

综述

二甲双胍在前列腺癌治疗中的研究进展

罗恒丰^{1,2}, 杨旭凯¹, 陈雅洁^{1,2}, 袁亚成^{1,2},
邱小龙^{1,2}, 宁艺萍^{1,2}

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 泌尿外科, 甘肃 兰州, 730000;
2. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州, 730000)

摘要: 前列腺癌患者经过雄激素剥夺疗法(ADT)治疗,前列腺癌细胞适应低雄激素环境后,病情将不可避免地进展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。近年来研究发现单独或联合二甲双胍(MF)治疗有可能延缓中老年前列腺癌的发展。本文就MF对前列腺癌作用的研究进展予以简要综述。

关键词: 前列腺癌; 二甲双胍; 雄激素剥夺疗法; 低雄激素

中图分类号: R 737.25; R 697 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)20-142-07 **DOI:** 10.7619/jcmp.20231475

Research progress in metformin for treatment of prostate cancer

LUO Hengfeng^{1,2}, YANG Xukai¹, CHEN Yajie^{1,2}, YUAN Yacheng^{1,2},
QIU Xiaolong^{1,2}, NING Yiping^{1,2}

(1. Department of Urinary Surgery, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu, 730000; 2. the First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu, 730000)

Abstract: After treating by androgen deprivation therapy (ADT) in patients with prostate cancer, the prostate cancer cells gradually adapt to low androgen environments, and condition of disease will inevitably evolve to castration resistant prostate cancer (CRPC). In recent years, studies have found that single or combined treatment with metformin (MF) may delay the development of prostate cancer in the middle-aged and elderly patients. This paper aimed to take a brief review of the research progress on the effect of MF on prostate cancer.

Key words: prostate cancer; metformin; androgen deprivation therapy; low androgen

早期高危前列腺癌可通过手术切除结合雄激素剥夺疗法(ADT)^[1]和放射化学疗法取得良好的治疗效果^[2-3]。然而,大多数患者一经发现就已经是中晚期,经过ADT治疗,前列腺癌细胞适应低雄激素环境后^[4],病情将不可避免地进展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)^[5]。对于CRPC患者,有效的治疗方式有限,阿比特龙、多西他赛、恩杂鲁胺和阿帕鲁胺等药物治疗可以改善患者总生存率和生活质量^[6-7],但治疗费用高且效果有限。二甲双胍(MF)是一种被广泛用于治疗2型糖尿病的药物,近年来许多研究^[8-11]表明其可以

通过多种机制抑制肿瘤的增殖或者转移,单独或联合MF治疗有可能改善前列腺癌患者的发病率、病死率、生化复发率(BCR)、总生存期(OS)、无复发生存时间(RFS)和前列腺癌特异性生存期(CCS)或延缓肿瘤的进展。

1 MF抗前列腺癌的作用机制

MF的主要作用机制根据和胰岛素有无关联分为直接机制和间接机制。

1.1 直接机制

1.1.1 AMPK激活与PI3K/Akt/mTOR信号通路

抑制:长期接受 ADT 治疗的前列腺癌细胞会出现与 p16INK4a、p53/p21 或 p27kip 介导的衰老。衰老细胞中 PI3K/AKT 的持续激活和腺苷一磷酸活化蛋白激酶(AMPK)的抑制导致 mTORC1 激活,同时抗凋亡蛋白 XIAP 表达上升。这些衰老细胞虽然不会增殖,但其代谢活跃,能量需求、蛋白质合成和糖酵解增加,可以分泌促炎细胞因子和生长因子,有助于前列腺癌的进展, MF 进入电子转移链(ETC)的复合物 1 并阻断其活性,减少氧气消耗和 ATP 产生可激活 AMPK,抑制 mTOR 活性,同时抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, mTOR 活性的降低降低了 4E 结合蛋白(4E-BP)和核糖体蛋白 S6 激酶(S6K)因子的水平。这会减少蛋白质合成和增殖,导致体外衰老细胞数量的减少,并抑制患者来源的异种移植瘤模型中的肿瘤生长^[12]。

