

二甲双胍抗头颈部肿瘤的研究进展

吴丹丹¹, 王雪融^{2*}

1. 南京医科大学康达学院, 江苏 连云港 222000

2. 南京医科大学 基础医学院, 江苏 南京 210000

摘要: 二甲双胍是治疗2型糖尿病的首选药物, 近年来研究发现二甲双胍除了降糖作用外, 还可以抗炎、抗衰老、抗肿瘤等作用。通过查阅大量文献就二甲双胍抗头颈部肿瘤的研究进展进行综述, 并介绍了二甲双胍通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路、上调相关微小RNA (miRNAs)、抑制信号转导与转录激活因子3 (STAT3) 信号通路等作用机制抗头颈部肿瘤。

关键词: 二甲双胍; 头颈部肿瘤; 腺苷酸活化蛋白激酶; 信号转导与转录激活因子3

中图分类号: R916 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 12-2376-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.047

Research progress of metformin in head and neck cancer

WU Dandan¹, WANG Xuerong²

1. Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222000, China

2. Nanjing Medical University School of Basic Medical Sciences, Nanjing 210000, China

Abstract: Metformin is the first choice for the treatment of type 2 diabetes mellitus. In recent years, studies have found that besides its hypoglycemic effect, metformin can also have anti-inflammatory, anti-aging and anti-tumor effects. This article reviews the progress of study of metformin in head and neck cancer by reviewing a large number of literatures. Metformin can inhibit head tumors by activating AMP-activated kinase (AMPK) signaling pathway, up-regulating microRNA, or inhibiting signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway.

Key words: Metformin; head and neck cancer; AMP-activated kinase; signal transducer and activator of transcription 3

头颈部肿瘤已经成为全球第八大常见恶性肿瘤, 其中90%以上为鳞状细胞癌(HNSCC), 全球每年有超过50万的患者被诊断为头颈部鳞状细胞癌, 其总体5年生存率约50%^[1]。根据国际流行病学研究机构统计, 近年来我国头颈部肿瘤的发病率明显上升, 年发病率达15.22/10万, 约占全身恶性肿瘤的4.45%。根据国际抗癌联盟(UICC)的TMN分期, 头颈部鳞状细胞癌分为I期、II期、III期、IV期、其中I期、II期为早期, III期、IV期为中晚期^[2]。大多数患者确诊时通常已是晚期并伴随转移。单侧淋巴结转移者其5年生存率不足50%, 而双侧淋巴结转移者其5年生存率不足25%。尽管外科治疗、放射治疗和化疗取得了显著进步, 但HNSCC患者的5年

生存率却没有得到明显改善^[3]。

二甲双胍(1,1-二甲基双胍盐酸盐)是双胍类化合物, 源自法国紫丁香。几个世纪以前, 人们发现法国紫丁香可以减轻糖尿病症状。目前临床上, 二甲双胍主要针对2型糖尿病的治疗, 是一种胰岛素增敏剂^[4], 除此之外, 二甲双胍也可用于多囊卵巢综合征、代谢综合征和糖尿病预防等^[5-6]。研究表明, 二甲双胍在糖尿病患者中的使用显著降低了癌症发病率和死亡率^[7-9], 越来越多的临床试验已经将二甲双胍作为抗肿瘤辅助用药的首选药品。流行病学调查结果证实, 二甲双胍对肿瘤发生有显著影响^[10-11]。大量研究显示, 二甲双胍抑制多种人类恶性肿瘤的发生发展, 包括胃癌^[12]、胰腺癌^[13]、甲状腺

收稿日期: 2018-10-15

基金项目: 国家自然科学基金(30873099); 南京医科大学康达学院科研发展基金(KD2016KYJJZD005)

第一作者: 吴丹丹(1987—), 女, 讲师, 主要从事肿瘤药理学研究。Tel: (0518)80689623 E-mail: wutongchuan@163.com

*通信作者: 王雪融, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤药理学研究。E-mail: wangxrwn@hotmail.com

