

## 二甲双胍降低2型糖尿病患者肝癌风险的Meta-分析

谭晓勇<sup>1</sup>, 祝小航<sup>1</sup>, 罗茂<sup>2</sup>, 幸勇<sup>1\*</sup>

1. 四川省宣汉县人民医院, 四川 达州 635000

2. 西南医科大学 药物研究中心, 四川 泸州 646000

**摘要:** 目的 评估二甲双胍治疗2型糖尿病患者罹患肝癌的风险。方法 从PubMed、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普全文数据库(VIP)万方等数据库获得关于二甲双胍与糖尿病患者罹患肝癌风险的相关研究, 评价二甲双胍治疗糖尿病过程中, 患者罹患肝癌的风险, 检索时限为从建库至2017年12月。结果 共纳入11篇相关文献, 其中病例对照研究8篇, 队列研究3篇; 共计123 412例患者, 其中实验组78 817例, 对照组44 595例。病例对照研究Meta-分析结果显示, 与其他降糖药相比, 二甲双胍治疗可使2型糖尿病患者肝癌发病风险降低42% [ $RR=0.58$ , 95% $CI(0.52, 0.65)$ ,  $P=0.000\ 01$ ]; 队列研究Meta-分析结果则显示, 二甲双胍治疗可使2型糖尿病患者肝癌发病风险降低47% [ $RR=0.53$ , 95% $CI(0.13, 2.21)$ ,  $P=0.38$ ]。结论 二甲双胍治疗可降低2型糖尿病患者罹患肝癌的风险。

**关键词:** 二甲双胍; 肝癌; 2型糖尿病; Meta-分析

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)10-1895-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.029

## Metformin use improves survival of diabetic liver cancer patients: a Meta-analysis

TAN Xiaoyong<sup>1</sup>, ZHU Xiaohang<sup>1</sup>, LUO Mao<sup>2</sup>, XING Yong<sup>1</sup>

1. Xuanhan People's Hospital of Sichuan Province, Dazhou 635000, China

2. Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

**Abstract: Objective** To evaluate the risk of morbidity of liver cancer in type 2 diabetes treated with metformin. **Methods** The cohort studies and case-control studies in evaluating the effect of metformin on liver cancer in type 2 diabetes were researched from PubMed, Embase, CNKI, VIP and Wanfang Data until December 2016. **Results** A total of 11 articles were included, eight of which were case-control studies and three were cohort studies. A total of 123 412 patients, including 78 817 patients in the experimental group and 44 595 cases in the control group. Meta-analysis of case-control studies showed that metformin treatment can reduce the risk of morbidity of liver cancer in type 2 diabetes by 42% [ $RR=0.58$ , 95% $CI(0.52, 0.65)$ ,  $P=0.000\ 01$ ] compared with other antidiabetic drugs; the results from the cohort studies showed that metformin therapy can reduce the risk of morbidity of liver cancer in type 2 diabetes patients by 47% [ $RR=0.53$ , 95% $CI(0.13, 2.21)$ ,  $P=0.38$ ] compared with those with other antidiabetic drugs. **Conclusion** Metformin therapy can reduce the risk of morbidity of liver cancer in patients with type 2 diabetes.

**Key words:** metformin; liver cancer; type 2 diabetes; Meta-analysis

近年来糖尿病已成为严重威胁人们生命健康及生活质量的慢性疾病,越来越多的证据表明糖尿病与肝癌的发生发展密切相关<sup>[1]</sup>。有文献报道以高胰岛素血症、高血糖为主要特征的糖尿病能使肝癌的危险性增加3倍;同时,高胰岛素血症、高血糖以

及胰岛素抵抗等也严重影响肝癌的预后<sup>[2]</sup>。最新研究表明,目前作为临床一线治疗2型糖尿病的双胍类口服降糖药,二甲双胍(metformin)除具有降血糖和保护心血管的作用外,还能抑制肝癌细胞的增殖、生长,发挥一定的抗肝癌作用。已有文献表明,

收稿日期: 2018-04-09

基金项目: 四川省教育厅重点项目(16ZA0178);泸州市科技局项目[2016-R-70(11/24)]

第一作者: 谭晓勇, 硕士研究生, 药师, 研究方向为临床药学。Tel: 15281890534 E-mail: tanxiaoyong1229@163.com

\*通信作者: 幸勇, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 295248367@qq.com

二甲双胍能激活腺苷酸活化蛋白激酶(amp activated protein kinase, AMPK),进而调控下游靶基因,发挥抑制肿瘤细胞的生长、克隆形成的作用。Zhang等<sup>[3]</sup>研究揭示,二甲双胍能通过调控 AMPK/PTEN/akt 信号通路,抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。同时,二甲双胍能降低血糖、改善胰岛素抵抗,进而扭转因高胰岛素血症等引起的癌症发生率增高和预后差。为了评估二甲双胍治疗2型糖尿病患者降低罹患肝癌的风险,本研究收集了有关糖尿病患者使用二甲双胍治疗与肝癌发生风险关系的相关文献进行 Meta-分析,以期为临床上安全地使用该药以及开发其新功效提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料检索

计算机检索 Pubmed、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普全文数据库(VIP)和万方数据库。检索时间为各数据库自建库起至2017年12月。英文检索词包括:metformin、diabetes、liver cancer、liver carcinoma、liver neoplasm、liver tumor、hepatoma、hepatocellular carcinoma、hepatic cancer、hepatic neoplasm、hepatic tumor;中文检索词包括:二甲双胍、糖尿病、肝癌、肝细胞癌、肝肿瘤等。

### 1.2 文献纳入和排除标准

**1.2.1 文献纳入标准** (1)研究类型为队列研究试验或病例对照研究,且文献数据齐全;(2)语种限中英文;(3)研究对象为已确诊为糖尿病的患者,年龄>18岁;(4)干预措施为使用二甲双胍和未使用二甲双胍进行治疗超过6个月以上,对照组为使用其他降糖药物治疗者,如磺脲类、胰岛素等;(5)结局指标为糖尿病患者中患肝癌的人数。

**1.2.2 排除标准** (1)重复发表的文章;(2)动物及细胞研究;(3)无法获取全文及综述文献;(4)以非糖尿病患者为对照组的研究;(5)结局指标没有指明罹患肝癌人数的研究。

### 1.3 数据提取

严格按照文献纳入和排除标准,由两名研究人员分别进行文献检索,并阅读检索到文献的全文,筛选提取有效数据;然后进行交叉核对监查,如有分歧,求助第三方并相互讨论直到意见统一。

### 1.4 文献质量评价

采用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)评分标准进行文献质量评估<sup>[4]</sup>。(1)病例组和对照组的选择:病例的选择是否具有代表性、诊断是否正确、对照的定义以及对照的选择是否明确各1分;(2)可比性:

是否通过最重要的因素来分析对照以及是否矫正了其他重要因素各1分;(3)暴露:对照和病例的研究方法是否一致、有无应答率以及暴露和研究的评估方法各1分。同时由2名研究人员统计后核对,最高分为9分,>7分则为高质量文献。

### 1.5 统计方法

采用国际循证医学协作网(Cochrane)提供的软件 Ran Man 5.2 对收集的数据进行处理分析。所有结局指标均为二分类变量,效应评价标准用 RR 值以及 95% 置信区间(95%CI)表示。研究异质性采用卡方检验, $P>0.05$ , $I^2<50%$ 时异质性无显著性差异,采用效应固定模型进行分析;反之,选择随机效应模型进行分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索流程

根据检索策略,初筛共获得文献204篇,经阅读题目及摘要排除重复文献153篇;进一步仔细阅读全文,排除文献39篇,最后选择符合纳入标准的队列研究3篇,病例对照研究8篇,其中 Hsieh 等<sup>[7]</sup>的一篇文章中有两组数据。

### 2.2 纳入文献特征及质量评分

共纳入文献11篇,其中病例对照研究8篇<sup>[5-12]</sup>,3篇队列研究<sup>[13-15]</sup>,文献特征见表1;NOS评分为7~9分,均为高质量文献。

### 2.3 Meta-分析结果

共纳入11篇相关文献,其中病例对照研究8篇<sup>[5-12]</sup>,队列研究3篇<sup>[13-15]</sup>。

**2.3.1 病例对照研究的 Meta-分析** 9个病例对照研究共纳入35 798例患者,其中实验组24 971例,对照组10 827例;异质性检测结果为 $P=0.20$ 、 $I^2=28%$ ,表明各研究间无异质性,采用固定效应模型分析,结果见图1。结果显示与其他降糖药物相比,二甲双胍治疗可使2型糖尿病患者肝癌的发病风险降低42% $[RR=0.58,95\%CI(0.52,0.65),P=0.000 01]$ 。

**2.3.2 队列研究的 Meta-分析** 3篇队列研究文献共87 614例患者,其中实验组53 846例,对照组33 768例;异质性检测结果为: $P=0.05$ , $I^2=66%$ ,表明各研究间存在异质性,采用随机效应模型分析,结果见图2。结果表明与其他降糖药物相比,二甲双胍治疗可使2型糖尿病患者肝癌的发病风险降低47% $[RR=0.53,95\%CI(0.13,2.21),P=0.38]$ 。

### 2.4 敏感性分析和发表偏倚的评估

将纳入文献研究中指标所占权重比例差异较

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1 Basic data of the included studies

| 第一作者及发表年                       | 组别 | n/例    | 年龄/岁 | 合并肝癌或复发/例 | 使用的药品   | 随访时间/年 | NOS评分 |
|--------------------------------|----|--------|------|-----------|---------|--------|-------|
| Chen <sup>[5]</sup> 2011       | 对照 | 32     | ≥32  | 31        | 磺酰脲类    | 5      | 7     |
|                                | 实验 | 21     |      | 16        | 二甲双胍    |        |       |
| Seo <sup>[6]</sup> 2016        | 对照 | 218    | ≥52  | 111       | 其他抗糖尿病药 | 6      | 9     |
|                                | 实验 | 533    |      | 169       | 二甲双胍    |        |       |
| Hsieh <sup>[7]</sup> 2012      | 对照 | 6 072  | ≥20  | 143       | 磺酰脲类    | 8      | 9     |
|                                | 实验 | 3 963  |      | 58        | 二甲双胍    |        |       |
| Hsieh <sup>[7]</sup> 2012      | 对照 | 751    | ≥20  | 19        | 胰岛素     | 8      | 9     |
|                                | 实验 | 3 963  |      | 58        | 二甲双胍    |        |       |
| Gardini <sup>[8]</sup> 2015    | 对照 | 11     | ≥28  | 6         | 胰岛素     | ≥5     | 9     |
|                                | 实验 | 31     |      | 9         | 二甲双胍    |        |       |
| Lai <sup>[9]</sup> 2011        | 对照 | 3 067  | ≥20  | 66        | 其他抗糖尿病药 | 2.5    | 9     |
|                                | 实验 | 16 282 |      | 158       | 二甲双胍    |        |       |
| Kawaguchi <sup>[10]</sup> 2009 | 对照 | 232    | ≥40  | 134       | 其他抗糖尿病药 | 4      | 8     |
|                                | 实验 | 9      |      | 4         | 二甲双胍    |        |       |
| Donadon <sup>[11]</sup> 2010   | 对照 | 334    | -    | 172       | 其他抗糖尿病药 | -      | 7     |
|                                | 实验 | 71     |      | 18        | 二甲双胍    |        |       |
| Hassan <sup>[12]</sup> 2010    | 对照 | 110    | -    | 78        | 其他抗糖尿病药 | -      | 7     |
|                                | 实验 | 98     |      | 44        | 二甲双胍    |        |       |
| Home <sup>[13]</sup> 2010      | 对照 | 1 103  | -    | 0         | 其他抗糖尿病药 | 5.5    | 8     |
|                                | 实验 | 1 122  |      | 2         | 二甲双胍    |        |       |
| Nkontchou <sup>[14]</sup> 2011 | 对照 | 74     | ≥50  | 37        | 胰岛素     | ≥2.3   | 7     |
|                                | 实验 | 26     |      | 2         | 二甲双胍    |        |       |
| Ruiter <sup>[15]</sup> 2012    | 对照 | 32 591 | -    | 12        | 磺酰脲类    | 10     | 8     |
|                                | 实验 | 52 698 |      | 16        | 二甲双胍    |        |       |

- : 未提及

- : not noted

图 1 病例对照研究的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in case-control studies

大的分析项排除后,再次进行Meta-分析,结果基本一致,提示研究结果可靠。对纳入的9个病例对照研究进行漏斗图分析,结果显示散点均对称分布于无效线两侧,表明无明显的发表偏倚,见图3。

