

二甲双胍治疗糖尿病合并胰腺癌的研究进展

梅傲宇, 毛江浩, 马 莉, 马 娟, 李维熙*, 王 葳*

云南中医药大学 中药学院, 云南 昆明 650500

摘 要: 糖尿病与胰腺癌存在复杂的双向关系, 糖尿病患者患胰腺癌的风险升高, 胰腺癌也会加重糖尿病的病情。近年研究发现, 经典降糖药物二甲双胍不仅能改善糖代谢, 还在胰腺癌的治疗和预防中有潜在的抗肿瘤作用。其抗癌机制激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路、调控糖代谢重编程、降低炎症和氧化应激, 发挥抗癌作用。二甲双胍还能下调程序性死亡配体-1 (PD-L1) 表达改善免疫微环境, 增强化疗敏感性, 抑制肿瘤生长及转移。临床研究进一步支持二甲双胍能够降低糖尿病患者胰腺癌的发病率, 改善胰腺癌术后患者预后, 并与其他化疗药物存在协同效应。但二甲双胍的抗癌作用机制及最佳治疗方案仍需进一步研究。

关键词: 二甲双胍; 胰腺癌; 糖尿病; 腺苷酸活化蛋白激酶; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 程序性死亡配体-1

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)11-3409-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.032

Research progress of metformin in treatment of diabetes mellitus combined with pancreatic cancer

MEI Aoyu, MAO Jianghao, MA Li, MA Juan, LI Weixi, WANG Wei

College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

Abstract: There is a complex bidirectional relationship between diabetes and pancreatic cancer, with diabetic patients having a significantly higher risk of developing pancreatic cancer and the development of pancreatic cancer exacerbating diabetes. Metformin, a classic hypoglycemic drug, has been shown in recent years not only to improve glucose metabolism, but also to have potential anti-tumor effects in the treatment and prevention of pancreatic cancer. Studies have shown that metformin exerts anticancer effects by activating adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK), inhibiting the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, modulating the reprogramming of glucose metabolism, and reducing inflammation and oxidative stress. In addition, metformin improves the immune microenvironment by downregulating programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression, increases chemotherapy sensitivity, and inhibits tumor growth and metastasis. Clinical studies also support the ability of metformin to reduce the incidence of pancreatic cancer in diabetic patients, improve the prognosis of postoperative pancreatic cancer patients, and show synergistic effects with other chemotherapeutic agents. However, the mechanism of anticancer effects of metformin and the optimal therapeutic regimens still need to be further investigated.

Key words: metformin; pancreatic cancer; diabetes mellitus; AMPK; mTOR; PD-L1

据国际糖尿病联合会 (IDF) 统计, 全球糖尿病患者数量正快速增长, 预计到 2045 年将达到 7.83 亿^[1]。糖尿病不仅是一种代谢紊乱的疾病, 还与多种癌症的发病密切相关, 其中胰腺癌尤为突出。据世界卫生组织国际癌症研究机构的 GLOBOCAN

2022 数据显示, 胰腺癌是全球第 6 大癌症死亡原因, 2022 年全球估计有 51.1 万例新发胰腺癌病例, 而在我国有 11.87 万, 占全球的 23.22%, 在我国各项癌症中位列第 10 位^[2]。胰腺癌与糖尿病的关联主要涉及 2 型糖尿病 (T2DM) 和由胰腺疾病引起的

收稿日期: 2025-08-11

基金项目: 云南省兴滇英才计划青年人才专项; 云南省教育厅科学研究基金项目 (2023J0543)

作者简介: 梅傲宇 (1999—), 硕士研究生。E-mail: may6291229@163.com

*通信作者: 李维熙 (1982—), 女, 博士, 教授, 主要从事中药活性及物质基础研究。E-mail: liweixi1001@163.com

王 葳 (1981—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为中药活性物质基础。E-mail: 329999806@qq.com

3C 型糖尿病。研究表明,糖尿病患者罹患胰腺癌的风险显著升高,而胰腺癌的发病机制又可进一步恶化糖尿病状态^[3]。

二甲双胍是治疗 T2DM 的经典药物之一,因其明确的降糖效果和良好的安全性被广泛使用^[4]。近年来,研究发现二甲双胍在抗肿瘤中具有显著潜力,尤其是在胰腺癌领域。其可能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、降低胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的水平,随后激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 信号通路等机制,调节肿瘤代谢并抑制癌细胞增殖^[5]。

笔者在讨论糖尿病与胰腺癌之间的代谢和分子机制关系基础上,重点分析二甲双胍在治疗糖尿病合并胰腺癌中的作用和临床应用情况,为临床糖尿病合并胰腺癌患者的用药及二甲双胍新的适应证拓展提供参考。