髓样癌^[14]、子宫内膜癌^[15]、乳腺癌^[16]、前列腺癌^[17]等。

1 二甲双胍与头颈部肿瘤的关系

Skinner等^[18]发表于2012年的研究发现,与对照组相比,二甲双胍治疗头颈部肿瘤组的局部复发率和总生存率显著降低($P=0.04$ 和 0.01)。在二甲双胍治疗的患者中,5年总生存率为87%,未用二甲双胍治疗的患者5年生存率为41%($P=0.04$)。提示二甲双胍明显提高了头颈部肿瘤患者的5年生存率。

Sandulache等^[9]发表于2014年的研究发现,服用了二甲双胍的头颈部肿瘤患者有更大概率控制在肿瘤早期阶段(服用了二甲双胍的患者中有48%控制在T1级肿瘤阶段,未服用二甲双胍的患者仅27%控制在T1级肿瘤阶段)和更少的转移(服用了二甲双胍的患者中有81%未转移,未服用二甲双胍的患者有50%未转移)。此外,服用二甲双胍的患者中有76%是存活的,未服用二甲双胍的糖尿病患者有41%存活的,未服用二甲双胍的非糖尿病患者有51%存活。服用二甲双胍的患者与未服用二甲双胍的糖尿病的患者相比,总体生存率显著提高(优势比3.95,95%可信区间为1.04~8.4; $P=0.04$)。服用二甲双胍的患者比未服用二甲双胍的非糖尿病患者和未服用二甲双胍的糖尿病患者,生存率明显提高(优势比分别为1.77和1.99)。

Yen等^[19]发表于2014年的研究发现,服用二甲双胍组头颈部肿瘤的发生率比未服用二甲双胍组低0.64倍($P<0.01$)。在40~65岁年龄组和>65岁的年龄组,同一年龄组中服用二甲双胍组与未服用二甲双胍的患者相比,头颈部肿瘤发生率明显降低(发病率分别为0.70和0.53;两者均 $P<0.01$)。

Stokes等^[20]发表于2018年的回顾性研究发现,1 646例头颈部肿瘤患者中,有1 144例为非糖尿病患者,378例为糖尿病未服用二甲双胍患者,124例为糖尿病服用二甲双胍患者,应用Kaplan Meier方法进行生存分析,非糖尿病患者组总体生存率为65.6%,糖尿病未服用二甲双胍患者组总体生存率为57.7%,糖尿病服用二甲双胍患者组总体生存率为73.4%($P<0.01$),2年癌症特异性存活的发生率分别为73.7%、66.1%、88.8%($P<0.01$)。在Cox多变量分析中,3组之间的总体生存率没有显著差异;然而,非糖尿病患者组和糖尿病未服用二甲双胍患者组比糖尿病服用二甲双胍患者组,癌症特异性生存率明显降低。糖尿病服用二甲双胍患者组毒性