### 3 讨论

随着生活水平的不断提高及生活方式逐渐改

变,糖尿病的发病率逐年攀升,已成为严重威胁人类生命健康和生活质量的慢性疾病之一。越来越多的证据表明,糖尿病是胰腺癌、大肠癌及部分妇科癌症的主要危险因素之一<sup>[16]</sup>。最近亦有文献报道糖尿病与肝癌的发生发展、治疗以及预后等有着明显的相关性<sup>[17-18]</sup>。

图 2 队列研究的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in cohort studies

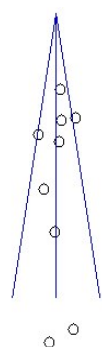


图 3 9篇病例对照研究发表偏倚的倒漏斗图

Fig. 3 Funnel plot of publication bias by nine case-control studies

Oberaigner等<sup>[17]</sup>利用队列研究的方法发现合并糖尿病患者肝癌的发生率增加了约3倍;而Kawamura等<sup>[18]</sup>的研究表明,通过手术切除或射频治疗后,合并糖尿病的肝癌患者在第1、2、3、4年肝癌的复发率均显著高于无糖尿病的患者。

二甲双胍作为临床一线的治疗2型糖尿病的双胍类口服降糖药,其降糖的机制主要有:增强胰岛素抵抗、降低血压及抑制肝脏糖异生而降低葡萄糖和三酰甘油等<sup>[19-20]</sup>。已有文献表明二甲双胍能降低糖尿病患者中多种肿瘤的发生率,但二甲双胍抗肿瘤的具体机制仍在研究当中。许婷等<sup>[21]</sup>研究显示二甲双胍能降低糖尿病患者在卵巢癌的发生率;颜英等<sup>[22]</sup>研究表明在糖尿病患者中使用二甲双胍能有效降低患者罹患大肠癌的风险;丁显飞等<sup>[23]</sup>研究揭示,二甲双胍能有效降低糖尿病患者罹患膀胱癌的风险。

最新研究显示二甲双胍能降低2型糖尿病患者肝癌的发病率和致死率;并且能抑制肝癌细胞的增殖和生长。Zhang等<sup>[24]</sup>通过整合分析大量临床数据

发现,服用二甲双胍的2型糖尿病患者,肝癌的发生率明显低于没有服用二甲双胍的糖尿病患者。Obara等<sup>[25]</sup>研究揭示二甲双胍能够通过激活AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路,上调雷帕霉素蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制因子(DEP - mammalian target of rapamycin, DEPTOR)的表达,进而抑制mTOR的表达,发挥抗肝癌的作用。同时,Dowling等<sup>[26]</sup>研究表明二甲双胍能够下调miRNA-221/222,进而靶向上调第10号染色体同源缺失性(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN),抑制AKT磷酸化,抑制肝癌细胞的增殖。但亦有专家提出质疑,主要有以下两点:增龄问题以及服用二甲双胍患者本身的特征主要是病程短,并发症少,年龄小等;因此,是否二甲双胍能降低2型糖尿病患者患肝癌的风险,用于预防肝癌的发生,还需进一步设计更加严谨的系统评价以及基础实验来加以验证。

本研究首先通过查阅大量资料,最终筛选出了含有详细发病人数的文献11篇,其中病例对照研究9个,队列研究3个;且NOS评分结果显示11篇文献NOS评分在7~9分,均为高质量文献。病例对照研究Meta-分析结果显示,与其他降糖药物相比,二甲双胍治疗可使2型糖尿病患者肝癌发病风险降低42%,倒漏斗图显示无明显的发表偏倚;队列研究Meta-分析结果显示,与其他降糖药物相比,二甲双胍治疗可使2型糖尿病患者肝癌发病风险降低47%,且敏感性分析和发表偏倚结果表明本研究结果的可靠性较高。

但本研究尚有一些不足之处,主要为以下3点:(1)部分研究没有指出服用二甲双胍患者的年龄以及服用二甲双胍的剂量及服用疗程;(2)本研究纳入的文献数量较少,仍需进行临床大样本、多中心、随机对照研究;(3)将队列研究和病理对照研

究放在一起分析,存在不足。

尽管如此,本研究仍属纳入的文献NOS评分在均7~9分,均为高质量文献,研究结果对临床寻找预防、治疗2型糖尿病合并肝癌的新方法、新手段仍有一定的指导意义;近年来,二甲双胍抗肿瘤的分子调控机制,尤其是在肝癌、大肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌等方面的研究已经成为研究者们关注的热点。为了进一步深入全面的探究二甲双胍抗肝癌作用的复杂分子调控网络和信号通路,仍需大量临床随机大样本回顾性研究和体外基础研究的支持,而这些势必将成为未来几十年研究者们关注的重要方向。