1.1.2 抑制雄激素受体:前列腺癌的发展和进展依赖于雄激素受体(AR)的功能。小异二聚体伴侣相互作用亮氨酸拉链蛋白(SMILE),已被鉴定为一种与单纯疱疹病毒相关宿主细胞因子 1(HCF-1)相互作用的蛋白质。MF 上调了 SMILE 的蛋白水平, SMILE 通过干扰 AR 共激活因子 SRC-1 的募集来抑制 AR 反式激活^[13]。MF 还可以通过下调 ARmRNA 的水平抑制 AR 信号通路从而抑制前列腺癌细胞活力并增强细胞凋亡^[14]。MF 可以通过影响多条与肿瘤生长和进展相关的信号通路来抑制雄激素受体阳性的去势抵抗前列腺癌的生长。MF 可以调节与代谢途径、剪接体、RNA 转运和内质网蛋白加工有关的基因表达,以及与 ErbB、胰岛素、mTOR、TGF- β 、MAPK 和 Wnt 信号通路相关的基因表达。部分 MF 调控的基因是 p53 或 AR 的直接转录靶标^[11]。

1.1.3 下调 COX-2、PGE2 和抑制炎症浸润:MF 作用于前列腺转基因腺癌小鼠、前列腺癌患者样本以及前列腺癌细胞模型中,可以通过下调肿瘤细胞中的 COX-2 和 PGE2 以及抑制炎症浸润来延缓其从低级别上皮内瘤到高级别上皮内瘤变、未分化到高分化、上皮内瘤变到腺癌的进展过程^[15]。

1.1.4 抑制睾丸核受体 4(TR4)介导的信号通路:TR4 可能在改变前列腺癌进展中发挥关键作用。TR4 的高表达可以通过 CCL2/CCR2 和 miR-473-3p/TGF β 2/p-Smad3 以及 QKI/circZEB1/miR-141-3p/ZEB1 信号传导来增加前列腺癌细胞的进展。二甲双胍可以通过激活 AMPK 磷酸化

TR4 来抑制 TR4 反式激活^[16]。

1.1.5 上调细胞中色素上皮衍生因子(PEDF)表达:PEDF 是一种抗肿瘤或抗转移因子,可通过 PPAR γ -核因子- κ B-IL8 途径限制前列腺癌细胞的增殖,并通过 PPAR β /p53 级联介导诱导凋亡。MF 可能通过上调前列腺癌 PEDF 表达来产生抗肿瘤作用^[17]。

1.1.6 降低 Rac1 活性:Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1(Rac1)属于 Rho GTP 酶家族,在控制细胞骨架组织和细胞运动中发挥核心作用, Rac1 在包括前列腺癌在内的癌症中过度表达,在侵袭性肿瘤中其表达显著增加^[18]。MF 可通过降低 Rac1 活性,诱导肌动蛋白细胞骨架重组,而显著抑制前列腺肿瘤细胞的迁移^[19]。

1.1.7 下调 c-MYC 基因:c-MYC 癌基因的扩增在早期前列腺上皮细胞转化和前列腺癌细胞生长中起关键作用。MF 通过下调 c-MYC 基因表达来限制前列腺癌的发生和转化。

1.1.8 下调胰岛素/胰岛素样生长因子受体(IGF-1R):IGF 系统在调节前列腺癌细胞的生长中起着关键作用, MF 通过降低雄激素受体(AR)阴性 PC-3 细胞中 IGF-1R 的表达来抑制 IGF-1/IGF-1R 信号传导,从而抑制细胞增殖^[20]。

1.1.9 阻滞细胞周期:MF 可以影响细胞周期关键蛋白 cyclin D1 和 pRb 表达和磷酸化,导致人类前列腺肿瘤细胞停滞于 G₀/G₁ 期,并且此抗增殖作用独立于 AMPK 途径^[21]。

1.1.10 抑制上皮-间充质转化(EMT):EMT 在癌症进展和转移中起着关键作用^[22], MF 可以通过上调 miR30a 和下调 SOX4 来抑制前列腺肿瘤细胞中 TGF β 诱导的 EMT,并显著减少细胞迁移和侵袭^[23]。

1.1.11 降低人抗原 R(HuR)的表达:HuR 在许多肿瘤中异常高表达, MF 可降低前列腺癌细胞 HuR 的表达从而降低 Akt/mTOR 的磷酸化程度,达到抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭能力的作用^[8]。

1.1.12 下调 M2 型丙酮酸激酶(PKM2):PKM2 可以促进肿瘤细胞的增殖和转移^[24]。白培德等^[9]研究发现 MF 通过下调 PKM2,从而抑制肿瘤细胞增殖、凋亡进而影响前列腺癌的浸润和转移。