率无明显升高。提示头颈部肿瘤合并糖尿病患者服用二甲双胍提高了癌症特异性生存率。

2 二甲双胍抗头颈部肿瘤作用机制

2.1 激活AMPK信号通路抗头颈部肿瘤

二甲双胍的抗肿瘤作用取决于患者的代谢特点和肿瘤的分子病理学。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)影响细胞能量稳态,包括糖异生、蛋白质和脂肪酸的合成、胆固醇生物合成,以及促进分解代谢过程,作为调节多种细胞内系统的代谢主开关^[21-23]。研究发现,二甲双胍激活AMPK信号通路,抑制或减弱肿瘤细胞的细胞周期、生长增殖、凋亡及侵袭转移等多个恶性生物学行为,从而最终抑制肿瘤的发生发展^[24]。AMPK也是二甲双胍抗头颈部肿瘤作用的主要介质,AMPK信号通路也是二甲双胍抗头颈部肿瘤作用最经典的途径。AMPK的下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是细胞生长和蛋白合成的关键激酶。mTOR蛋白能接收生长因子、营养成分等多种信号分子,它的C末端具有激酶活性,它是调节细胞生长和增殖的关键分子,有研究表明,超过一半的恶性肿瘤存在mTOR信号通路的过度激活现象^[25]。二甲双胍可激活AMPK,调控多条途径影响细胞的生长增殖,包括抑制mTOR信号通路^[26],引起mTOR下游的分子磷酸化失活,通过翻译起始因子4E结合蛋白(4E-BPs)和核糖体S6激酶(S6Ks),抑制肿瘤细胞蛋白的合成;同时也抑制了PI3K-PKB/AKT信号通路,从而抑制肿瘤细胞的生长和增殖^[27]。其次有研究证实,二甲双胍作用肿瘤细胞时通过肝激酶1(LKB1)信号通路和调节细胞增殖的信号通路激活AMPK,促进葡萄糖重吸收、糖酵解、脂肪酸氧化作用,减少脂肪酸及胆固醇和蛋白质的合成,降低mTOR活性,从而抑制肿瘤细胞转移^[28]。除此之外,二甲双胍还可能激活AMPK通过下调mTOR信号通路抑制血管内皮生长因子、缺氧诱导因子、肿瘤坏死因子等细胞因子的产生,从而抑制肿瘤新生血管的形成,改善缺氧微环境以及减轻炎症反应^[29]。二甲双胍也可以激活AMPK抑制ROS的产生,从而减少了DNA氧化损伤和蛋白质的表达异常导致的基因突变,而此基因突变直接参与了细胞癌变发生过程^[30-31]。二甲双胍对控制头颈部肿瘤的发生和发展有潜在的临床益处,AMPK/mTOR信号途径的研究为头颈部肿瘤的发病机制提供了分子生物学基础,有研究显示,二甲双胍可特异性抑制癌前病变的口腔黏膜增殖上皮细胞层的mTORC1,减少致癌物质引起的口腔

肿瘤病灶的大小和数量,阻止头颈部鳞状细胞癌的发展^[32]。

2.2 上调或诱导相关 miRNAs 抗头颈部肿瘤

miRNAs 是一类广泛存在于真核生物中长约 22 个核苷酸的非编码小分子单链 RNA,在进化过程中高度保守,是许多生命活动如增殖、迁移、分化、凋亡和血管生成等的关键调节因子^[33],同时还参与调控多种肿瘤的发生和发展。二甲双胍可引起肿瘤中多个 miRNA 发生明显改变,并产生明确的生物学功效。例如,二甲双胍通过调控 miR-124、miR-182、miR-27b、miR-let7b、miR-221 和 miR-181a 抑制或促进细胞周期关键蛋白的表达,致使肿瘤细胞周期停滞,抑制了肿瘤细胞的增殖^[34];二甲双胍上调 miR-let7、miR-15a、miR-128、miR-192、miR-194、miR-26a 抑制了肿瘤细胞的侵袭和迁移^[35-37];同时,二甲双胍还能增加 miR-34a、miR-30a 的表达,从而抑制肿瘤细胞 EMT^[17,38];另外,二甲双胍能上调 miR-140-5p,使其目的基因 VEGF 表达量降低,从而抑制肿瘤血管生成^[39];最后,二甲双胍能增加 miR-200c 的表达,抑制抑凋亡因子 Bcl-2 和 AKT 的表达,促进了肿瘤细胞凋亡^[40]。对口腔癌细胞系的研究发现,二甲双胍能上调抑癌因子 miR-26a,导致致癌基因 HMGA1 和 Bcl-2 抑凋亡家族重要成员 MCL-1 的表达量减少,增加了癌细胞的凋亡^[41]。许多 miRNA 如 miR-21、miR-145 和 miR-182 等可能可作为新的肿瘤标志物,用于评价病情进展,预测治疗效果。

