

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对肿瘤影响的研究进展

卜宪环

济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272000

摘要: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是近年来上市的一种新型降糖药物, 主要通过抑制表达于肾脏近曲小管处的 SGLT2 来阻止肾脏对葡萄糖的重吸收, 从而通过排出糖尿来降低血糖。除降糖作用外, SGLT2 抑制剂同时有心血管保护、抑制炎症和氧化应激、改善肾脏疾病预后等多种作用。研究发现 SGLT2 在多种类型的肿瘤中表达, 并可能参与癌细胞对葡萄糖的摄取和利用, 抑制这种转运蛋白可以抑制肿瘤的生长。SGLT2 被推测有可能成为特定癌症的一种新的肿瘤标志物, 而 SGLT2 抑制剂有望成为一种新的靶向调节葡萄糖摄取的抗肿瘤药物。因此对目前研究关注最多的 SGLT2 抑制剂对肝癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌、结直肠癌、肾细胞癌、膀胱癌的影响进行了综述。

关键词: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂; SGLT2; 肝癌; 乳腺癌; 膀胱癌

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)08-1756-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.042

Research progress on effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor

BU Xian-huan

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China

Abstract: Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor is a novel hypoglycemic drug marketed in recent years. It mainly inhibits the reabsorption of glucose by the kidney by inhibiting the expression of SGLT2 in the proximal convoluting tubule of the kidney, thus reducing blood glucose by excreting sugar and urine. Studies have shown that in addition to the hypoglycemic effect, such drugs as well as cardiovascular protection, inhibiting inflammation and oxidative stress, improving the prognosis of kidney disease and other effects, and the study found that SGLT2 expressed in various types of cancer, and may participate in the cancer cells to glucose uptake and utilization of inhibiting the transporters can inhibit tumor growth. Therefore, SGLT2 is speculated to be a new tumor marker for specific cancers, and SGLT2 inhibitors are expected to become new anti-tumor drugs targeting glucose uptake regulation. This article reviews the research on the effect of SGLT2 inhibitors on liver cancer, breast cancer, cervical cancer, lung cancer, colorectal cancer, renal cell cancer, and bladder cancer.

Key words: SGLT2 inhibitor; SGLT2; liver cancer; breast cancer; bladder cancer

目前, 癌症已经成为糖尿病患者死亡的主要原因^[1]。据流行病学调查, 糖尿病患者患多种癌症的风险增加, 特别是肝癌和结肠癌^[2]。因此迫切需要一种不仅能降低血糖水平, 还能降低癌症风险和进展的治疗药物。目前除二甲双胍有明确的肿瘤获益证据^[3-7], 其他类降糖药物如 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4 (DPP4) 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂等对肿瘤的利弊影响尚未达成共识。新型降糖药物钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂正成为肿瘤界的研究热点。SGLT2 抑制剂是以“格列净”命名的一类口服降糖药物,

其代表药物主要包括达格列净、恩格列净、卡格列净等。由于不依赖胰岛素的降糖机制, SGLT2 抑制剂与传统类降糖药物有很大不同。顾名思义, SGLT2 抑制剂的作用依赖 SGLT2 而发挥。SGLT2 被发现主要表达于肾脏, 负责约 90% 的肾脏对葡萄糖的重吸收^[8-9], 是维持血糖的重要来源。SGLT2 抑制剂通过直接阻断 SGLT2 的作用, 从而增加尿葡萄糖排泄来降低血糖, 这是目前唯一一类排糖的降糖药物。SGLT2 抑制剂上市即受到持续的高度关注, 当然不仅限于糖尿病领域, 心肾疾病领域也有意外的收获: 已有研究证实 SGLT2 抑制剂有着特殊的心血