1.2 间接机制

1.2.1 调节肿瘤微环境:肿瘤微环境对肿瘤的生长、侵袭和转移具有重要影响。MF 可以调节

肿瘤微环境中的多种细胞和因子,从而抑制肿瘤的发展。例如,YU T 等^[25]研究发现 MF 可以抑制肿瘤相关巨噬细胞的极化,减少肿瘤微环境中的炎性因子产生,从而抑制肿瘤的生长和侵袭。HAYASHI T 等^[10]研究表明 MF 可以通过调节局部免疫细胞(MDSCs)抑制高脂饲料诱导的前列腺肿瘤细胞生长。

1.2.2 降低胰岛素抵抗:癌症细胞中的胰岛素受体与高胰岛素水平相关,可增加有丝分裂效应、肿瘤生长和增殖。因此,胰岛素水平降低会阻止肿瘤细胞增殖。MF 通过激活 AMPK,减少胰岛素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的水平,可以间接抑制前列腺癌的发展^[26]。

1.2.3 抑制血管生成:血管生成是肿瘤生长和转移的重要条件。MF 可以下调血管内皮细胞中 TGF- β 诱导的 miR-21 表达,导致靶标 PTEN 和 SMAD7 的 mRNA 和蛋白表达上调,并抑制下游 PI3K/Akt、ERK1/2、SMAD2/3、GSK-3 β 等蛋白磷酸化通路,发挥抗血管生成作用^[27]。

2 MF 在前列腺癌中的临床意义

2.1 MF 对前列腺癌发病率的影响

LEE Y H A 等^[28]对 25 695 例 MF 使用者和 25 695 例磺酰脲使用者研究发现,与磺酰脲类药物使用者相比,MF 使用者在 T2DM 男性患者中前列腺癌发病率更低,年龄 < 65 岁的患者中,MF 对前列腺癌的保护作用更强,在发生前列腺癌的患者中,不管是否使用雄激素剥夺疗法,MF 使用者的全因死亡率都比磺酰脲类药物使用者低。KOO H Y 等^[29]研究包含了 388 760 例男性,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者使用 MF 可降低前列腺癌发病率。在糖尿病患者中,使用低累积剂量 MF 者的前列腺癌发病率没有差异,而使用高累积剂量可以降低发病率。NAIR-SHALIKER V 等^[30]一项包含 107 706 个人口数据基础的前瞻性研究发现与无 MF 药发放人群相比,MF 药物的发放可能与前列腺癌的发病率降低有关。KUO Y J 等^[31]研究了同时患有 2 型糖尿病和良性前列腺增生的男性患者前列腺癌发病率,对 2 906 例 MF 使用者和 2 906 例未使用 MF 者至少随访 5 年,发现与非 MF 队列相比,MF 队列的前列腺癌发病率显著降低,表明 MF 药物使用可能与患有良性前列腺增生和糖尿病的男性前列腺癌发病率降低有关。JO J K 等^[32]研究表明,MF 使用的累

积时间越长,前列腺癌的风险越低。当比较不同累积时间组的患者时,随着累积时间的增加,前列腺癌的发病率越来越低。

GOLDBERG H 等^[33]研究总共纳入前列腺活检阴性病史的所有 66 岁及以上糖尿病 2 332 例男性糖尿病患者,中位随访时间为 9.4 年。共有 2 036 例患者(87.3%)接受了 MF 治疗。与未使用 MF 的患者相比,MF 使用组的前列腺癌发病率降低。FREEDMAN L S 等^[34]对 145 617 例 21 ~ 89 岁的新发糖尿病男性进行了随访,研究发现过去 1 年的 MF 暴露与前列腺癌发病率呈正相关,而过去 2 ~ 7 年的暴露与发病率呈负相关。WANG Y B 等^[35]涵盖了 24 项相关研究的 Meta 分析研究包含 2 009 504 例 2 型糖尿病男性患者,发现 MF 治疗与 2 型糖尿病患者的前列腺癌发病率无关。但是在某些特定亚组的患者中,MF 的使用可能具有保护作用。

