

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.04.027

二甲双胍与胰腺癌患者总生存期获益相关性 Meta 分析*

王海明¹, 马良², 果茵茵³, 党翔吉³, 宋霞^{3Δ}

(1. 兰州大学第二医院西固医院·甘肃省兰州市西固区人民医院, 甘肃 兰州 730060; 2. 青海油田医院, 甘肃 敦煌 736202; 3. 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030)

摘要:目的 探讨二甲双胍与胰腺癌患者总生存期(OS)获益的相关性。方法 计算机检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library 数据库自建库至2021年7月31日公开发表的关于二甲双胍对胰腺癌患者 OS 影响的队列研究, 提取相关数据, 计算风险比(HR)和 95% 置信区间(95%CI), 并评估相关性。结果 共纳入 20 篇文献, 包括 45 238 例患者。观察组患者的 OS 显著长于对照组[HR = 0.87, 95%CI(0.80, 0.95), P = 0.002]。亚组分析结果显示, 亚洲国家[HR = 0.72, 95%CI(0.64, 0.82), P = 0.000], 基于医院环境[HR = 0.72, 95%CI(0.59, 0.88), P = 0.001], 合并糖尿病[HR = 0.86, 95%CI(0.76, 0.97), P = 0.016], I - II 期癌症[HR = 0.76, 95%CI(0.67, 0.86), P = 0.000]和 I - IV 期癌症[HR = 0.87, 95%CI(0.79, 0.96), P = 0.006]及有时间偏倚[HR = 0.77, 95%CI(0.66, 0.90), P = 0.001]与观察组患者 OS 的延长显著相关。结论 国家、医院环境、合并糖尿病、癌症分期对使用二甲双胍的胰腺癌患者的 OS 有一定影响, 但因糖尿病、癌症分期、二甲双胍使用起始时间、其他降糖药物等因素引起的异质性, 二甲双胍对胰腺癌患者 OS 获益的确切影响尚未明确, 需进一步研究。

关键词:二甲双胍; 胰腺癌; 总生存期; Meta 分析

中图分类号: R969.4; R977.1*5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)04-0108-06

Correlation Between Metformin and Overall Survival Benefit in Patients with Pancreatic Cancer: A Meta - Analysis

WANG Haiming¹, MA Liang², GUO Yinyin³, DANG Xiangji³, SONG Xia³

(1. Xigu Hospital of Lanzhou University Second Hospital · Lanzhou Xigu District People's Hospital, Lanzhou, Gansu, China 730060; 2. Qinghai Oilfield Hospital, Dunhuang, Gansu, China 736202; 3. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu, China 730030)

Abstract: Objective To investigate the correlation between metformin and overall survival(OS) benefit in patients with pancreatic

*基金项目: 甘肃省科技计划项目[20JR10RA756]。

第一作者: 王海明, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)610348433@qq.com。

Δ通信作者: 宋霞, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学与循证药学, (电子信箱)ery_songx@lzu.edu.cn。

- [5] 徐 鹏, 黄正桥. 大承气汤联合血必净治疗早期重症胰腺炎的临床疗效观察及其对 TNF- α 、IL-6、IL-8 的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(2): 232-235.
- [6] 查 岭, 谷玉行, 赵 明. 乌司他丁联合血必净治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2018, 47(8): 1124-1125.
- [7] 彭德明. 血必净联合乌司他丁治疗烧伤脓毒症临床疗效的系统评价[J]. 天津中医药, 2019, 36(3): 258-263.
- [8] DELLINGER RP, LEVY MM, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [9] 夏炳杰, 强占荣, 李桂鲜, 等. NLRP3 炎性小体在急性胰腺炎中的表达及临床意义[J]. 现代免疫学, 2019, 39(6): 460-464.
- [10] FAN EKY, FAN J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 50.
- [11] 邓欣雨, 赵 燕, 罗成玲, 等. 脓毒症急性肺损伤患者外周血 Th22 和 Th17 细胞水平变化及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4): 498-502.
- [12] 穆 清, 杨丹丹, 杨 盛, 等. shRNA 干扰 Nod 样受体蛋白在新生大鼠脑缺血再灌注模型中的作用及机制[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(5): 562-568.
- [13] 刘 丽, 曹海龙, 董文道, 等. NLRP3 炎性小体与结肠炎及其相关肠癌发生的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(2): 129-134.
- [14] GUO H, LIU H, JIAN Z, et al. Nickel induces inflammatory activation via NF- κ B, MAPKs, IRF3 and NLRP3 inflammatory signaling pathways in macrophages[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(23): 11659-11672.
- [15] CHEN X, LIU G, YUAN Y, et al. NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory bowel disease via NF- κ B signaling[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 906.
- [16] 孙桂芹, 贾 丽, 李爱军, 等. 血必净联合血液滤过治疗脓毒症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(22): 2446-2450.
- [17] 李桂仙, 程连房, 张 尧. 血必净注射液联合常规西药治疗重症肺炎的临床疗效[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(3): 342-344.
- [18] 刘 涵, 陈翔宇, 黄 崧, 等. 乌司他丁对严重多发伤患者早期炎症及 T 淋巴细胞免疫反应的影响及其临床价值[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(17): 1666-1671.
- [19] 李 浩, 齐爱伟. 乌司他丁与血必净对脓毒性休克患者心肌损伤标志物及炎症因子的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 729-731.

(收稿日期: 2021-05-08; 修回日期: 2021-09-13)

cancer. **Methods** Publically published cohort studies on the effect of metformin on the survival rate of pancreatic cancer in database such as PubMed, Embase and the Cochrane Library were searched from the inception to July 31, 2021, and the relevant data were extracted. The hazard ratios (*HR*) and 95% confidence intervals (95%*CI*) were calculated to assess the correlation.

Results A total of 20 studies including 45 238 patients were included. Meta - analysis showed that the OS in the observation group was significantly longer than that in the control group [$HR = 0.87, 95\%CI(0.80, 0.95), P = 0.002$]. Subgroup analysis showed that Asian countries [$HR = 0.72, 95\%CI(0.64, 0.82), P = 0.000$], hospital - based environment [$HR = 0.72, 95\%CI(0.59, 0.88), P = 0.001$], combination with diabetes mellitus [$HR = 0.86, 95\%CI(0.76, 0.97), P = 0.016$], stage I - II cancer [$HR = 0.76, 95\%CI(0.67, 0.86), P = 0.000$], stage I - IV cancer [$HR = 0.87, 95\%CI(0.79, 0.96), P = 0.006$] and time bias [$HR = 0.77, 95\%CI(0.66, 0.90), P = 0.001$] were significantly correlated with the prolongation of OS in the observation group. **Conclusion** The patients' nationality, hospital environment, diabetes mellitus and cancer staging are related to OS of patients with pancreatic cancer treated with metformin. However, the exact effect of metformin on the OS of patients with pancreatic cancer remains dubious because of the heterogeneity caused by many variables such as diabetes mellitus, cancer stage, initial time of metformin use and other antidiabetic agents, so the further research is required.

Key words: metformin; pancreatic cancer; overall survival; Meta - analysis

据2019年全国癌症统计显示,胰腺癌位居我国恶性肿瘤发病率第10位、死亡率第6位,且男性发病率高于女性。由于高度侵袭性及抗药性,胰腺癌预后较差,5年生存率仅4%^[1]。已有研究证实,胰腺癌的预后与2型糖尿病密切相关^[2-3]。二甲双胍是2型糖尿病的一线治疗药物,其潜在抗癌活性也得到越来越多的研究。二甲双胍可诱导AMPK依赖和非依赖的基因/途径,从而抑制癌细胞的生长、迁移,并诱导其凋亡^[4-5];可通过调节PI3K/Akt/mTOR信号通路,提高胰腺癌细胞对化疗药物的敏感性^[6];还可抑制线粒体中电子传递链的复合物I,引起癌细胞的生物能量应激,使癌细胞依赖糖酵解产生三磷酸腺苷(ATP)^[7]。基于体外实验结果,多项临床试验也已证实二甲双胍对癌症的治疗有益^[8-10]。本研究在综合现有证据、亚组变量的基础上,系统评估二甲双胍对胰腺癌患者总生存期(OS)的影响,为胰腺癌的临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索PubMed, Embase, The Cochrane Library数据库,检索时限为各数据库自建库起至2021年7月31日。采用主题词与自由词结合的检索方式,英文检索词为“Metformin”“Pancreatic Neoplasms”“Gastrinoma”“Glucagonoma”“Somatostatinoma”“Vipoma”“Pancreatic Intraductal Neoplasm”,并对参考文献进行人工检索。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:队列研究;患者经组织病理学确诊为胰腺癌(除胰腺神经内分泌癌),可合并或不合并糖尿病,不区分国籍、种族及年龄;对照组患者未给予二甲双胍,或给予安慰剂、其他降糖药物治疗,观察组患者给予二甲双胍;结局指标包括OS、风险比(*HR*)及其95%置信区间(*CI*);文献语种仅限英语。

排除标准:会议摘要、荟萃分析、综述、评论等;研

究内容重复发表的,选择最新研究;无法获取结局指标。

1.3 文献筛选与资料提取

检索结果导入EndNoteX8文献管理软件自动去重,由2名研究员分别进行文献筛选及数据提取。如有异议,则由第3位研究员决定。提取数据使用预定信息提取表,提取内容包括作者信息、发表年份、研究类型、国家、背景、种族、疾病信息(癌症阶段、有无糖尿病)、样本量、有无时间偏倚、OS的*HR*及其95%*CI*、随访时间。

1.4 文献质量评价

由2名研究员采用新纽卡斯尔-渥太华规模(NOS)量表,分别从以下方面对纳入文献进行质量评价:1)研究人群选择,观察组的代表性计1分,对照组的选择方法计1分,暴露因素的确定方法计1分,确定研究起始时尚无观察的结局指标计1分;2)组间可比性,设计和统计分析时考虑观察组和对照组的可比性计2分;3)结果测量,研究对结果的评价充分计1分,结果发生后随访时间足够长计1分,观察组和对照组随访充分计1分。满分9分,低于6分为低质量文献。

1.5 统计学处理

采用Stata 12.0统计学软件分析。研究资料以*HR*和95% *CI*表示,各研究间如无统计学异质性($P < 50\%$, $P > 0.1$),则采用固定效应模型分析;反之则采用随机效应模型分析;采用敏感性分析检验合并效应值的稳健性,如存在高度异质性,则进行亚组分析;采用倒漏斗图及Egger线性回归评估发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献一般情况

共获得相关文献1 276篇,最终纳入20篇^[11-30]。筛选流程及结果见图1。共纳入患者45 238例,其中观察组14 660例,对照组30 578例。纳入研究的NOS评分 ≥ 6 分,均为高质量文献。纳入研究的基本特征和NOS评分见表1。

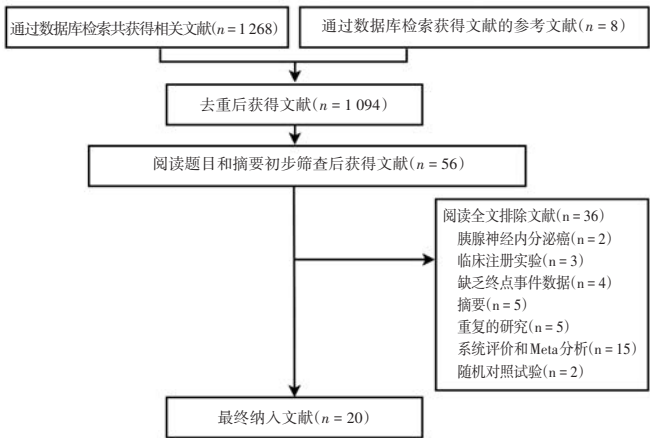


图1 文献筛选流程

Fig.1 Flow chart of literature screening

2.2 OS

20 篇文献^[11-30]均有报道。各研究间存在异质性($I^2 = 71.7\%$, $P = 0.000$),采用随机效应模型分析。结果表明,观察组患者的 OS 显著长于对照组 [$HR = 0.87$, $95\%CI(0.80, 0.95)$, $P = 0.002$]。详见图 2。

2.3 亚组分析结果

研究地域:7 篇文献^[11-12,16,18,20,26,28]均有报道,在亚洲国家中,观察组患者的 OS 显著长于对照组 [$HR = 0.72$, $95\%CI(0.64, 0.82)$, $P = 0.000$];13 篇文献^[13-15,17,19,21-23,24-25,27,29-30]报道,在西方国家中,未发现相同结果,且异质性较大。

研究背景:11 篇文献^[11-12,18-22,25-26,28,30]报道,基于医院的各研究中,观察组患者的 OS 显著长于对照组 [$HR = 0.72$, $95\%CI(0.59, 0.88)$, $P = 0.001$];9 篇文献^[13-17,23-24,27,29]报道,基于人群的研究中,观察组患者的 OS 与对照组无显著差异 [$HR = 0.94$, $95\%CI(0.87, 1.03)$, $P = 0.182$]。

是否合并糖尿病:14 篇文献^[12-13,16,18-21,24-30]报道,二甲双胍可显著延长胰腺癌合并糖尿病患者的 OS [$HR = 0.86$, $95\%CI(0.76, 0.97)$, $P = 0.016$]。

癌症分期:4 篇文献^[20,26-28]报道,胰腺癌处于Ⅲ-Ⅳ期观察组患者的 OS 与对照组无显著差异 [$HR = 0.98$, $95\%CI(0.67, 1.44)$, $P = 0.921$];15 篇文献^[11-19,21-25,30]报道,处于Ⅰ-Ⅱ期 [$HR = 0.76$, $95\%CI$

表1 纳入研究的基本特征及NOS评分

Tab.1 Basic characteristics and NOS scores of included studies

纳入研究	国家	背景	种族	肿瘤分型	肿瘤分期	糖尿病	病例数		时间 偏倚	HR(95%CI)	平均随访 时间(月)	NOS评 分(分)
							观察组	对照组				
YOO 2020 ^[11]	韩国	医院	亚裔	PDAC	I~IV	是/否	156	126	有	0.83(0.63,1.10)	-	7
TERASAKI 2020 ^[12]	日本	医院	亚裔	PDAC	I~IV	是	18	103	有	0.37(0.16,0.87)	42.2	8
TORIOLA 2020 ^[13]	美国	人群	白种人	PDAC	I~IV	是	2 792	1 019	无	1.05(0.92,1.14)	-	8
E 2017 ^[14]	美国	人群	白种人	PDAC	I~IV	是/否	3 395	9 177	无	1.01(0.94,1.09)	3.80	6
FROUWS 2017 ^[15]	荷兰	人群	白种人	PC	I~IV	是/否	77	830	有	0.86(0.66,1.12)	-	6
JANG 2017 ^[16]	韩国	人群	亚裔	PC	I~II	是	530	234	有	0.73(0.61,0.87)	-	7
BEG 2018 ^[17]	美国	人群	白种人	PC	I~IV	-	2 277	11 425	有	1.02(0.93,1.11)	-	6
LEE 2016 ^[18]	韩国	医院	亚裔	LAPC / MPC	I~IV	是	117	120	无	0.61(0.46,0.81)	10.3	8
CHAITEERAKIJ 2016 ^[19]	美国	医院	白种人	LAPC / MPC	I~IV	是	366	614	无	0.93(0.81,1.07)	9.26	8
CHOI 2016 ^[20]	韩国	医院	亚裔	APC	III~IV	是	56	127	有	0.69(0.49,0.98)	10.2	6
AMBE 2016 ^[21]	美国	医院	白种人	PC	I~II	是	19	25	有	0.54(0.16,1.86)	19	8
KOZAK 2016 ^[22]	美国	医院	白种人	PDAC	I~IV	是/否	18	153	有	0.42(0.30,0.94)	11.23	8
CERULLO 2016 ^[23]	美国	人群	白种人	PC	I~II	是/否	456	2 937	有	0.79(0.67,0.93)	16.5	7
AMIN 2016 ^[24]	美国	人群	白种人	PDAC	I~IV	是	1 098	818	无	0.88(0.81,0.96)	-	7
TOOMEY 2017 ^[25]	美国	医院	白种人	PC	I~IV	是	42	90	有	0.92(0.29,2.92)	-	6
CHEON 2014 ^[26]	韩国	医院	亚裔	APC	III~IV	是	28	37	有	1.83(0.84,3.97)	-	8
HWANG 2013 ^[27]	英国	人群	白种人	APC	III~IV	是	247	269	无	0.78(0.62,0.98)	-	7
NAKAI 2013 ^[28]	日本	医院	亚裔	LAPC / MPC	III~IV	是	8	116	有	1.11(0.89,1.38)	9.9	7
CURRIE 2012 ^[29]	英国	人群	白种人	PC	-	是	2 843	2 173	无	0.73(0.22,1.77)	-	7
SADEGHI 2012 ^[30]	美国	医院	白种人	APC	I~IV	是	117	185	有	0.64(0.48,0.86)	11.4	7

注:APC为晚期胰腺癌,PC为胰腺癌或胰腺腺癌,LAPC为局部晚期胰腺癌,MPC为转移性胰腺癌,PDAC为胰腺导管腺癌;-为未报告。

Note:APC is advanced pancreatic cancer,PC is pancreatic cancer or pancreatic adenocarcinoma,LAPC is locally advanced pancreatic cancer, MPC is metastatic pancreatic cancer,and PDAC is pancreatic ductal adenocarcinoma;- indicates that is not reported.

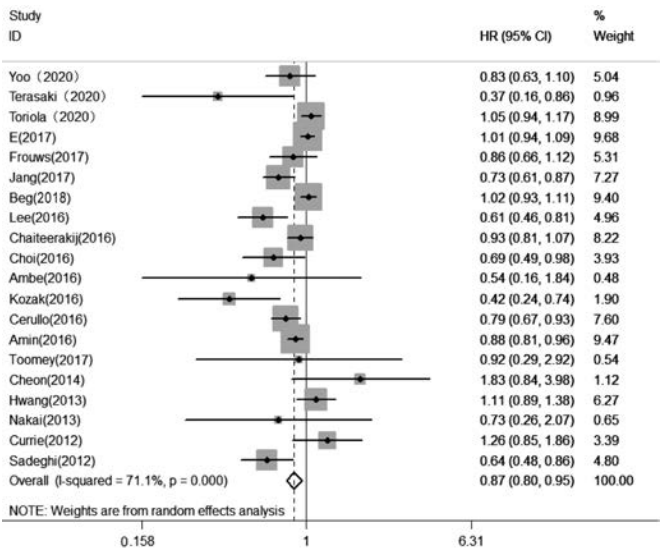


图2 二甲双胍与胰腺癌总生存期相关性的Meta分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta - analysis: Correlation between metformin and OS of patients with pancreatic cancer

(0.67, 0.86), $P = 0.000$], I - IV期的观察组患者的OS显著长于对照组[$HR = 0.87$, 95%CI(0.79, 0.96), $P = 0.006$]。

时间偏倚: 13篇文献^[11-12, 15-17, 20-23, 25-26, 28, 30]报道, 存在时间偏倚, 观察组患者的OS显著长于对照组[$HR = 0.77$, 95%CI(0.66, 0.90), $P = 0.001$]; 7篇文献^[13-14, 18-19, 24, 27, 29]报道, 排除时间偏倚后, 观察组患者的OS与对照组无显著差异[$HR = 0.96$, 95%CI(0.87, 1.06), $P = 0.399$]。亚组分析结果见表2。

表2 亚组分析结果

Tab. 2 Results of the subgroup analysis

亚组	纳入研究(篇)	HR(95%CI)	P值	异质性分析		效应模型
				I^2 (%)	P值	
研究地域	西方	0.93(0.85, 1.01)	0.078	67.1	0.000	随机
	亚洲	0.72(0.64, 0.82)	0.000	41.8	0.112	固定
研究背景	基于人群	0.94(0.87, 1.03)	0.182	72.5	0.000	随机
	基于医院	0.72(0.59, 0.88)	0.001	58.2	0.008	随机
糖尿病	是	0.86(0.76, 0.97)	0.016	69.9	0.000	随机
	混合型	0.83(0.68, 1.00)	0.050	76.1	0.002	随机
癌症分期	I - II期	0.76(0.67, 0.86)	0.000	0.0	0.701	固定
	III - IV期	0.98(0.67, 1.44)	0.921	62.2	0.047	随机
	I - IV期	0.87(0.79, 0.96)	0.006	73.9	0.000	随机
时间偏倚	有	0.77(0.66, 0.90)	0.001	68.3	0.000	随机
	无	0.96(0.87, 1.06)	0.399	72.9	0.001	随机

2.4 敏感性分析及发表偏倚

对OS的敏感性分析结果表明, 任意剔除1篇文献或2个大样本文献^[14, 17]时均未影响总体的HR和95%CI; 对15篇高质量(NOS评分 ≥ 7 分)队列研究^[11-13, 16, 18-19, 21-24, 26-30]的敏感性分析结果表明, 总