#### 参考文献

- [1] Choi Y S, Choi Y K, Choi C S, et al. Diabetes mellitus increases the risk of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection [J]. *Tumori*, 2017, 103(3): 279-285.
- [2] 高珊, 杨万水, 高静, 等. 糖尿病与原发肝癌队列研究的Meta分析 [J]. *中国预防医学杂志*, 2010, 44(8): 711-716.
- [3] Zhang Q Y, Kong J, Dong S Y, et al. Metformin exhibits the anti-proliferation and anti-invasion effects in hepatocellular carcinoma cells after insufficient radiofrequency ablation [J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 48.
- [4] Schoenleber S J, Kurtz D M, Talwalkar J A, et al. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(9): 1385-1392.
- [5] Chen T M, Lin C C, Huang P T, et al. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(5): 858-865.
- [6] Seo Y S, Kim Y J, Kim M S, et al. Association of metformin use with cancer-specific mortality in hepatocellular carcinoma after curative resection: a nationwide population-based study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(17): e3527.
- [7] Hsieh M C, Lee T C, Cheng S M, et al. The influence of type 2 diabetes and glucose-lowering therapies on cancer risk in the Taiwanese [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 413782.
- [8] Gardini A C, Marisi G, Scarpi E, et al. Effects of metformin on clinical outcome in diabetic patients with advanced HCC receiving sorafenib [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(18): 2719-2725.
- [9] Lai S W, Chen P C, Liao K F, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(1): 46-52.
- [10] Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, et al. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection [J]. *Liver Int*, 2009, 30(3): 479-486.
- [11] Donadon V, Balbi M, Mas M D, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease [J]. *Liver Int*, 2010, 30(5): 750-758.
- [12] Hassan M M, Curley S A, Li D, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2010, 116(8): 1938-1946.
- [13] Home P D, Kahn S E, Jones N P, et al. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (a diabetes outcome progression trial) and RECORD (rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes and regulation of glycaemia in diabetes) clinical trials [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(9): 1838-1845.
- [14] Nkontchou G, Cosson E, Aout M, et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(8): 2601-2608.
- [15] Ruiter R, Visser L E, van Herk-Sukel M P, et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: results from a large population-based follow-up study [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1): 119-124.
- [16] Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer results from a large-scale population-based cohort study in Japan [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(17): 1871-1877.
- [17] Oberaigner W, Ebenbichler C, Oberaigner K, et al. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol/Austria [J]. *BMC Public Health*, 2014, 14: 1058.
- [18] Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, et al. Diabetes mellitus worsens the recurrence rate after potentially curative therapy in patients with hepatocellular carcinoma associated with nonviral hepatitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(11): 1739-1746.
- [19] 付炎, 王于方, 吴一兵, 等. 天然药物化学史话: 二甲双胍60年——山羊豆开启的经典降糖药物 [J]. *中草药*, 2017, 48(22): 4591-4600.
- [20] Hawley S A, Gadalla A E, Olsen G S, et al. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated

- protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism [J]. *Diabetes*, 2002, 51(8): 2420-2425.
- [21] 许婷, 肖国宏, 杨洁, 等. 二甲双胍治疗2型糖尿病患者罹患妇科恶性肿瘤风险Meta分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 10: 999-1005.
- [22] 颜英, 汤绍辉, 黄秋燕, 等. 二甲双胍与2型糖尿病患者大肠癌发病风险关系的Meta分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2015, 7: 582-586.
- [23] 丁显飞, 豆萌萌, 周学良, 等. 二甲双胍与2型糖尿病患者膀胱癌发病风险及治疗疗效的Meta分析 [J]. *肿瘤*, 2016, 6: 659-667.
- [24] Zhang H, Gao C, Fang L, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(1): 78-87.
- [25] Obara A, Fujita Y, Abudukadier A, et al. DEPTOR-related mTOR suppression is involved in metformin's anti-cancer action in human liver cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(4): 1047-1052.
- [26] Dowling R J, Zakikhani M, Fantus I G, et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(22): 10804-10812.