2.2 MF 对前列腺癌患者病死率、BCR、OS、RFS 和 CSS 的影响

LEE Y H A 等^[36]对包括 1 971 例接受 ADT 治疗的患有前列腺癌的糖尿病患者的研究显示,与不使用组 MF 相比,MF 组在随访期内前列腺癌相关死亡和全因死亡的风险显著降低,这种效应在早期前列腺癌患者中更为明显,表明 MF 加入激素剥夺治疗可降低糖尿病前列腺癌患者的死亡率。KHAN S 等^[37]研究包括了 4 572 例晚期前列腺癌(T4/M1/N1)的患者,发现 MF 使用与全因死亡率和前列腺癌特异性死亡率的降低相关。表明 MF 可能有助于预防晚期前列腺癌患者发展为致命性前列腺癌。HUYNH L M 等^[38]的研究包括 1 449 例根治性前列腺切除术或经过放射治疗后的局部前列腺癌的患者,发现使用 MF 的患者在 5 年时间点和总体上发生生化复发的可能性显著降低。在 Cox 回归中,MF 的使用与 BCR 相对风险降低 40% 独立相关。

ABOELNAGA E M 等^[39]的一项前瞻性的、两臂的研究,包括 95 例接受 ADT 治疗的 2 型糖尿病前列腺癌患者。患者根据是否使用 MF 分为 2 组,比较 2 组之间的人体测量学参数、糖尿病状况、肿瘤状况、生存率和 BF 状况。发现 MF 可能降低 ADT 治疗的一些不良代谢后果。此外,MF 可能增强 ADT 的抗肿瘤作用,并降低 BCR 的可能性。YAO X Y 等^[40]的一项 Meta 分析共纳入 27 个符合条件的研究,包括 123 212 例参与者。

在前列腺癌患者中,使用 MF 的患者在 BCR、CSS 和 OS 方面具有显著益处。此外,进一步的亚组分析显示,对于接受根治性放疗的患者,MF 的益处可能更显著。对前列腺癌预后具有积极影响。

TAUSSKY D 等^[41]的研究是一种回顾性队列研究。包括 2 441 例前列腺癌患者,在未经调整的无 BCR 生存率单变量分析中,与非 MF 使用者相比, MF 使用者的 BCR 降低了 50%。在多变量分析中,糖尿病患者的总生存期(OS)比非糖尿病患者差,但服用 MF 的糖尿病患者比不服用 MF 的糖尿病患者表现更好。HE K C 等^[42]的一项纳入 30 项队列研究的 Meta 分析表明, MF 治疗可改善前列腺癌患者的 OS、肿瘤特异性生存率(CSS)和 RFS。然而, MF 的使用并未降低前列腺癌的发病率。LINKEVICIUTE-ULINSKIENE D 等^[43]的研究是一项回顾性队列研究,包括 6 689 例前列腺癌患者,发现在有或无 T2DM 的前列腺癌患者中,未使用 MF 的 T2DM 患者 OS 较低。YANG J 等^[44]纳入 80 项队列研究的 Meta 分析发现,糖尿病患者中, MF 使用者也与更好的 OS 和 RFS 有关联。并且对结直肠癌和前列腺癌的 CSS 也有潜在的益处。ALGHANDOUR R 等^[45]的研究是一项 II 期随机对照试验。高危局部晚期或转移性激素敏感前列腺癌患者被随机分配到接受 MF 加标准治疗(包括 ADT 治疗、放射治疗等)或仅接受标准治疗的组别。共有 124 例患者参与随机分组,平均分配到 2 个治疗组中。比标准治疗组相比, MF 组的去势抵抗前列腺癌 RFS 显著改善。同时亚组分析显示, MF 改善了高危局部病变患者和低肿瘤容量转移病例患者的 RFS。2 个治疗组在 OS 和 PSA 反应方面没有显著差异,表明 MF 与雄激素剥夺治疗结合可改善局部晚期或转移性前列腺癌的预后,对低容量转移性前列腺癌患者可能更有效。同时一项临床随机对照试验^[46]包含 83 例前列腺癌患者,发现 MF 与放疗和 ADT 联合治疗不会增加 ≥ 2 级消化道或泌尿生殖道并发症发生率,且通常是安全且可耐受性的。

RICHARDS K A 等^[47]开展的是一项回顾性队列研究,由 87 344 例前列腺癌患者组成,分为无糖尿病组、不服用 MF 的糖尿病组以及服用 MF 的糖尿病组。研究发现与未服用 MF 的糖尿病患者相比, OS 在有糖尿病且使用 MF 的患者中有所提高。在与不使用 MF 的糖尿病患者相比,使用 MF 的糖尿病患者的 CSS 提高。参考组皆为无糖