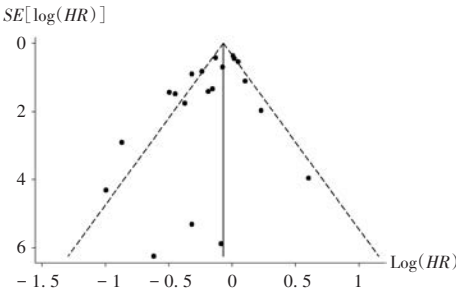


图3 OS相关性分析倒漏斗图

Fig. 3 OS related funnel plot

体效应量稳健、可靠。以评价OS的指标HR绘制倒漏斗图, 各研究在无效线两侧分布基本对称, 详见图3。Egger线性回归检验($P = 0.262$)表明未发现发表偏倚。

3 讨论

本研究中纳入了20项队列研究、45 238例来自单中心或多中心的胰腺癌患者, 在一定程度上减少了发表偏倚, 是目前有关二甲双胍与胰腺癌患者OS获益相关性最大样本量的Meta分析, 定量分析结果显示, 二甲双胍暴露可明显延长胰腺癌患者的OS。但在亚组分析中, 二甲双胍与OS获益相关性存在争议。

亚组分析结果显示, 二甲双胍的暴露与亚洲国家人群的OS获益明显相关, 但在西方国家人群中尚未发现此相关性, 可能与西方国家高糖高脂饮食习惯相关; 研究背景分析结果提示, 医疗机构收集的患者预后数据较优, 这可能与住院患者可获得更好的医疗照护、依从性更佳、数据完整度较高相关, 但此相关性需要更多数据证明。癌症分期对于可切除胰腺癌患者预后的确切影响尚不清楚, 但其他可切除肿瘤的临床试验数据表明癌症分期与预后有明显相关性^[31-32]。亚组分析结果提示, 二甲双胍与I - II期患者良好的OS明显相关, 与上述研究结论一致。此外, 针对包含有不同癌症分期(I - IV)的12项研究进行定量评估, 结果显示, 二甲双胍暴露可延长胰腺癌患者的OS。考虑到参与这12项研究的患者主要是不可切除或转移性癌症人群, 其中E等^[14]的研究包括12 572例患者, 占比40.67%, BEG等^[17]的研究包括13 702例患者, 占比61.90%, 且这2项研究均证明胰腺癌的生存率与二甲双胍的使用无关, 故推测癌症早期患者的试验数据可能对整体估计有积极影响。

癌症患者的生存期还会受原始研究中其他因素如糖尿病的影响, 已有研究证实胰腺癌与糖尿病之间有潜在相关性。糖尿病是胰腺癌发生的危险因素, 反之, 胰腺癌可导致外周胰岛素抵抗和胰岛细胞损伤。对14项胰腺癌合并糖尿病患者的研究结果表明, 使用二甲双胍可明显延长OS, 这一结果与一项比较二甲双胍

治疗组与非治疗组对糖尿病合并卵巢癌、乳腺癌和结肠癌患者生存期影响的研究结论一致^[33],且HWANG等^[27]的研究表明,糖尿病持续时间及糖尿病并发症并不是胰腺癌患者在二甲双胍暴露状态下获益与否的影响因素,无论干预组是新接触二甲双胍或既往接触过二甲双胍的受试者,单因素和多因素分析均得出相同结论,即二甲双胍暴露与晚期胰腺癌患者死亡率升高趋势相关。但晚期癌症本身就会导致预后不良,故糖尿病类型、病程及并发症等因素对胰腺癌患者生存期的确切影响尚需进一步研究。

如果未充分考虑二甲双胍暴露起始时间,Meta分析的结果可能存在时间偏倚所致的非预期性偏差,因此对时间偏倚进行了亚组分析。正如WEI等^[34]报道的,同样的7项研究被纳入无时间偏倚治疗组中,合并HR值显示二甲双胍应用与胰腺癌患者的生存结局间无相关性,与既往报道的2项随机对照试验的数据一致^[35-36]。相反,13项存在时间偏倚的研究显示,胰腺癌诊断后使用二甲双胍显示出有益的效果,此结果可能存在争议。为进一步验证,本研究中纳入癌症分期均在I-IV期的无时间偏倚的5项研究^[13-14,18-19,24],结果显示二甲双胍的使用并未延长胰腺癌患者的OS,这与之前的癌症分期分析结果相反。若将二甲双胍的暴露起始时间作为一个时间变量,采用带时变协变量Cox模型则可减少这种偏差^[37]。

Meta分析结果表明,二甲双胍暴露可延长胰腺癌患者的OS,但在亚组分析中,尤其是对存在时间偏倚的队列研究的分析中,这种效应有限,故二甲双胍作为辅助抗癌药物的应用仍需谨慎。