1 糖尿病与胰腺癌的相关性

1.1 糖尿病是胰腺癌的危险因素

据统计,85%的胰腺癌患者存在糖尿病或葡萄糖耐受异常,这一比例显著高于其他癌症患者^[6]。研究发现,在被诊断出胰腺癌的几年前,患者糖尿病的发病风险显著升高,这表明糖尿病可能是胰腺癌的重要危险因素之一。糖尿病的致癌作用主要与高血糖和高胰岛素血症有关。长期的胰岛素抵抗导致胰岛素水平持续升高,而胰岛素通过激活 IGF-1 受体促进细胞增殖和存活,加速了肿瘤的发生和发展。肥胖是 T2DM 的重要风险因素,同时也是胰腺癌的重要促进因素。肥胖状态下,慢性低度炎症和代谢紊乱会促进胰腺癌的发生。研究表明,肥胖相关的高胰岛素水平不仅直接作用于胰腺腺泡细胞的胰岛素受体,还通过激活 IGF-1 受体,增强细胞的生长和存活能力^[7]。此外,高血糖状态下晚期糖基化终末产物 (AGEs) 及其受体 (RAGE) 的激活,进一步刺激炎症反应和肿瘤细胞的迁移与侵袭能力。

1.2 糖代谢对胰腺癌的影响

胰腺癌细胞通过代谢重编程获得快速增殖与强侵袭力,成为其恶性进展的核心。有氧糖酵解 (Warbur 效应) 是胰腺癌细胞代谢的重要特征,即使在有氧条件下,肿瘤细胞仍优先通过糖酵解提供能量^[8]。这一现象不仅满足了肿瘤细胞快速生长能量的需求,还通过糖酵解途径中的代谢中间产物为合成肿瘤生长所必需的生物大分子提供了原料^[9]。在胰腺癌的发展中主要调节的关键因子包括致癌

转录因子 C-Myc、缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 和 mTOR^[10]。

C-Myc 作为癌蛋白,在胰腺癌、肝细胞癌、乳腺癌等多种癌症中表达显著上升,通过上调葡萄糖转运蛋白 (GLUTs)、己糖激酶 2 (HK2)、磷酸甘油酸激酶 1 (PGK1)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、 α -烯醇化酶 (ENO1) 和乳酸脱氢酶 A (LDHA) 多种糖酵解酶的表达,直接促进糖酵解^[11]。在许多癌症中发现了有关序列相似性 84 家族成员 B (FAM84B) 蛋白的有关表达。在胰腺癌中,FAM84B 与 Wnt/ β 连环蛋白信号通路 (Wnt/ β -catenin) 及其关键致癌蛋白 β -catenin 成正相关,研究发现,FAM84B 能通过激活 Wnt/ β -catenin 通路,导致下游的 C-Myc 表达,并进一步上调 LDHA,显著提高胰腺癌细胞糖酵解活性^[12]。此外,C-Myc 的水平还与其降解能力有关。FBW7 是一种 E3 泛素连接酶,参与 C-Myc 泛素化降解。而精氨酸甲基转移酶 (PRMT5) 可以通过抑制 FBW7 的表达,间接提高 C-Myc 的水平,增强胰腺癌细胞的增殖和糖酵解^[13]。

在低氧肿瘤微环境中,HIF-1 α 会趋于稳定并积累,通过转录调控一系列基因,促进肿瘤细胞适应其对能量和代谢需求的变化^[14]。HIF-1 α 通过上调 GLUT1、HK2 和 LDHA 等糖酵解相关基因的表达,增强胰腺癌细胞对葡萄糖的摄取和糖酵解活性^[15];同时诱导 PDK1 抑制丙酮酸脱氢酶活性,阻止丙酮酸进入线粒体,增加乳酸生成,减少氧依赖的代谢过程^[16]。此外,HIF-1 α 通过调节糖酵解过程中的中间产物,使其更多地流向磷酸戊糖途径和脂肪酸合成途径,从而为肿瘤细胞供应核苷酸、脂质和还原能力。HIF-1 α 还与鼠类肉瘤病毒癌基因 (KRAS) 突变协同,通过有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路促进其稳定性,与 mTOR 通路交互优化肿瘤代谢适应能力^[15]。乳酸的积累不仅酸化肿瘤微环境,促进细胞侵袭和免疫逃逸,还通过激活 HIF-1 α 反馈环路诱导血管内皮生长因子 (VEGF) 表达,增强肿瘤血管生成和营养供给。通过糖代谢重编程,HIF-1 α 确保胰腺癌细胞在缺氧环境中的存活和快速增殖,同时降低活性氧 (ROS) 水平,保护肿瘤细胞免受氧化应激的损伤^[17]。现阶段研究对于 HIF-1 α 的下游分子信号了解得较为清楚,但是上游仍需要更深入地研究。

mTOR 蛋白以 2 种不同的复合物 mTORC1 和 mTORC2 存在于细胞内,它们都参与细胞增殖和能

量代谢的调节。mTORC1 通过促进 HIF-1 α 的上调，进而增加 GLUT1、HK2 和 LDHA 等糖酵解基因表达，加速糖酵解^[18]。mTORC2 则通过激活 Akt 信号通路上调 HK2，促进细胞对葡萄糖的摄取^[19]。这些

分子机制共同构成了胰腺癌代谢重编程的核心，确保了肿瘤细胞在资源有限的恶劣环境中生存和扩展。除糖代谢外，糖尿病与糖尿病合并胰腺癌的其他代谢也存在显著差别（表 1）。

表 1 糖尿病和糖尿病合并胰腺癌的代谢特点

Table1 Metabolic characteristics of diabetes and diabetes combined with pancreatic cancer