尿病前列腺癌患者。MARK M 等^[48]研究是一项单臂第二阶段临床试验。纳入了 25 例在接受阿比特龙治疗过程中 PSA 恶化的转移性去势抵抗性前列腺癌患者,研究表明将 MF 添加至阿比特龙治疗对患者无明显临床益处。但该研究局限于样本量过少。

上述研究表明 MF 对前列腺癌患者的发病率、病死率、BCR、OS、RFS 和 CSS 有显著的改善,但一项横断面研究^[49]发现 MF 的作用与种族差异相关。另一项研究^[50]也指出种族差异导致 MF 对前列腺癌发病率的影响有差异。中国仍缺乏 MF 对前列腺癌影响方面的研究。

3 MF 与其他药物疗法的联合应用

JIMÉNEZ-VACAS J M 等^[51]发现 MF 联合他汀类药物可能通过不同的信号通路即 AMPK/mTOR、AR 和 CKIs 水平的调节产生协同抗前列腺肿瘤细胞增殖作用,尤其和辛伐他汀联合作用最明显,可显著改善关于前列腺癌侵袭性的临床参数。RAFFAELE M 等^[52]研究发现血红素加氧酶-1(HO-1)在正常细胞中有对抗氧化应激和炎症的作用。但在各种癌细胞中的高表达却产生了抗凋亡和促进细胞增殖的效果。MF 联合 HO-1 抑制剂治疗前列腺肿瘤细胞后,其活性氧水平显著增加。HO-1 抑制剂可能通过触发内质网应激相关的细胞凋亡与 MF 产生协同作用。TRAN L N K 等^[53]的研究探讨了 MF 和抗癫痫药物丙戊酸(VPA)联合治疗前列腺癌的疗效。与单独使用两种药物相比, MET 与 VPA 的联合治疗在小鼠异种移植模型中更有效地减缓了前列腺肿瘤的生长。

SUN S B 等^[54]研究发现, MF 与槲皮素的联合治疗在前列腺癌中表现出协同抗肿瘤效果,这主要是通过抑制 VEGF/Akt/PI3K 通路实现的。QIU J 等^[55]发现 MF 可以提高维生素 C 在抑制前列腺癌增殖方面的抗癌效果,维生素 C 通过产生 ROS 来抑制前列腺癌细胞的增殖,而 MF 通过降低氧气消耗率和 NADP⁺/NADPH 值来提高 ROS 含量,从而增强了维生素 C 的抗癌作用。实验结果还表明,维生素 C 通过 PI3K-AKT 通路抑制 p-AKT 信号,从而抑制 p-mTOR 表达,而 MF 通过激活 AMPK 信号通路抑制 p-mTOR 表达,与维生素 C 产生协同作用。LOPEZ D S 等^[56]研究发现,在 143 035 例男性患者中, MF 联合睾酮替代治疗

的使用与前列腺癌和结直肠癌的发病率呈负相关,但不与男性乳腺癌的发病率相关,两者可能存在协同作用,需要进一步研究。

KONG Y F 等^[57]的研究表明 MF 与 EZH2 抑制剂 GSK126 的联合应用对前列腺癌细胞生长产生协同抑制作用。机制研究发现, MF 可以通过上调 miR-26a-5p 来降低 EZH2 的表达,而这一过程受雄激素受体(AR)的拮抗。此外,研究还发现 AR 结合到 miR-26a-5p 的启动子并抑制其转录。尽管 MF 可以从 miR-26a-5p 启动子上移除 AR,但在雄激素非敏感性前列腺癌细胞中通常存在的 AR 与 EZH2 之间的相互作用会强烈阻碍这一过程。然而, GSK126 可以抑制这一过程,从而恢复 MF 在雄激素非敏感性前列腺癌细胞中的疗效。MF 与 GSK126 的联合应用可能是未来前列腺癌治疗的有效方法,尤其对 AR 阳性去势抵抗性前列腺癌具有较高疗效。ESLAMI S S 等^[58]的研究发现姜黄素和 MF 对 LNCaP 前列腺癌细胞系的联合作用,随着浓度的增加和处理时间的延长,用姜黄素、MF 及其组合处理的细胞活力显著降低,同时在 48 h 内联合用药显示出协同作用。