收稿日期: 2021-03-15

作者简介: 卜宪环, 女, 心血管专业硕士。E-mail: 643573028@qq.com

管保护作用^[10-11]，对改善肾脏疾病预后^[12-13]也有显著的统计学意义。研究发现 SGLT2 在某些类型的肿瘤中表达，可能参与癌细胞对葡萄糖的摄取和利用，以促进癌细胞的生长和增殖^[14-15]。众所周知，葡萄糖是肿瘤细胞生长、转移和侵袭所必需的主要代谢底物^[16-17]，葡萄糖被认为主要通过葡萄糖转运体进入肿瘤细胞。研究发现，葡萄糖转运体在癌细胞中经常过表达^[18-19]，这也为使用葡萄糖转运蛋白抑制剂治疗癌症提供了理论依据。在哺乳类动物中，葡萄糖转运蛋白主要分为两大家族，一种是不依赖钠浓度梯度的 GLUT 家族^[20]，GLUT 在人体内分布广泛，维持机体的重要基本生理功能，这也使 GLUT 阻断剂应用于肿瘤治疗受到限制。另一种则是 SGLT 家族^[21]，包括 SGLT1~SGLT5，研究比较清楚的是 SGLT2 和 SGLT1。SGLT1 负责约 10% 的肾脏对葡萄糖的重吸收，因此，有研究认为抑制 SGLT1 也可能参与对肿瘤生长的抑制^[22]。因此本文对 SGLT2 抑制剂对肿瘤生长的影响进行了综述。

1 SGLT2 抑制剂对肝癌的影响

有关 SGLT2 抑制剂对肝癌的研究相对较多。Kaji 等^[23]选择卡格列净对 Huh7、HepG2 和 HLE 3 种人肝癌细胞株进行了研究，结果在 Huh7、HepG2 中发现了 SGLT2 的表达，而在 HLE 和正常人肝细胞中未检测到 SGLT2；并且在表达 SGLT2 的肝癌细胞中发现卡格列净可有效地抑制细胞对葡萄糖摄取和糖酵解代谢，降低细胞内 ATP 水平，抑制肿瘤细胞生长，减弱肿瘤血管生成活性，而这些作用在 HLE 中未能体现，充分说明卡格列净是以依赖 SGLT2 的方式干扰人肝癌细胞代谢。然而，这一结论被 Hung 等^[24]推翻了，他们在建立的肝癌细胞 Huh7 移植瘤模型中同样证明了卡格列净可以抑制肝癌细胞生长，但使用达格列净、恩格列净并未得到同样的结果，而它们对比卡格列净具有更特异性和更强的 SGLT2 抑制作用，因此，他们认为卡格列净对肝癌细胞的作用并不依赖于 SGLT2 的阻断，而可能通过抑制多个 GLUT 和阻断葡萄糖流入诱导的 β -catenin 信号通路有关。由于非酒精性脂肪性肝炎与肝癌发生发展的相关性，Shiba 等^[25]建立了非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型，在研究中，卡格列净组与对照组均出现了非酒精性脂肪性肝炎相关肝癌，但卡格列净组肝癌数量明显减少，并且瘤体的大小有减小的趋势，证明了卡格列净可能有减弱非酒精性脂肪性肝炎相关肝癌发展的作用。Jojima 等^[26]探

索了卡格列净对非酒精性脂肪性肝炎相关肝癌的影响，将研究分为安慰剂组、早期（5~9 周）卡格列净组和连续（5~16 周）卡格列净组，结果卡格列净治疗 8、16 周的小鼠组织学非酒精性脂肪性肝炎活动评分均低于安慰剂组，并且卡格列净连续组肝癌发生率明显低于安慰剂组，证明卡格列净可能有预防非酒精性脂肪性肝炎相关肝癌癌变的作用，类似的结论在 Obara 等^[27]的研究中也得到了验证。Nakano 等^[28]针对卡格列净对肝癌细胞生长的影响进行了代谢组学和绝对定量蛋白质组学的多组学分析，结果发现卡格列净可以改变肝癌细胞的线粒体氧化磷酸化代谢、脂肪酸代谢、嘌呤和嘧啶代谢，通过调节代谢重编程来抑制肝癌细胞的增殖。

