al. Metformin as a repurposed therapy in advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): results of a phase II trial[J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(6):813
- [35] Nanni O, Amadori D, Rocca A, et al. Metformin plus chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. The MYME randomized, phase 2 clinical trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(2):433
- [36] Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4):475

(2020-04-24 收稿)