疾病	代谢特点			
	糖代谢	脂代谢	激素分泌	代谢产物
糖尿病	胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗，导致血糖升高	脂质代谢紊乱导致三酰甘油和胆固醇升高 ^[20]	甲状腺功能激素、皮质醇激素及性腺激素的分泌出现紊乱 ^[21]	糖代谢：血糖、糖化血红蛋白、乳酸；脂肪代谢：酮体、游离脂肪酸 ^[22]
糖尿病合并胰腺癌	糖尿病代谢紊乱的基础上，血糖调节机制被严重干扰；癌细胞会导致糖酵解作用增强和乳酸增多 ^[23]	脂代谢紊乱外，胰腺癌还会引起脂肪吸收障碍 ^[24]	在糖尿病基础上，还可能存在肾上腺皮质功能减退等 ^[25]	肿瘤有氧酵解产物：乳酸、丙酮酸；肿瘤脂质合成产物：磷脂酰胆碱 ^[26]

1.3 胰腺癌和糖尿病之间的双向关系

胰腺癌与糖尿病之间的双向关系复杂且密切，二者相互影响并相互促进，涉及代谢紊乱、炎症反应、遗传因素及肿瘤微环境的交互作用。一方面，糖尿病中尤其是 T2DM 显著增加胰腺癌的发病风险。高血糖、高胰岛素血症、血脂异常以及慢性炎症环境为胰腺癌提供了有利条件。高血糖诱导的 RAGE 信号通路激活，进一步加剧炎症和氧化应激，增强胰腺癌细胞的侵袭性。同时，肥胖作为 T2DM 的重要危险因素，通过改变瘦素和脂联素的水平，增强胰岛素抵抗并诱导高胰岛素血症，这些代谢变化共同促进胰腺癌的发生。此外，高血糖还通过上调转化生长因子- β 1（TGF- β 1）水平，诱导上皮-间质转化，并增加癌症干细胞的形成，从而加速肿瘤细胞的侵袭和转移过程^[27-28]。近期研究还发现，COL6A1 基因在高血糖环境中表达升高，通过上调 Runx3 导致 4 型胶原 α 1 单元的产生，进一步促进胰腺癌细胞的迁移与转移^[29]。

另一方面，胰腺癌的发生和进展也会加重糖尿病。在 197 位胰腺癌患者中，有 42.7% 的新糖尿病患者^[30]。胰腺癌可能通过多种机制诱发糖尿病，包括高胰岛素血症、胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞损伤以及胰岛素分泌不足等。研究表明，胰腺癌相关的胰岛素抵抗机制包括胰岛素受体功能障碍、PI3K-Akt 信号通路活性降低、骨骼肌糖原储存异常以及胰腺癌患者血浆胰高血糖素和胰岛淀粉酶的水平显著升高。这些代谢异常通过影响葡萄糖代谢和胰岛功

能，进一步加重糖尿病症状^[31-32]。

值得关注的是，胰腺癌患者在接受肿瘤切除术后，部分患者的糖尿病症状可得到改善^[33]。这表明肿瘤的存在直接干扰了胰腺的代谢功能，并可能通过分泌特定的因子诱导胰岛细胞的功能性改变。然而，目前关于这种双向关系的具体分子机制仍缺乏大规模临床试验的验证，尤其是在糖尿病合并胰腺癌患者中的动态变化过程亟待进一步探索。

2 二甲双胍的抗癌作用

二甲双胍作为一种经典的 T2DM 治疗药物，能够通过多靶点机制显著改善代谢紊乱，其作用包括在不增加体内胰岛素水平的情况下抑制肝糖原生成，减少肠道对葡萄糖的吸收，增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用，从而改善胰岛素敏感性^[34]。此外，二甲双胍还可以降低血液中胆固醇和三酰甘油的水平，改善脂代谢紊乱^[35]。二甲双胍可以通过抑制线粒体电子传递链复合物 I，降低肝脏 ATP 的水平，激活 AMPK 信号通路抑制肝糖原形成和脂肪积累。此外，二甲双胍在激活 AMPK 信号通路的情况下进而抑制乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC），从而提高周围组织对胰岛素的敏感性^[36]，通过激活 ACC 的 AMPK 磷酸化，抑制脂肪酸合成，促进脂肪酸氧化，减少肝脏和骨骼的细胞脂肪沉积。二甲双胍不仅通过 AMPK 途径，还通过非 AMPK 途径抑制糖异生关键酶活性，同时增强肝细胞中胰岛素受体功能，最终增加肝内糖酵解效率。这些机制的共同作用确保了二甲双胍在改善 T2DM 相关代谢异常方面的