2 SGLT2 抑制剂对乳腺癌的影响

Komatsu 等^[29]利用人乳腺癌 MCF-7 细胞模型研究了埃格列净的抗癌作用，并探索其机制。结果发现，SGLT2 在乳腺癌 MCF-7 细胞中表达，而在正常人乳腺细胞中不表达。埃格列净可呈剂量相关性地抑制乳腺癌细胞的生长和增殖，当敲除 SGLT2 可抵消埃格列净的作用。同时，他们对 SGLT2 与钠离子转运影响的研究发现，埃格列净可通过阻断 SGLT2 关闭钠吸收，诱导 MCF-7 细胞的膜超极化和线粒体膜不稳定性，这可能是导致乳腺癌细胞凋亡和坏死的重要原因。2020 年另一项研究在体外克隆试验和体内异种移植瘤模型中评估了达格列净和卡格列净对乳腺癌细胞的影响^[30]，结果发现，达格列净和卡格列净可明显抑制乳腺癌细胞增殖，抑制癌细胞对葡萄糖的摄取，且达格列净在研究中被证明可诱导癌细胞 G₁/G₀ 周期阻滞，促进细胞凋亡，而这些作用的机制似乎与 SGLT2 抑制剂参与调控 AMPK/mTOR 信号通路有关。与之前证实二甲双胍通过激活 AMPK 而抑制 mTOR 信号通路从而抑制乳腺癌细胞增殖的研究结论一致^[31]。

3 SGLT2 抑制剂对宫颈癌的影响

涉及 SGLT2 抑制剂对宫颈癌影响的研究一直缺乏，直到 2020 年 Xie 等^[32]建立的宫颈癌模型研究结果显示，恩格列净可抑制裸鼠肿瘤的生长，抑制宫颈癌细胞的增殖，并诱导其凋亡。同时恩格列净还可以显著抑制宫颈癌细胞的迁移能力，而这些作用机制可能与恩格列净激活 AMPK/FOXA1 信号通路进而下调 SHH 信号分子有关。SHH 在各种人类肿瘤组织中表达增加，下调 SHH 的表达可以抑制许多肿瘤细胞的增殖和侵袭^[33]。

4 SGLT2 抑制剂对肺癌的影响

非小细胞肺癌是全世界癌症相关死亡的主要原因之一, 尽管目前靶向和基于免疫的治疗取得了突出进展, 但其早期诊断和手术切除仍然是治疗的最佳时机。良性、恶性肺结节的鉴别诊断是临床医生始终面临的挑战, 由于需要行穿刺才能明确结节性质, 但这毕竟是有创操作, 因此, 迫切需要一种生物标志物来帮助诊断肺结节。Scafoglio 等^[34]在 2018 年报道了一种新的肺肿瘤标志物, 即 SGLT2。他们使用一种特殊的示踪剂 Me4FDG, 可依靠 PET/CT 检测 SGLT2 的活性。研究发现, SGLT2 在肺肿瘤发生早期表达, 并特异性在肺的恶性前病变和分化较好的肺腺癌中表达, 参与肺腺癌发展早期对钠依赖的葡萄糖的转运。最后, 在小鼠模型中, SGLT2 抑制剂的治疗被证实可以延缓肺腺癌的发生和增长。由此, 他们提出 SGLT2 作为肺前恶性肿瘤和早期肺腺癌利用的一种葡萄糖转运机制, 有望成为早期肺腺癌的诊断和治疗靶点。

5 SGLT2 抑制剂对结直肠癌的影响

过去研究表明, 肥胖及其相关的代谢异常如糖尿病、血脂异常与结直肠癌的风险增加有关^[35]。为研究新型抗糖尿病药物托格列净对结直肠癌前病变发展的影响, Kato 等^[36]建立了糖尿病和肥胖相关的结直肠癌模型, 研究发现, 托格列净可改善慢性炎症和高血糖状态, 从而有可能预防结直肠癌的发生。除此之外, Okada^[37]选择了达格列净对结肠癌细胞进行研究, 结果发现, 达格列净在表达 SGLT2 而不表达 UGT1A9 (降解达格列净的生物酶) 的结肠癌细胞中可诱导癌细胞黏附能力丧失, 导致癌细胞脱落, 这与他们之前报道的达格列净治疗培养的贴壁细胞可诱导细胞脱离^[38]的结论一致。