2.3 抑制 STAT3 信号通路抗头颈部肿瘤

信号转导与转录激活因子(STAT)蛋白家族是可以被白细胞介素类、生长因子类及某些癌蛋白等多种细胞因子受体激活的一组蛋白。其中,STAT3 是人类恶性肿瘤中最常见被激活的 STAT 家族成员,因为它参与了多种肿瘤的致癌信号通路和胞内信号转导通路,并可以被多个促炎因子和生长因子活化^[42]。近年来的研究^[43-47]已证实,STAT3 在许多造血系统肿瘤及实体肿瘤中均有异常表达,STAT3 参与了肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭、转移、血管生成等。研究发现,二甲双胍可以通过抑制 IL-6 介导的 STAT3 酪氨酸磷酸化,进而抑制肿瘤细胞的上皮间质转化和肿瘤的生长和转移^[48]。我们的研究发现二甲双胍可通过抑制 IL-6 介导的 STAT3 酪氨酸的磷酸化,进而抑制头颈部肿瘤的转移。

3 二甲双胍抗头颈部肿瘤的临床应用前景

现阶段,头颈部肿瘤在威胁人类生命健康的恶性肿瘤中占有一定比例,传统的治疗方法对头颈部

肿瘤有许多不良影响,严重降低患者的生活质量。因此,突破传统探索新的低细胞毒性的治疗至关重要。这不仅是头颈部肿瘤亟待解决的问题,也是所有恶性肿瘤必须要解决的问题。其次,传统的抗肿瘤药物存在严重的耐药性,探索新的药物,将大大丰富联合用药的方案。二甲双胍最早应用于临床有赖于它的降糖作用,后来的研究和应用中发现,二甲双胍的作用不只针对糖尿病,在多囊卵巢综合征、代谢综合征和糖尿病预防也有突出表现,尤其是当前提出的二甲双胍可能作为一种新型的多方位的药物来预防和治疗肿瘤,将二甲双胍的研究又推向了新的高潮。

二甲双胍的优势在于毒性小、价格低廉,更利于在临床上开展使用,为肿瘤患者长期用药提供保障。到目前为止,二甲双胍最明显的不良反应是恶心和腹泻^[49]。研究实验和临床的病例对照分析证实二甲双胍能够抑制头颈部肿瘤的发生发展,同时改善其预后,提高生活质量。目前,二甲双胍应用于临床还尚存在以下几个问题:首先,相比较其他肿瘤而言,二甲双胍在头颈部肿瘤的研究相对较少,研究不够充分,不够透彻。希望以后有越来越多的人员参与到此领域,快速推动二甲双胍临床应用于头颈部肿瘤的治疗的发展,提前让头颈部肿瘤患者生活质量提高,生存率提高,挽救更多的生命。其次,在基础研究中,二甲双胍的药物浓度远远高于临床中使用的浓度,虽然二甲双胍现在没有临床药物浓度过高引起疾病的案例,但是无论毒性再小的药物,浓度过高都可能有毒性或者较大的副作用,所以宜控制在一定浓度,也是为了明确二甲双胍在治疗肿瘤时的给药剂量;也可通过寻找新的二甲双胍联合用药方案,减少药物的用量,既能达到治疗效果,同时又能不损伤正常的机体功能,既经济,又可减少化疗药物的毒性及较强的副反应,同时还能延长肿瘤细胞的耐药所需的时间。而同时联合用药对肿瘤的抑制效果也比单一用药要好。最后还是由于人们对头颈部肿瘤的研究相对较少,所以二甲双胍抗头颈部肿瘤的作用机制还不是十分完善,但是随着时间的推移,越来越多的人参与到其中,越来越多的科学技术得到应用,对二甲双胍抗头颈部肿瘤的作用的机制会有更加深入的认识,为头颈部肿瘤的治疗提供新的理论依据。虽然二甲双胍存在以上几点不足,但是我相信二甲双胍作为一种新型的抗头颈部肿瘤药物应用于临床的可能性很大。