本研究也存在以下局限性:1)研究仅涵盖已发表的英文文献。2)参与荟萃分析的大多数患者为白种人,普遍性不足。3)二甲双胍暴露的条件,如二甲双胍的剂量强度及使用起始时间不一致。随机对照试验表明,血浆中二甲双胍浓度与胰腺癌患者的生存率呈正比^[36],这与CERULLO等^[23]的研究结果一致,但与E等^[14]的研究结果不同,后者提示二甲双胍的剂量强度应是预后变量。然而由于数据有限,并未对该因素进行敏感性分析。4)除二甲双胍外,其他抗糖尿病药物,如磺脲类药物^[37]、噻唑啉二酮^[38]和二肽基肽酶4抑制剂^[39]已被证明与抗癌有关。本研究中仅有3项报告调整了其他抗糖尿病药物的影响,这可能不利于得出二甲双胍对胰腺癌治疗有益的确切结论。

综上所述,由于糖尿病、癌症分期、二甲双胍初始使用时间和其他抗糖尿病药物等因素,二甲双胍对胰腺癌患者OS获益的影响仍存在争议。未来仍需高质量的前瞻性研究设计来提供更具说服力的证据。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] BIADGO B, ABEBE M. Type 2 diabetes mellitus and its association with the risk of pancreatic carcinogenesis: a review[J]. Korean J Gastroenterol, 2016, 67(4): 168-177.
- [3] RAGHAVAN SR, BALLEHANINNA UK, CHAMBERLAIN RS. The impact of perioperative blood glucose levels on pancreatic cancer prognosis and surgical outcomes: an evidence-based review[J]. Pancreas, 2013, 42(8): 1210-1217.
- [4] SAFE S, NARI V, KARKI K. Metformin-induced anticancer activities; recent insights[J]. Biological Chemistry, 2018, 399(4): 321-335.
- [5] DOWLING RJ, ZAKIKHANI M, FANTUS IG, et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2007, 67(22): 10804-10812.
- [6] ZHOU HY, YAO XM, CHEN XD, et al. Mechanism of metformin enhancing the sensitivity of human pancreatic cancer cells to gemcitabine by regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(23): 10283-10289.
- [7] ANDRZEJEWSKI S, SIEGEL PM, ST-PIERRE J. Metabolic Profiles Associated With Metformin Efficacy in Cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 372.
- [8] GEAGEA AG, RIZZO M, JURJUS A, et al. Correction: A novel therapeutic approach to colorectal cancer in diabetes: role of metformin and rapamycin[J]. Oncotarget, 2019, 10(60): 6538-6539.
- [9] AFZAL MZ, DRAGNEV K, SARWAR T, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients receiving concurrent metformin and immune checkpoint inhibitors[J]. Lung Cancer Manag, 2019, 8(2): LMT11.
- [10] YU H, ZHONG X, GAO P, et al. The Potential Effect of Metformin on Cancer: An Umbrella Review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 617.
- [11] YOO D, KIM N, HWANG DW, et al. Association between Metformin Use and Clinical Outcomes Following Pancreaticoduodenectomy in Patients with Type 2 Diabetes and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1953.
- [12] TERASAKI F, SUGIURA T, OKAMURA Y, et al. Oncological benefit of metformin in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and comorbid diabetes mellitus[J]. Langenbeck's Archives of Surgery, 2020, 405(3): 313-324.
- [13] TORIOLA AT, LUO S, THOMAS TS, et al. Metformin Use and Pancreatic Cancer Survival among Non-Hispanic White and African American US Veterans with Diabetes Mellitus[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020, 29(1): 169-175.
- [14] E JY, LU SE, LIN Y, et al. Differential and Joint Effects of