6 SGLT2 抑制剂对肾细胞癌的影响

SGLT2 基因表达谱显示在肾脏、结肠和肝脏中普遍分布^[39], 因此, 了解肾细胞癌与 SGLT2 存在的关系至关重要。Kuang 等^[40]利用 qRT-PCR 和 Western blotting 法检测了 SGLT2 在肾细胞癌中的表达, 并通过采用流式细胞术等技术以及建立异种移植模型探究了达格列净在体内外对肾细胞癌的作用, 结果发现, SGLT2 在肾癌细胞中的表达明显高于人正常肾细胞, 在不同肾癌细胞系中 SGLT2 的表达水平也有差异。不同浓度达格列净在体外可呈剂量相关性地抑制肾细胞的生长, 其中对肾癌细胞更敏感, 此外, 达格列净还可以抑制 SGLT2 的表达,

明显降低肾癌细胞对葡萄糖的摄取, 诱导肾癌细胞 G₁ 期阻滞和凋亡, 对肾细胞癌发挥明显细胞毒性, 而对正常人肾细胞具有低毒性的特点。这项研究结果为肾细胞癌的诊断和治疗带来了新的可能。

7 SGLT2 抑制剂对膀胱癌的影响

在早期的 III 期试验中, 达格列净在 2 型糖尿病患者中的试验报告显示乳腺癌和膀胱癌的发病率增加^[41]; 2017 年发表的对 SGLT2 抑制剂与 2 型糖尿病癌症风险的随机对照试验的荟萃分析显示, SGLT2 抑制剂与总体癌症风险增加没有显著相关, 对于特定的癌症类型, 使用 SGLT2 抑制剂可能会增加膀胱癌的风险, 特别是恩格列净^[42]。然而, 2019 年 Dicembrini 等^[43]对 SGLT2 抑制剂与癌症的随机对照试验再次进行了荟萃分析, 筛选了持续时间大于 1 年的试验, 并且较 2017 年纳入了 2 项尚未发表的大规模研究^[44-45], 结果显示, SGLT2 抑制剂对恶性肿瘤的总体风险没有增加, 卡格列净、恩格列净对膀胱癌发生率没有显著影响, 而达格列净显著降低了膀胱癌发生率。Billger 等^[46]建立了大鼠膀胱肿瘤模型, 发现达格列净在大鼠膀胱癌模型验证中并不能作为膀胱癌的启动子或进展子, 这在某种程度上支持了 Dicembrini 等^[43]的研究结论。

8 SGLT2 抑制剂联合治疗对肿瘤的影响

基于上述 SGLT2 抑制剂对肿瘤治疗的潜力, 也有学者对 SGLT2 抑制剂联合化疗对肿瘤的影响进行了研究。Angelopoulou 等^[47]开发了载有卡格列净的磁性纳米粒子, 在小鼠异种移植瘤模型中, 与未被纳米粒子包裹的卡格列净结合放疗相比, 载有卡格列净的纳米颗粒结合放疗 (在肿瘤部位存在外部磁场) 表现出更高的抗肿瘤活性。Zhong 等^[48]研究了卡格列净联合阿霉素对肿瘤的影响, 结果表明, 卡格列净可增强阿霉素对某些肝癌细胞系的细胞毒性, 促进肿瘤细胞对阿霉素的细胞内摄取, 并降低肿瘤细胞 p-糖蛋白水平。p-糖蛋白可与抗肿瘤药物结合, 并将药物泵出细胞外, 是介导肿瘤耐药的关键因素^[49]。因此, 此项研究的结果也为 SGLT2 抑制剂联合治疗改善肿瘤耐药提供了新的思路。

9 结语

SGLT2 抑制剂最近被认为是一种潜在的抗癌疗法, 由于不同 SGLT2 抑制剂在不用类型肿瘤甚至在同一类型不同肿瘤细胞株中的作用尚存在差异, 且 SGLT2 抑制剂对肿瘤作用的机制也存在较大异质性, 需要进一步的研究去阐明。另一方面, 由于

部分研究证实 SGLT2 抑制剂的抗肿瘤作用独立于其抗糖尿病性能,因此这一类药物呈现出的抗肿瘤效用可能不仅限于糖尿病患者。目前 SGLT2 抑制剂已经在降低心血管风险、改善心衰预后、治疗慢性肾脏病方面获得了较好效果,未来是否可在肿瘤领域再次获得新的适应症值得期待。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Seshasai S R K, Kaptoge S, Thompson A, *et al.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death [J] *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 829-841.
- [2] Kasuga M, Ueki K, Tajima N, *et al.* Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association Joint Committee on diabetes and cancer [J] *Cancer Sci*, 2013, 104(7): 965-976.
- [3] Chen H, Shieh J, Chang C, *et al.* Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose dependent manner: population-based and *in vitro* studies [J] *Gut*, 2013, 62(4): 606-615.
- [4] Zheng L, Yang W, Wu F, *et al.* Prognostic significance of AMPK activation and therapeutic effects of metformin in hepatocellular carcinoma [J] *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5372-5380.
- [5] Tsai H, Lai H, Chen Y, *et al.* Metformin promotes apoptosis in hepatocellular carcinoma through the CEBPD-induced autophagy pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13832-13845.
- [6] Zakikhani M, Bazile M, Hashemi S, *et al.* Alterations in cellular energy metabolism associated with the antiproliferative effects of the ATM inhibitor KU-55933 and with metformin [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49513.
- [7] Chang Y, Tsai H, Kung Y, *et al.* Dose-dependent relationship between metformin and colorectal cancer occurrence among patients with type 2 diabetes-A nationwide cohort study [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 535-541.
- [8] Sternlicht H K, Bakris G L. Reductions in albuminuria with SGLT2 inhibitors: a marker for improved renal outcomes in patients without diabetes? [J] *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(7): 553-555.
- [9] Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2079-2086.
- [10] McMurray J J V, Solomon S D, Inzucchi S E, *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.
- [11] Flores E, Santos-Gallego C G, Diaz-Mejía N, *et al.* Do the SGLT-2 inhibitors offer more than hypoglycemic activity? [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(2): 213-222.
- [12] Perkovic V, Jardine M J, Neal B, *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295-2306.
- [13] DeFronzo R A, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(1): 11-26.
- [14] Crunkhorn S. Cancer: Repurposing SGLT2 inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 18(1): 18.
- [15] Komatsu S, Nomiyama T, Numata T, *et al.* SGLT2 inhibitor ipragliflozin attenuates breast cancer cell proliferation [J]. *Endocr J*, 2020, 67(1): 99-106.
- [16] Chen M, Hsu L, Wang S, *et al.* ROS mediate xCT-dependent cell death in human breast cancer cells under glucose deprivation [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1598.
- [17] Chowdhury B, Porter E G, Stewart J C, *et al.* PBRM1 regulates the expression of genes involved in metabolism and cell adhesion in renal clear cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153718.
- [18] Goodwin J, Neugent M L, Lee S Y, *et al.* The distinct metabolic phenotype of lung squamous cell carcinoma defines selective vulnerability to glycolytic inhibition [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15503.
- [19] Adekola K, Rosen S T, Shanmugam M. Glucose transporters in cancer metabolism [J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(6): 650-654.
- [20] Tokarz V L, MacDonald P E, Klip A. The cell biology of systemic insulin function [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(7): 2273-2289.
- [21] Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2079-2086.
- [22] Lehmann A, Hornby P J. Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(11): G887-G898.
- [23] Kaji K, Nishimura N, Seki K, *et al.* Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(8): 1712-1722.
- [24] Hung M, Chen Y, Chen L, *et al.* Canagliflozin inhibits growth of hepatocellular carcinoma via blocking glucose-influx-induced beta-catenin activation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 420.
- [25] Shiba K, Tsuchiya K, Komiya C, *et al.* Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2362.
- [26] Jojima T, Wakamatsu S, Kase M, *et al.* The SGLT2 inhibitor canagliflozin prevents carcinogenesis in a mouse model of diabetes and non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocarcinogenesis: Association with SGLT2 expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5237.

- [27] Obara K, Shirakami Y, Maruta A, *et al.* Preventive effects of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor tofogliflozin on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic mice [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 58353-58363.
- [28] Nakano D, Kawaguchi T, Iwamoto H, *et al.* Effects of canagliflozin on growth and metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells: Multi-omics analysis of metabolomics and absolute quantification proteomics (iMPAQT) [J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0232283.
- [29] Komatsu S, Nomiya T, Numata T, *et al.* SGLT2 inhibitor ipragliflozin attenuates breast cancer cell proliferation [J]. *Endocr J*, 2020, 67(1): 99-106.
- [30] Zhou J, Zhu J, Yu S, *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition reduces glucose uptake to induce breast cancer cell growth arrest through AMPK/mTOR pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110821.
- [31] Zakikhani M, Bazile M, Hashemi S, *et al.* Alterations in cellular energy metabolism associated with the antiproliferative effects of the ATM inhibitor KU-55933 and with metformin [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49513.
- [32] Xie Z, Wang F, Lin L, *et al.* An SGLT2 inhibitor modulates SHH expression by activating AMPK to inhibit the migration and induce the apoptosis of cervical carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2020, 495: 200-210.
- [33] Bissey P, Mathot P, Guix C, *et al.* Blocking SHH/patched interaction triggers tumor growth inhibition through patched-induced apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 1970-1980.
- [34] Scafoglio C R, Villegas B, Abdelhady G, *et al.* Sodium-glucose transporter 2 is a diagnostic and therapeutic target for early-stage lung adenocarcinoma [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(467): eaat5933.
- [35] Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2208-2225.
- [36] Kato J, Shirakami Y, Ohnishi M, *et al.* Suppressive effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor tofogliflozin on colorectal tumorigenesis in diabetic and obese mice [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2797-2805.
- [37] Okada J, Yamada E, Saito T, *et al.* Dapagliflozin inhibits cell adhesion to collagen I and IV and increases ectodomain proteolytic cleavage of DDR1 by increasing ADAM10 activity [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 495.
- [38] Saito T, Okada S, Yamada E, *et al.* Effect of dapagliflozin on colon cancer cell [J]. *Endocr J*, 2015, 62(12): 1133-1137.
- [39] Chen J, Williams S, Ho S, *et al.* Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members [J]. *Diabetes Ther*, 2010, 1(2): 57-92.
- [40] Kuang H, Liao L, Chen H, *et al.* Therapeutic effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on renal cell carcinoma [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3737-3745.
- [41] Burki T K. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears [J]. *Lancet*, 2012, 379(9815): 507.
- [42] Tang H, Dai Q, Shi W, *et al.* SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised control trials [J]. *Diabetologia*, 2017, 60: 1862-1872.
- [43] Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(8): 1871-1877.
- [44] Neal B, Perkovic V, Matthews D R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21): 2099.
- [45] Wiviott S D, Raz I, Bonaca M P, *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [46] Billger M, Kirk J, Chang J, *et al.* A study in a rat initiation-promotion bladder tumour model demonstrated no promoter/progressor potential of dapagliflozin [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 103: 166-173.
- [47] Angelopoulou A, Kolokithas-Ntoukas A, Papaioannou L, *et al.* Canagliflozin-loaded magnetic nanoparticles as potential treatment of hypoxic tumors in combination with radiotherapy [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2018, 13(19): 2435-2454.
- [48] Zhong J, Sun P, Xu N, *et al.* Canagliflozin inhibits p-gp function and early autophagy and improves the sensitivity to the antitumor effect of doxorubicin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113856.
- [49] Zhao Y, Huan M, Liu M, *et al.* Doxorubicin and resveratrol co-delivery nanoparticle to overcome doxorubicin resistance [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35267.

[责任编辑 解学星]