显著疗效。

近年来,人们发现二甲双胍不仅在调节糖代谢方面表现出显著效果,还在胰腺癌的治疗中展现出潜在的抗癌作用。2001 年,人们首次通过动物实验揭示了二甲双胍能够降低 *N*-亚硝基双-(2-氧代丙基)胺负荷仓鼠的胰腺癌发病率,提示二甲双胍可能降低胰腺癌的发生风险^[37]。Wang^[38]在研究中发现二甲双胍不仅能降低肥胖胰腺癌小鼠的体质量,还能通过抑制中性粒细胞胞外陷阱(nets)的形成,抑制胰腺癌的生长。小鼠模型中进一步验证了二甲双胍的作用,二甲双胍显著减少了 KPC 小鼠胰腺中的腺泡-导管上皮化生(ADM)和胰腺内瘤变(PanIN),同时降低了慢性胰腺炎诱导的富含基质的导管状结构的形成及细胞角蛋白 19(CK19)染色阳性区域面积^[39]。二甲双胍还减少了肿瘤组织 Masson 三色染色面积以及 Ki67 阳性细胞的数量,抑制肿瘤生长和腹部浸润的发生率。在二甲双胍的治疗过程中,可以抑制 TGF- β 1 刺激的胰腺癌细胞迁移。经二甲双胍处理后,上皮标志物 E-cadherin 的表达发生上调,而间质标记物的水平下调,这表明二甲双胍通过影响上皮-间质转化来抑制胰腺癌细胞的迁移^[40]。

二甲双胍抗癌作用的核心机制与 AMPK 信号通路激活及 mTOR 抑制密切相关(图 1)。二甲双胍通过抑制线粒体电子传递链复合物 I,减少 ATP 的产生,从而显著提高细胞内 AMP/ATP 值并激活 AMPK 信号通路。这种作用调节了细胞的能量代谢,减少 ATP 消耗,为胰腺癌的治疗奠定了基础。在 Kisfalvi^[41]等的研究中发现,二甲双胍通过激活 AMPK 负调控 mTOR 信号通路,有效抑制胰腺癌细胞的生长。实验首先利用胰岛素和 G 蛋白耦联受体激动剂处理胰腺癌细胞,观察到钙离子水平上升以及细胞增殖的增强。然而,二甲双胍预处理显著降低了这种增殖效应,并通过检测 AMPK 在 Thr(172)位点的磷酸化水平证实了其活性。进一步在裸鼠中建立 MIAPaCa-2 和 PANC-1 细胞的异种移植瘤模型,发现二甲双胍显著抑制了肿瘤的生长。

Zheng 等^[36]的研究表明,二甲双胍能够增强 AMPK/SIRT1 信号通路的活性,刺激核因子 κ B(NF- κ B)家族中的 p65 单肽蛋白的表达,并通过激活 Bax 和释放细胞色素 C 诱导胰腺癌细胞发生焦亡。这一作用在未来可能成为治疗癌症的新途径。Duan 等^[42]通过体内外实验进一步证明,二甲双胍能够减少胰

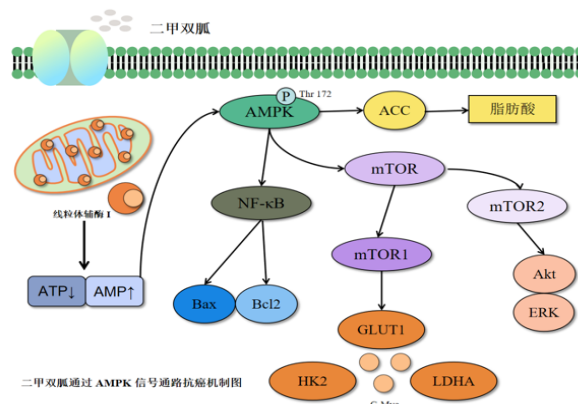


图 1 二甲双胍通过 AMPK 信号通路抗癌机制
Fig. 1 Anti-cancer mechanism of metformin through AMPK signaling pathway

腺癌细胞及胰腺星状细胞的纤维化因子分泌,同时抑制胰腺星状细胞的旁分泌激活。在胰腺癌移植小鼠模型中,二甲双胍通过抑制纤维成形性反应显著减缓肿瘤生长,并增强吉西他滨的抗肿瘤效果。

此外,二甲双胍还通过抑制 DNA 损伤修复过程,提高了胰腺癌细胞对放射治疗的敏感性。Bayindir-Bilgic 等^[43]的研究表明,二甲双胍能够降低胰腺癌细胞的存活率,并在联合放疗中进一步诱导细胞凋亡,从而提高治疗效果。这些研究证明了通过 AMPK 信号通路激活,二甲双胍能够调控肿瘤代谢并增强抗癌疗效。

二甲双胍通过 AMPK 激活,负调控 mTOR 信号通路,从而抑制胰腺癌细胞的蛋白翻译及生长。Gao 等^[44]的研究表明,二甲双胍通过 mTOR 通路诱导细胞自噬,有效抑制肿瘤增殖。Kisfalvi 等^[45]发现,二甲双胍抑制了裸鼠体内 PANC-1 细胞移植瘤的生长,同时显著降低了 mTORC1 和 ERK 信号通路的活性。Zhao 等^[46]通过不同浓度的二甲双胍处理 PANC-1 细胞,发现其能够阻滞细胞周期(G_0/G_1 期)、提高凋亡细胞比例,并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,同时抑制 mTOR 通路相关蛋白的水平。