- Metformin and Statins on Overall Survival of Elderly Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Large Population – Based Study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(8): 1225 – 1232.
- [15] FROUWS MA, MULDER BGS, BASTIAANNET E, et al. No association between metformin use and survival in patients with pancreatic cancer: an observational cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(10): e6229.
- [16] JANG WI, KIM MS, KANG SH, et al. Association between metformin use and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus and localized resectable pancreatic cancer: a nationwide populationbased study in Korea[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 9587 – 9596.
- [17] BEG MS, GUPTA A, SHER D, et al. Impact of Concurrent Medication Use on Pancreatic Cancer Survival – SEER – Medicare Analysis[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(8): 766 – 771.
- [18] LEE SH, YOON SH, LEE HS, et al. Can metformin change the prognosis of pancreatic cancer? Retrospective study for pancreatic cancer patients with pre – existing diabetes mellitus type 2[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(4): 435 – 440.
- [19] CHAITEERAKIJ R, PETERSEN GM, BAMLET WR, et al. Metformin use and survival of patients with pancreatic cancer: a cautionary lesson[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(16): 1898 – 1904.
- [20] CHOI Y, KIM TY, OH DY, et al. The impact of diabetes mellitus and metformin treatment on survival of patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy[J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(1): 171 – 179.
- [21] AMBE CM, MAHIPAL A, FULP J, et al. Effect of metformin use on survival in resectable pancreatic cancer: a single – institution experience and review of the literature [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151632.
- [22] KOZAK MM, ANDERSON EM, VON EYBEN R, et al. Statin and metformin use prolongs survival in patients with resectable pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2016, 45(1): 64 – 70.
- [23] CERULLO M, GANI F, CHEN SY, et al. Metformin use is associated with improved survival in patients undergoing resection for pancreatic cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(9): 1572 – 1580.
- [24] AMIN S, MHANGO G, LIN J, et al. Metformin Improves Survival in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Pre – Existing Diabetes: A Propensity Score Analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(9): 1350 – 1357.
- [25] TOOMEY P, TETA A, PATEL K, et al. Sulfonyleureas (Not Metformin) Improve Survival for Patients with Diabetes and Resectable Pancreatic Adenocarcinoma [J]. *Int J Surg Oncol (NY)*, 2017, 2(3): e15.
- [26] CHEON YK, KOO JK, LEE YS, et al. Elevated hemoglobin A1c levels are associated with worse survival in advanced pancreatic cancer patients with diabetes [J]. *Gut Liver*, 2014, 8(2): 205 – 214.
- [27] HWANG AL, HAYNES K, HWANG WT, et al. Metformin and survival in pancreatic cancer: a retrospective cohort study[J]. *Pancreas*, 2013, 42(7): 1054 – 1059.
- [28] NAKAI Y, ISAYAMA H, SASAKI T, et al. Clinical outcomes of chemotherapy for diabetic and nondiabetic patients with pancreatic cancer: better prognosis with statin use in diabetic patients[J]. *Pancreas*, 2013, 42(2): 202 – 208.
- [29] CURRIE CJ, POOLE CD, JENKINS – JONES S, et al. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(2): 299 – 304.
- [30] SADEGHI N, ABBRUZZESE JL, YEUNG SC, et al. Metformin Use is Associated with Better Survival of Diabetic Patients with Pancreatic Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(10): 2905 – 2912.
- [31] GAO Y, CAI Y, YANG K, et al. Methodological and reporting quality in non – Cochrane systematic review updates could be improved: a comparative study [J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2020, 119: 36 – 46.
- [32] SPILLANE S, BENNETT K, SHARP L, et al. A cohort study of metformin exposure and survival in patients with stage I – III colorectal cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(8): 1364 – 1373.
- [33] ZHANG ZJ, LI S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta – analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(8): 707 – 710.
- [34] WEI M, LIU Y, BI Y, et al. Metformin and pancreatic cancer survival: Real effect or immortal time bias? [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(7): 1822 – 1828.
- [35] RENI M, DUGNANI E, CEREDA S. (Ir) relevance of metformin treatment in patients with metastatic pancreatic cancer: an open – label, randomized phase 2 trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(5): 1076 – 1085.
- [36] KORDES S, POLAK MN, ZWINDERMAN AH, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double – blind, randomised, placebo – controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 839 – 847.
- [37] DONG YW, SHI YQ, HE LW, et al. Effects of metformin on survival outcomes of pancreatic cancer: a meta – analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 55478 – 55488.
- [38] YE JH, QIAN MH, SHI LZ, et al. Association Between Metformin and Sulfonyleurea Monotherapies and Cancer Incidence: A Real – World Cohort Study in Shanghai, China [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(1): 245 – 258.
- [39] SENGOTTUVELAN S, VUPPU S. *In vitro* drug metabolism and pharmacokinetics of a novel thiazolidinedione derivative, a potential anticancer compound [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 179: 113000.

(收稿日期: 2021 – 06 – 25; 修回日期: 2021 – 09 – 07)