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.
- [2] Greene F L, Sobin L H. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC [J]. J Surg Oncol, 2009, 99(5): 269-72.
- [3] Muller S, Su L, Tighiouart M, et al. Distinctive E-cadherin and epidermal growth factor receptor expression in metastatic and nonmetastatic head and neck squamous cell carcinoma: predictive and prognostic correlation [J]. Cancer, 2008, 113(1): 97-107.
- [4] Kirpichnikov D, Mcfarlane S I, Sowers J R. Metformin: an update [J]. Ann Intern Med, 2002, 137(1): 25-33.
- [5] Giovannucci E, Harlan D M, Archer M C, et al. Diabetes and cancer: a consensus report [J]. Diabetes Care, 2010, 33(7): 1674-85.
- [6] Knowler W C, Barrett-Connor E, Fowler S E, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin [J]. N Engl J Med, 2002, 346(6): 393-403.
- [7] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33411.
- [8] Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71583.
- [9] Sandulache V C, Hamblin J S, Skinner H D, et al. Association between metformin use and improved survival in patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Head Neck, 2014, 36(7): 1039-43.
- [10] Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer [J]. Diabetes Care, 2010, 33(6): 1304-8.
- [11] Leone A, Di Gennaro E, Bruzzese F, et al. New perspective for an old antidiabetic drug: metformin as anticancer agent [J]. Cancer Treat Res, 2014, 159: 355-76.
- [12] Kato K, Gong J, Iwama H, et al. The antidiabetic drug metformin inhibits gastric cancer cell proliferation *in vitro* and *in vivo* [J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(3): 549-60.
- [13] Bao B, Wang Z, Ali S, et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2012, 5(3): 355-64.
- [14] Klubo-Gwiedzinska J, Jensen K, Costello J, et al. Metformin inhibits growth and decreases resistance to anoikis in medullary thyroid cancer cells [J]. Endocr Relat Cancer, 2012, 19(3): 447-456.
- [15] Tan B K, Adya R, Chen J, et al. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): 808-816.
- [16] Kusturica J, Kulo Cesic A, Gusic E, et al. Metformin use associated with lower risk of cancer in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. Med Glas (Zenica), 2017, 14(2): 176-181.
- [17] Zhang J, Shen C, 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.
- [18] Skinner H D, Sandulache V C, Ow T J, et al. TP53 disruptive mutations lead to head and neck cancer treatment failure through inhibition of radiation-induced senescence [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(1): 290-300.
- [19] Yen Y C, Lin C, Lin S W, et al. Effect of metformin on the incidence of head and neck cancer in diabetics [J]. Head Neck, 2015, 37(9): 1268-1273.
- [20] Stokes W A, Eguchi M, Amini A, et al. Survival impact and toxicity of metformin in head and neck cancer: An analysis of the SEER-Medicare dataset [J]. Oral Oncol, 2018, 84: 12-19.
- [21] Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer [J]. Oncotarget, 2011, 2(12): 896-917.
- [22] Pollak M. Energy metabolism, cancer risk, and cancer prevention [J]. Recent Results Cancer Res, 2009, 181: 51-54.
- [23] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action [J]. J Clin Invest, 2001, 108(8): 1167-1174.
- [24] Shackelford D B, Shaw R J. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(8): 563-575.
- [25] Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X, et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression [J]. Oncogene, 2013, 32(4): 403-413.
- [26] Emami Riedmaier A, Fisel P, Nies A T, et al. Metformin and cancer: from the old medicine cabinet to pharmacological pitfalls and prospects [J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(2): 126-135.
- [27] Dowling R J, Goodwin P J, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment [J]. BMC Med, 2011, 9: 33.
- [28] Lin C C, Yeh H H, Huang W L, et al. Metformin enhances