联合治疗方面,Soares 等^[47]发现,单独使用 mTOR 抑制剂可能通过 Akt 和细胞外信号调节激酶(ERK)的反馈激活抵消抗肿瘤作用,而二甲双胍联合 mTOR 抑制剂使用,则有效避免了这一反馈机制。Soliman 等^[48]的研究进一步证实了二甲双胍与 mTORC1/mTORC2 抑制剂 Torin 2 联合使用的效果。在 KPC 小鼠模型中,联合治疗显著降低了肿瘤体积和质量,并通过代谢组学分析发现了苯丙氨酸水平

的升高及尿嘧啶水平的下降,提示了代谢特征的显著改变。这些结果表明,二甲双胍与 mTOR 抑制剂的联合治疗为胰腺癌的临床应用提供了新的方向。

程序性死亡配体-1 (PD-L1) 是调控免疫系统的重要免疫检查点分子。正常情况下,PD-L1 主要表达于抗原呈递细胞(如巨噬细胞)上,并通过与活化的 T 细胞上的细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 结合,下调 T 细胞活性,防止过度免疫反应。然而,在肿瘤微环境中,PD-L1 在癌细胞中的表达显著上调,成为肿瘤细胞逃避免疫监视的重要机制。当癌细胞上的 PD-L1 与浸润性 T 细胞上的 PD-1 结合时,PD-L1 诱导的信号会抑制 T 细胞的抗肿瘤活性,使肿瘤细胞得以免疫逃逸^[49]。研究表明,二甲双胍能够通过下调 PD-L1/PD-1 轴促进抗肿瘤免疫。Cha 等^[50]的研究表示,二甲双胍通过内质网相关降解途径降低 PD-L1 的稳定性和膜定位,从而显著增加细胞毒性 T 细胞的活性。机制上,二甲双胍激活 AMPK,直接磷酸化 PD-L1 的 S195 位点,诱导其糖基化异常,导致 PD-L1 在内质网积累并被降解。重要的是,这种降解会阻断 PD-L1 的免疫抑制信号,显著增强了 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤能力。此外,Wen 等^[51]的实验还表明二甲双胍可能通过直接静电破坏 PD-L1 的稳定性。PD-L1 作为一种 I 型跨膜蛋白,其胞质结构域的碱性残基通过与质膜内小叶的酸性磷脂相互作用,减少其降解,并增加稳定性。二甲双胍的作用机制进一步揭示了靶向 PD-L1 降解在抗肿瘤治疗中的潜力。

此外,二甲双胍还可以通过调控 IGF 信号通路抑制肿瘤细胞生长。在 T2DM 患者中,慢性高胰岛素血症和高 IGF-1 状态会促进肿瘤细胞中 IGF-1 受体 (IGF-1R) 的表达,增强其有丝分裂能力,加速肿瘤的生长和转移。IGF-1 信号通路还可以与酪氨酸酶受体(如 EGFR、VEGF、HER2) 协同作用,激活下游 PI3K/MAPK、AKT/mTOR 及信号传导及转录激活蛋白 (STAT) 通路。这些通路通过促进细胞生长、增殖、血管生成及抑制细胞凋亡,成为肿瘤侵袭的关键因素。二甲双胍通过抑制这些信号通路的活性,阻止肿瘤细胞的增殖和侵袭,进一步凸显了其抗癌作用^[52]。

3 二甲双胍在胰腺癌中的临床应用

近年来的研究表明,二甲双胍能够有效降低糖尿病患者罹患胰腺癌的风险,还可能改善糖尿病合并胰腺癌患者的预后。Zhang 等^[53]通过对 35 346 例

胰腺癌患者进行二甲双胍治疗对照研究,发现与未服用者相比,服用二甲双胍的糖尿病患者胰腺癌发病风险明显降低 ($HR=0.85$, 95% CI: $0.77\sim0.94$, $P=0.002$)。对部分胰腺癌患者还进行 I~II 期分析,结果得到相同的结论 ($HR=0.762$, 95% CI: $0.677\sim0.858$, $P=0.0001$)。同样,在 Wang 等^[54]的研究中,接受二甲双胍治疗的 T2DM 患者癌症发病率为 44.4%,明显低于未接受二甲双胍治疗患者的 92.3%。这表明,二甲双胍相较于其他降糖药物,在降低胰腺癌风险方面具有优势。在近期 1 项荷兰大规模随机对照 III 期临床研究的事后分析中发现^[55],对于手术治疗的胰腺癌患者,服用二甲双胍可使死亡风险降低 44%,5 年生存率提高至 19%,而未使用者仅为 5%。

在与吉西他滨联用的临床研究中,发现二甲双胍能提高胰腺癌细胞的化疗敏感性,并减少吉西他滨诱导的上皮-间质转化,抑制肿瘤生长,延缓病情进展。二甲双胍与多西他赛^[56]、铂类药^[57]或表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂^[58]等联合使用在临床上均已得到了证实。

然而,过往针对晚期胰腺癌患者的临床试验对于二甲双胍的疗效评价不一^[59],二甲双胍在治疗胰腺癌的过程中主要的差异性体现在生存率、肿瘤响应率和适用人群方面,在治疗的过程中由于肿瘤生物学的复杂性、患者的个体差异性以及试验设计的偏倚性,3 个因素相互叠加进而导致试验结果出现一定的异质性。

从肿瘤层面来说,胰腺癌并非单一疾病,而是由不同分子亚型、基因突变谱构成的“疾病集合”。例如,KRAS 作为胰腺癌最主要的分子特征,但是二甲双胍对于 KRAS 突变型与野生型胰腺癌的作用机制完全不同。前者的作用机制是通过二甲双胍抑制线粒体呼吸,减少 ATP 的生成,进而控制糖酵解的速度达到治疗的效果。而后者则是通过 C-Myc 因子进行调控。因此针对不同亚型的胰腺癌,可能需要从不同的作用机制考量二甲双胍的使用剂量和时期。从患者层面来说,二甲双胍主要是依赖肾脏排泄,无需肝脏代谢的过程,但约有 50% 胰腺癌患者合并肝转移,虽可能不会影响二甲双胍的代谢,但是肝功能损伤会导致“肿瘤微环境缺氧加重”,而二甲双胍在缺氧环境下的抗肿瘤活性会显著下降。另外,肾功能异常的胰腺癌患者则会导致二甲双胍的积蓄和乳酸中毒。因此后续的临床研究前,将肝肾功能评估纳入

患者筛选流程, 是一个值得重点考量的方向。

现有的临床研究和数据, 尽管存在一定的差异性, 且数据量不足以支撑临床应用, 但仍有数据能够证明部分特殊患者可以从二甲双胍的治疗中获益, 如早期糖尿病合并胰腺癌患者、亚洲人群等, 这一信号提示在后续的研究中需要更精准的定位患者人群。此外, 基础-临床双向数据均显示, 二甲双胍与系统疗法联用可放大协同效应, 其潜在价值需要在前瞻性研究中持续验证。

4 结语与展望

二甲双胍作为一种经典的降糖药物^[60], 其在胰腺癌治疗中的潜力逐渐受到关注。现有研究表明, 二甲双胍不仅通过改善糖代谢和胰岛素抵抗降低胰腺癌的发生风险, 还通过激活 AMPK、抑制 mTOR 信号、免疫微环境调节等多种机制对胰腺癌的生长和侵袭有直接抑制作用。此外, 二甲双胍与化疗、靶向治疗和免疫治疗的联合应用也显示出显著的协同效应, 在提高治疗敏感性和抑制肿瘤微环境方面表现出良好前景。

尽管如此, 二甲双胍在胰腺癌治疗中的应用仍存在诸多问题。例如, 针对胰腺癌患者的最佳剂量和治疗方案尚不明确, 现有临床研究多为回顾性分析, 缺乏大规模随机对照试验的支持。另一方面, 二甲双胍与其他药物联合使用的机制仍需进一步阐明, 尤其是在毒性管理和相容性优化方面。同时针对二甲双胍治疗胰腺癌的 III 期临床研究较少, 缺乏样本量, 也并未按照 KRAS 突变和患者肝肾情况等因素进行分类研究。

未来的研究可聚焦以下几个方面: 首先, 借助分子标志物对患者进行分层治疗, 如 KRAS 突变型、AMPK 表达水平和糖尿病代谢状态进行分层治疗以确定哪些患者可以从中获益; 其次, 临床研究需要扩大随机对照试验的样本量, 例如, 可以设计 III 期随机对照试验, 评估二甲双胍在特定患者群体(如早期胰腺癌、合并糖尿病的胰腺癌)中的辅助治疗作用。此外, 根据不同患者的身体情况进行分别治疗, 例如: 年龄、体质量和肝肾等情况; 最后探索其与其他药物、化疗、放疗及新兴免疫治疗手段的联合治疗策略, 并明确最佳组合方案。

此外, 未来研究还应关注二甲双胍在胰腺癌治疗中的使用剂量和时机, 由于二甲双胍可能存在单独和联合使用 2 种治疗方式, 因此在使用剂量上需要进行区分以达到最佳的治疗效果。另外, 由于癌

症病程有早期、中期、晚期等不同阶段, 肿瘤负荷、患者身体基础状况、机体免疫功能状态等都有差异。二甲双胍在胰腺癌发展的哪个阶段介入, 能够契合疾病生物学特性和患者身体耐受度, 带来最大效益, 这方面认识还不清晰, 因此二甲双胍的剂量和使用时期也需要进行深入研究。

虽然二甲双胍目前不是胰腺癌的“神奇疗法”, 但是二甲双胍在糖尿病合并胰腺癌中的治疗价值已得到初步肯定, 其广泛应用仍需更多的科学证据支持。随着未来研究的不断深入, 二甲双胍有望“老药新用”成为一种安全、经济且有效的胰腺癌辅助治疗药物, 为患者提供新的治疗选择和更好的生存获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dianna J. Magliano, Edward J. Boyko, et al. IDF DIABETES ATLAS 10th ed [R]. International Diabetes Federation, 2021.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [3] Rahib L, Wehner M R, Matrisian L M, et al. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040 [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(4): e214708.
- [4] Lv Z Q, Guo Y J. Metformin and its benefits for various diseases [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 191.
- [5] Chen Y H, Wang P H, Chen P N, et al. Molecular and cellular mechanisms of metformin in cervical cancer [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2545.
- [6] Khadka R, Tian W J, Hao X, et al. Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Changes and advances, a review [J]. Int J Surg, 2018, 52: 342-346.
- [7] Grandl G, Collden G, Feng J, et al. Global, neuronal or β cell-specific deletion of inceptor improves glucose homeostasis in male mice with diet-induced obesity [J]. Nat Metab, 2024, 6(3): 448-457.
- [8] Stine Z E, Schug Z T, Salvino J M, et al. Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(2): 141-162.
- [9] Tufail M, Jiang C H, Li N. Altered metabolism in cancer: Insights into energy pathways and therapeutic targets [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 203.
- [10] García A G, Aporta M F, Palma G V, et al. Targeting ELOVL6 to disrupt c-MYC driven lipid metabolism in pancreatic cancer enhances chemosensitivity [J]. Nat

- Commun, 2025, 16(1): 1694.
- [11] Zeng Z, Wang J, Xu F Y, et al. The m6A modification-mediated positive feedback between glycolytic lncRNA SLC2A1-DT and c-Myc promotes tumorigenesis of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(5): 1744-1762.
- [12] Zhang X, Xu J P, Yan R L, et al. FAM84B, amplified in pancreatic ductal adenocarcinoma, promotes tumorigenesis through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8): 6808-6822.
- [13] Feng M X, Jiao Q L, Ren Y D, et al. The interaction between UBR7 and PRMT5 drives PDAC resistance to gemcitabine by regulating glycolysis and immune microenvironment [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(10): 758.
- [14] Yang Z, Su W, Wei X Y, et al. Hypoxia inducible factor-1 α drives cancer resistance to cuproptosis [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(5): 937-954.e9.
- [15] Guo W C, Ding Y M, Pu C M, et al. Curcumin inhibits pancreatic cancer cell proliferation by regulating Beclin1 expression and inhibiting the hypoxia-inducible factor-1 α -mediated glycolytic pathway [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(6): 3254-3262.
- [16] Wang X X, Shen X Y, Yan Y T, et al. Pyruvate dehydrogenase kinases (PDKs): An overview toward clinical applications [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(4): BSR20204402.
- [17] Hernández-Morales J, Hernández-Coronado C G, Guzmán A, et al. Hypoxia up-regulates VEGF ligand and downregulates VEGF soluble receptor mRNA expression in bovine granulosa cells *in vitro* [J]. *Theriogenology*, 2021, 165: 76-83.
- [18] Szwed A, Kim E, Jacinto E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2 [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 1371-1426.
- [19] Baffi T R, Lordén G, Wozniak J M, et al. mTORC2 controls the activity of PKC and Akt by phosphorylating a conserved TOR interaction motif [J]. *Sci Signal*, 2021, 14(678): eabe4509.
- [20] Luciani L, Pedrelli M, Parini P. Modification of lipoprotein metabolism and function driving atherogenesis in diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2024, 394: 117545.
- [21] Popoviciu M S, Paduraru L, Nutas R M, et al. Diabetes mellitus secondary to endocrine diseases: An update of diagnostic and treatment particularities [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12676.
- [22] Gambineri A, Pelusi C. Sex hormones, obesity and type 2 diabetes: Is there a link?[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(1): R1-R9.
- [23] Iacobini C, Vitale M, Pugliese G, et al. The “sweet” path to cancer: Focus on cellular glucose metabolism [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1202093.
- [24] Wu Y T, Pu X, Wang X, et al. Reprogramming of lipid metabolism in the tumor microenvironment: A strategy for tumor immunotherapy [J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 35.
- [25] Tuersun A, Hou G X, Cheng G. Pancreatitis and pancreatic cancer risk among patients with type 2 diabetes receiving dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: An updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Ther*, 2024, 46(8): 650-656.
- [26] Liu X, Lu J C, Ni X Y, et al. FASN promotes lipid metabolism and progression in colorectal cancer via the SP1/PLA2G4B axis [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 122.
- [27] Zhang Y E, Stuelten C H. Alternative splicing in EMT and TGF- β signaling during cancer progression [J]. *Semin Cancer Biol*, 2024, 101: 1-11.
- [28] Peng W, Zhou X C, Xu T T, et al. BMP-7 ameliorates partial epithelial-mesenchymal transition by restoring SnoN protein level via Smad1/5 pathway in diabetic kidney disease [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 254.
- [29] Jian Z Y, Cheng T, Zhang Z H, et al. Glycemic variability promotes both local invasion and metastatic colonization by pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 6(4): 429-449.
- [30] Amri F, Belkhaty C, Yeznasni A, et al. Association between pancreatic cancer and diabetes: Insights from a retrospective cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 856.
- [31] Gallagher E J, LeRoith D. Hyperinsulinaemia in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(11): 629-644.
- [32] Mortazavi M, Moosavi F, Martini M, et al. Prospects of targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in pancreatic cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 176: 103749.
- [33] Wei J L, Ou Y R, Chen J T, et al. Mapping global new-onset, worsening, and resolution of diabetes following partial pancreatectomy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(3): 1770-1780.
- [34] Aashish M, Arindam N, Siddiqi S S, et al. Efficacy and safety of fixed dose combination of Sitagliptin, metformin, and pioglitazone in type 2 Diabetes (IMPACT study): A randomized controlled trial [J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2024, 10(1): 3.
- [35] Mujammami M, Aleidi S M, Buzatto A Z, et al. Lipidomics profiling of metformin-induced changes in obesity and type 2 diabetes mellitus: Insights and biomarker potential [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(12): 1717.
- [36] Zheng Z D, Bian Y, Zhang Y, et al. Metformin activates AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway and induces mitochondrial dysfunction to drive caspase3/GSDME-mediated cancer cell pyroptosis [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(10): 1089-1104.

- [37] Schneider M B, Matsuzaki H, Haorah J, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(5): 1263-1270.
- [38] Wang G F, Gao H, Dai S N, et al. Metformin inhibits neutrophil extracellular traps-promoted pancreatic carcinogenesis in obese mice [J]. *Cancer Lett*, 2023, 562: 216155.
- [39] Pienkowski T, Wawrzak-Pienkowska K, Tankiewicz-Kwedlo A, et al. Leveraging glycosylation for early detection and therapeutic target discovery in pancreatic cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 227.
- [40] Yoshida J, Ishikawa T, Endo Y, et al. Metformin inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and liver metastasis of pancreatic cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(1): 371-381.
- [41] Kisfalvi K, Eibl G, Sinnott-Smith J, et al. Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(16): 6539-6545.
- [42] Duan W X, Chen K, Jiang Z D, et al. Desmoplasia suppression by metformin-mediated AMPK activation inhibits pancreatic cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2017, 385: 225-233.
- [43] Bayindir-Bilgic M, Duman E, Turgut D, et al. Investigation of the synergistic effect of metformin and FX11 on PANC-1 cell lines [J]. *Biol Res*, 2025, 58(1): 15.
- [44] Gao C, Fang L, Zhang H, et al. Metformin induces autophagy via the AMPK-mTOR signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5803-5811.
- [45] Kisfalvi K, Moro A, Sinnott-Smith J, et al. Metformin inhibits the growth of human pancreatic cancer xenografts [J]. *Pancreas*, 2013, 42(5): 781-785.
- [46] Zhao H W, Zhou N, Jin F, et al. Metformin reduces pancreatic cancer cell proliferation and increases apoptosis through MTOR signaling pathway and its dose-effect relationship [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10): 5336-5344.
- [47] Editors P O. Expression of concern: Different patterns of Akt and ERK feedback activation in response to rapamycin, active-site mTOR inhibitors and metformin in pancreatic cancer cells [J]. *PLoS One*, 2023, 18(9): e0292422.
- [48] Soliman G A, Shukla S K, Etekp A, et al. The synergistic effect of an ATP-competitive inhibitor of mTOR and metformin on pancreatic tumor growth [J]. *Curr Dev Nutr*, 2020, 4(9): nzaa131.
- [49] Yadav R, Khatkar R, Yap K C, et al. The miRNA and PD-1/PD-L1 signaling axis: An arsenal of immunotherapeutic targets against lung cancer [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 414.
- [50] 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): 606-620.e7.
- [51] Wen M R, Cao Y L, Wu B, et al. PD-L1 degradation is regulated by electrostatic membrane association of its cytoplasmic domain [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 5106.
- [52] Bashraheel S S, Kheraldine H, Khalaf S, et al. Metformin and HER2-positive breast cancer: Mechanisms and therapeutic implications [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114676.
- [53] Zhang J Q, Ma J C, Guo L Y, et al. Survival benefit of metformin use for pancreatic cancer patients who underwent pancreatectomy: Results from a meta-analysis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 282.
- [54] Wang Z T, Ong W Y F, Shen T, et al. Beyond diabetes mellitus: Role of metformin in non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Singapore Med J*, 2022, 63(4): 209-213.
- [55] van Eijck C W F, Vadgama D, van Eijck C H J, et al. Metformin boosts antitumor immunity and improves prognosis in upfront resected pancreatic cancer: An observational study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2024, 116(8): 1374-1383.
- [56] Esther Broekman K, Hof M A J, Touw D J, et al. Phase I study of metformin in combination with carboplatin/paclitaxel chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(5): 1454-1462.
- [57] Romero I L, Lengyel E, Wahner Hendrickson A E, et al. Metformin for patients with advanced stage ovarian cancer: A randomized phase II placebo-controlled trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2025, 194: 18-24.
- [58] Zhu L, Yang K Q, Ren Z, et al. Metformin as anticancer agent and adjuvant in cancer combination therapy: Current progress and future prospect [J]. *Transl Oncol*, 2024, 44: 101945.
- [59] Gyawali M, Venkatesan N, Ogeyingbo O D, et al. Magic of a common sugar pill in cancer: Can metformin raise survival in pancreatic cancer patients?[J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e16916.
- [60] 付炎, 王于方, 吴一兵, 等. 天然药物化学史话: 二甲双胍 60 年一山羊豆开启的经典降糖药物 [J]. *中草药*, 2017, 48(22): 4591-4600.

Fu Y, Wang Y F, Wu Y B, et al. Historical story on natural medicinal chemistry: 60 years history of metformin, a classical antidiabetic drug originated from *Galega officinalis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 48(22): 4591-4600.

[责任编辑 刘东博]