4 小 结

本文对 MF 在前列腺癌研究中的进展进行了全面梳理,发现 MF 具有多种直接或间接抗前列腺癌的机制。现有临床研究也已经初步证实了 MF 在前列腺癌治疗中的有效性。此外, MF 与其他药物的联合应用在前列腺癌治疗中展现出了协同作用,但缺乏临床研究验证。同时 MF 的使用能够逆转糖尿病和前列腺癌进程引起的心脏组织、睾丸组织、肾脏组织损伤以及大脑组织并提供显著的保护作用^[59-62]。未来研究应关注如何确定最佳的治疗剂量和疗程,探讨 MF 与其他药物的协同作用以及 MF 对前列腺癌患者其余器官的保护作用。针对不同分子亚型和临床表现的前列腺癌进行个体化治疗也是一个重要的研究方向。此外,需要进一步研究 MF 对前列腺癌转移和复发的影响,以更好地评估其在前列腺癌治疗中的应用价值。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA

Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] XIA C F, DONG X S, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584-590.
- [4] MORETTI T B C, REIS L O. The natural history of evidence on radical prostatectomy: what have 20 years of robots given us[J]. Eur Urol Focus, 2022, 8(6): 1859-1860.
- [5] MANSINHO A, MACEDO D, FERNANDES I, *et al.* Castration-resistant prostate cancer: mechanisms, targets and treatment[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1096: 117-133.
- [6] MARCHIONI M, MARANDINO L, AMPARORE D, *et al.* Factors influencing survival in metastatic castration-resistant prostate cancer therapy[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2022, 22(10): 1061-1079.
- [7] ROVIELLO G, CATALANO M, OTTANELLI C, *et al.* Castration-resistant prostate cancer with bone metastases: toward the best therapeutic choice[J]. Med Oncol, 2022, 39(10): 145.
- [8] 陈丹, 董婧颖, 耿瑞蔓, 等. 二甲双胍抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭及其机制[J]. 华西药理学杂志, 2022, 37(2): 159-162.
- [9] 白培德, 张文昭, 谢顺强, 等. 二甲双胍通过调节 PKM2 调控肿瘤细胞增殖与凋亡影响前列腺癌浸润和转移的机制研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(11): 846-852.
- [10] HAYASHI T, FUJITA K, MATSUSHITA M, *et al.* Metformin inhibits prostate cancer growth induced by a high-fat diet in Pten-deficient model mice[J]. Int J Urol, 2019, 26(2): 307-309.
- [11] OLOKPA E, MANDAPE S N, PRATAP S, *et al.* Metformin regulates multiple signaling pathways within castration-resistant human prostate cancer cells[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1025.
- [12] YANG B, DAMODARAN S, KHEMEES T A, *et al.* Synthetic lethal metabolic targeting of androgen-deprived prostate cancer cells with metformin[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(11): 2278-2287.
- [13] LEE S Y, SONG C H, XIE Y B, *et al.* SMILE upregulated by metformin inhibits the function of androgen receptor in prostate cancer cells[J]. Cancer Lett, 2014, 354(2): 390-397.
- [14] WANG Y, LIU G L, TONG D L, *et al.* Metformin represses androgen-dependent and androgen-independent prostate cancers by targeting androgen receptor[J]. Prostate, 2015, 75(11): 1187-1196.
- [15] LIU Q L, TONG D L, LIU G L, *et al.* Metformin inhibits prostate cancer progression by targeting tumor-associated inflammatory infiltration[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(22): 5622-5634.
- [16] CHEN D, CHOU F J, CHEN Y, *et al.* Targeting the radia-