- cisplatin cytotoxicity by suppressing signal transducer and activator of transcription-3 activity independently of the liver kinase B1-AMP-activated protein kinase pathway [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(2): 241-250.
- [29] Tadakawa M, Takeda T, Li B, et al. The anti-diabetic drug metformin inhibits vascular endothelial growth factor expression via the mammalian target of rapamycin complex 1 / hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway in ELT-3 cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 399: 1-8.
- [30] Algire C, Moiseeva O, Deschenes-Simard X, et al. Metformin reduces endogenous reactive oxygen species and associated DNA damage [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(4): 536-543.
- [31] Lee J H, Kim J H, Kim J S, et al. AMP-activated protein kinase inhibits TGF- β -, angiotensin II-, aldosterone-, high glucose -, and albumin-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(6): F686-697.
- [32] Vitale-Cross L, Molinolo A A, Martin D, et al. Metformin prevents the development of oral squamous cell carcinomas from carcinogen-induced premalignant lesions [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(4): 562-573.
- [33] Ji W, Sun B, Su C. Targeting MicroRNAs in cancer gene therapy [J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(1): 21.
- [34] Jiang X, Ma N, Wang D, et al. Metformin inhibits tumor growth by regulating multiple miRNAs in human cholangiocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3178-3194.
- [35] Yan L, Zhou J, Gao Y, et al. Regulation of tumor cell migration and invasion by the H19 / let-7 axis is antagonized by metformin-induced DNA methylation [J]. *Oncogene*, 2015, 34(23): 3076-3084.
- [36] Huang D, He X, Zou J, et al. Negative regulation of Bmi-1 by AMPK and implication in cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 6188-6200.
- [37] Li W, Yuan Y, Huang L, et al. Metformin alters the expression profiles of microRNAs in human pancreatic cancer cells [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 96(2): 187-195.
- [38] Cifarelli V, Lashinger L M, Devlin K L, et al. Metformin and rapamycin reduce pancreatic cancer growth in obese prediabetic mice by distinct microRNA-regulated mechanisms [J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1632-1642.
- [39] Li Y, Li L, Zhang G, et al. Crucial microRNAs and genes in metformin's anti-pancreatic cancer effect explored by microRNA-mRNA integrated analysis [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1): 20-27.
- [40] Zhang J, Li G, Chen Y, et al. Metformin inhibits tumorigenesis and tumor growth of breast cancer cells by upregulating miR-200c but downregulating AKT2 expression [J]. *J Cancer*, 2017, 8(10): 1849-1864.
- [41] Wang F, Xu J, Liu H, et al. Metformin induces apoptosis by microRNA-26a-mediated downregulation of myeloid cell leukaemia-1 in human oral cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4671-4676.
- [42] Siveen K S, Sikka S, Surana R, et al. Targeting the STAT3 signaling pathway in cancer: role of synthetic and natural inhibitors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2): 136-154.
- [43] Ishida F, Matsuda K, Sekiguchi N, et al. STAT3 gene mutations and their association with pure red cell aplasia in large granular lymphocyte leukemia [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(3): 342-346.
- [44] Geletu M, Guy S, Raptis L. Effects of SRC and STAT3 upon gap junctional, intercellular communication in lung cancer lines [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(10): 4401-4410.
- [45] Ramakrishna G, Rastogi A, Trehanpati N, et al. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: new molecular insights on inflammation and cellular senescence [J]. *Liver Cancer*, 2013, 2(3-4): 367-383.
- [46] Hsu F N, Chen M C, Lin K C, et al. Cyclin-dependent kinase 5 modulates STAT3 and androgen receptor activation through phosphorylation of Ser(7) (2) (7) on STAT3 in prostate cancer cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(8): E975-986.
- [47] Ibrahim S A, Hassan H, Vilardo L, et al. Syndecan-1 (CD138) modulates triple-negative breast cancer stem cell properties via regulation of LRP-6 and IL-6-mediated STAT3 signaling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85737.
- [48] Zhao Z, Cheng X, Wang Y, et al. Metformin inhibits the IL-6-induced epithelial-mesenchymal transition and lung adenocarcinoma growth and metastasis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95884.
- [49] Goodwin P J, Ligibel J A, Stambolic V. Metformin in breast cancer: time for action [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20): 3271-3273.