- tion-induced TR4 nuclear receptor-mediated QKI/circZEB1/miR-141-3p/ZEB1 signaling increases prostate cancer radio-sensitivity[J]. *Cancer Lett*, 2020, 495: 100–111.
- [17] CHEN X W, LI C L, HE T T, *et al.* Metformin inhibits prostate cancer cell proliferation, migration, and tumor growth through upregulation of PEDF expression[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(5): 507–514.
- [18] ENGERS R, ZIEGLER S, MUELLER M, *et al.* Prognostic relevance of increased Rac GTPase expression in prostate carcinomas[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(2): 245–256.
- [19] DIRAT B, ADER I, GOLZIO M, *et al.* Inhibition of the GTPase Rac1 mediates the antimigratory effects of metformin in prostate cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(2): 586–596.
- [20] KATO H, SEKINE Y, FURUYA Y, *et al.* Metformin inhibits the proliferation of human prostate cancer PC-3 cells via the downregulation of insulin-like growth factor 1 receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(1): 115–121.
- [21] BEN SAHRA I, LAURENT K, LOUBAT A, *et al.* The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level[J]. *Oncogene*, 2008, 27(25): 3576–3586.
- [22] MANFIOLETTI G, FEDELE M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) 2021[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5848.
- [23] ZHANG J, SHEN C W, WANG L, *et al.* Metformin inhibits epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer cells: involvement of the tumor suppressor miR30a and its target gene SOX4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3): 746–752.
- [24] WANG J Z, ZHU W, HAN J, *et al.* The role of the HIF-1 α /ALYREF/PKM2 axis in glycolysis and tumorigenesis of bladder cancer[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(7): 560–575.
- [25] YU T, YANG G, HOU Y, *et al.* Cytoplasmic GPER translocation in cancer-associated fibroblasts mediates cAMP/PKA/CREB/glycolytic axis to confer tumor cells with multidrug resistance[J]. *Oncogene*, 2017, 36(15): 2131–2145.
- [26] HARDIE D C, ROSS F A, HAWLEY S A. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 251–262.
- [27] LUO M, TAN X Y, MU L, *et al.* MiRNA-21 mediates the antiangiogenic activity of metformin through targeting PTEN and SMAD7 expression and PI3K/AKT pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43427.
- [28] LEE Y H A, ZHOU J D, HUI J M H, *et al.* Risk of new-onset prostate cancer for metformin versus sulfonylurea use in type 2 diabetes mellitus: a propensity score-matched study[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(6): 674–682, e15.
- [29] KOO H Y, JEONG S M, CHO M H, *et al.* Population-wide impacts of aspirin, statins, and metformin use on prostate cancer incidence and mortality[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16171.
- [30] NAIR-SHALLIKER V, BANG A, EGGER S, *et al.* Family history, obesity, urological factors and diabetic medications and their associations with risk of prostate cancer diagnosis in a large prospective study[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(4): 735–746.
- [31] KUO Y J, SUNG F C, HSIEH P F, *et al.* Metformin reduces prostate cancer risk among men with benign prostatic hyperplasia: a nationwide population-based cohort study[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 2514–2523.
- [32] JO J K, SONG H K, HEO Y, *et al.* Risk analysis of metformin use in prostate cancer: a national population-based study[J]. *Aging Male*, 2023, 26(1): 2156497.
- [33] GOLDBERG H, MOHSIN F K, BERLIN A, *et al.* The suggested chemopreventive association of metformin with prostate cancer in diabetic patients[J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(3): 191. e17–191. 191, e24.
- [34] FREEDMAN L S, AGAY N, FARMER R, *et al.* Metformin treatment among men with diabetes and the risk of prostate cancer: a population-based historical cohort study[J]. *Am J Epidemiol*, 2022, 191(4): 626–635.
- [35] WANG Y B, LIU X X, YAN P F, *et al.* Effect of metformin on the risk of prostate cancer in patients with type 2 diabetes by considering different confounding factors: a meta-analysis of observational studies[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2020, 29(1): 42–52.
- [36] LEE Y H A, HUI J M H, CHAN J S K, *et al.* Metformin use and mortality in Asian, diabetic patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based study[J]. *Prostate*, 2023, 83(1): 119–127.
- [37] KHAN S, CHANG S H, HICKS V, *et al.* Improved survival with post-diagnostic metformin and statin use in a racially diverse cohort of US Veterans with advanced prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, 25(4): 707–712.
- [38] HUYNH L M, KEIT E, HUANG E, *et al.* Protective effects of metformin against biochemical failure following radical prostatectomy or radiation therapy in localized prostate cancer[J]. *Urology*, 2021, 155: 172–178.
- [39] ABOELNAGA E M, ABOELNAGA M M, ELKALLA H M. Metformin addition to androgen deprivation therapy effect on cancer prostate patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15(5): 102251.
- [40] YAO X Y, LIU H R, XU H. The impact of metformin use with survival outcomes in urologic cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5311828.
- [41] TAUSSKY D, PREISSER F, KARAKIEWICZ P I, *et al.* Impact of diabetes and metformin use on prostate cancer outcome of patients treated with radiation therapy: results from a large institutional database[J]. *Can J Urol*, 2018, 25(5): 9509–9515.
- [42] HE K C, HU H T, YE S L, *et al.* The effect of metformin therapy on incidence and prognosis in prostate cancer: a sys-

- tematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2218.
- [43] 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.
- [44] YANG J, YANG H, CAO L, *et al*. Prognostic value of metformin in cancers: an updated meta-analysis based on 80 cohort studies[J]. *Medicine*, 2022, 101(49): e31799.
- [45] ALGHANDOUR R, EBRAHIM M A, ELSHAL A M, *et al*. Repurposing metformin as anticancer drug: Randomized controlled trial in advanced prostate cancer (MANSMED) [J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(12): 831. e1–831. e10.
- [46] KIM J O, MCDONALD M O, ONG A, *et al*. Gastrointestinal and genitourinary toxicity profiles of metformin versus placebo in men with prostate cancer receiving prostate radiotherapy: interim toxicity results of a double-blinded, multicenter, phase II randomized controlled trial [J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 212.
- [47] RICHARDS K A, LIOU J I, CRYNS V L, *et al*. Metformin use is associated with improved survival for patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy[J]. *J Urol*, 2018, 200(6): 1256–1263.
- [48] MARK M, KLINGBIEL D, MEY U, *et al*. Impact of addition of metformin to abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with disease progressing while receiving abiraterone treatment (MetAb-pro): phase 2 pilot study[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2019, 17(2): e323–e328.
- [49] KHAN S, CAI J W, NIELSEN M E, *et al*. The association of metformin use with prostate cancer aggressiveness among Black Americans and White Americans in a population-based study[J]. *Cancer Causes Control*, 2018, 29(11): 1143–1150.
- [50] WANG C P, LEHMAN D M, LAM Y F, *et al*. Metformin for reducing racial/ethnic difference in prostate cancer incidence for men with type II diabetes[J]. *Cancer Prev Res*, 2016, 9(10): 779–787.
- [51] JIMÉNEZ-VACAS J M, HERRERO-AGUAYO V, MONTERO-HIDALGO A J, *et al*. Clinical, cellular, and molecular evidence of the additive antitumor effects of biguanides and statins in prostate cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(2): e696–e710.
- [52] RAFFAELE M, PITTALÁV, ZINGALES V, *et al*. Heme oxygenase-1 inhibition sensitizes human prostate cancer cells towards glucose deprivation and metformin-mediated cell death[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2593.
- [53] TRAN L N K, KICHENADASSE G, MOREL K L, *et al*. The combination of metformin and valproic acid has a greater antitumoral effect on prostate cancer growth in vivo than either drug alone[J]. *In Vivo*, 2019, 33(1): 99–108.
- [54] SUN S B, GONG F E, LIU P, *et al*. Metformin combined with quercetin synergistically repressed prostate cancer cells via inhibition of VEGF/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Gene*, 2018, 664: 50–57.
- [55] QIU J, YANG T H, LONG Y L, *et al*. Mitochondrial respiration inhibitor enhances the anti-tumor effect of high-dose ascorbic acid in castration-resistant prostate cancer[J]. *J Mol Med*, 2023, 101(1/2): 125–138.
- [56] LOPEZ D S, MALAGARIS I, POLYCHRONOPOULOU E, *et al*. Metformin and testosterone replacement therapy inversely associated with hormone-associated cancers (prostate, colorectal and male breast cancers) among older White and Black men[J]. *Clin Endocrinol*, 2022, 97(6): 792–803.
- [57] KONG Y F, ZHANG Y Q, MAO F Y, *et al*. Inhibition of EZH2 enhances the antitumor efficacy of metformin in prostate cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(12): 2490–2501.
- [58] ESLAMI S S, JAFARI D, MONTAZERI H, *et al*. Combination of curcumin and metformin inhibits cell growth and induces apoptosis without affecting the cell cycle in LNCaP prostate cancer cell line[J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(6): 1026–1039.
- [59] KOROGLU AYDIN P, KARABULUT-BULAN O, BUGAN I, *et al*. The protective effect of metformin against testicular damage in diabetes and prostate cancer model[J]. *Cell Biochem Funct*, 2022, 40(1): 60–70.
- [60] KOROGLU-AYDIN P, BAYRAK B B, BUGAN I, *et al*. Histological and biochemical investigation of the renoprotective effects of metformin in diabetic and prostate cancer model[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2021, 31(7): 489–500.
- [61] BAYRAK B B, KOROGLU P, KARABULUT BULAN O, *et al*. Metformin protects against diabetes-induced heart injury and dunning prostate cancer model[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(2): 297–309.
- [62] OZEL A B, DAGSUYU E, AYDIN P K, *et al*. Brain boron level, DNA content, and myeloperoxidase activity of metformin-treated rats in diabetes and prostate cancer model[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(3): 1164–1170.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋)