



学 校 代 码 10459  
学号或申请号                       
密 级 公 开

# 郑 州 大 学

## 专业硕士学位论文

二甲双胍干预对乳腺癌伴糖调节受损患者化疗后血糖影响的临床研究

作 者 姓 名： 翟媛媛

导 师 姓 名： 陈建中 教授

专业学位名称： 外科学

培 养 院 系： 郑州大学第二附属医院

完 成 时 间： 2016 年 4 月

A thesis submitted to  
Zhengzhou University  
For the degree of Master

Clinical effect of metformin intervention on blood glucose  
in breast cancer patients with impaired glucose regulation  
after chemotherapy

By Yuanyuan Zhai

Supervisor: Prof. Jianzhong Chen

Surgery

The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University

April 2016

## 原创性声明

郑重声明：本人所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下独立进行研究、撰写完成的。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人和集体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确的方式表明。本声明的法律责任有本人承担。

学位论文作者：

日期： 年 月 日

## 学位论文使用授权说明

本人在导师指导下完成的论文及相关的职务作品，知识产权归属郑州大学。根据郑州大学有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权郑州大学可以将本学位论文的全部或部分编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或者其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。本人离校后发表、使用学位论文或与论文相关的学术论文或成果时，第一署名单位仍然为郑州大学。

学位论文作者：

日期： 年 月 日

# 二甲双胍干预对乳腺癌伴糖调节受损患者化疗后血糖影响的临床研究

研究生：翟媛媛

导师：陈建中 教授

郑州大学第二附属医院 乳腺外科

河南 郑州 450014

## 摘要

### 背景与目的

乳腺癌是女性常见肿瘤，近年来，随着生态环境、生活方式改变，乳腺癌发病率逐年上升，成为威胁妇女生命健康主要的肿瘤性疾病。同样，随着人们生活方式的不断改变，糖尿病和糖调节受损的发生率也随着逐渐上升，并且每年约有 10% 的糖耐量异常患者发展成为 2 型糖尿病。有研究发现，恶性肿瘤的患者在接受化疗过程中，糖调节受损和糖尿病的发生率均高于正常人群，而且化疗病人糖调节受损转变成 2 型糖尿病的发病率也迅速升高。因此在乳腺癌患者化疗过程中，如何干预糖调节受损患者，对减少糖尿病的发病率尤其重要。

糖调节受损（IGR）又称为糖尿病前期，是机体代谢处于正常状态与糖尿病之间的阶段，包括空腹血糖受损（IFG）和糖耐量减低（IGT）以及二者的合并状态。有流行病学研究发现，国内 IGT 发展为糖尿病的年转变率约为 2~14%，然而在 IGR 这一中间代谢阶段，是唯一可逆转为正常糖耐量（NGT）的特殊时期；国内有项研究显示，调查 346 名北京首钢工人中 30~64 岁的 IGT 患者，两年后有 148 例（42.8%）转变为正常糖耐量，所以对糖调节受损（IGR）的干预治疗是预防 2 型糖尿病（DM）发生的重要阶段。国内外已有一些前瞻性的研究（2-10 年不等）显示改变生活方式可减少 30%~50% 的 DM 的发生，但长期坚持比较困难，干预效果较差；也有文献研究发现，胰岛素干预恶性肿瘤化疗中糖耐量异常患者，可减少糖尿病发病率；阿卡波糖和二甲双胍药物干预普通人群中 IGR 患者，可减少糖尿病的发病率。二甲双胍是直接作用于糖的代谢过程，并不是通

过刺激胰岛素  $\beta$  细胞、增加胰岛素的浓度起到的降低血糖的作用，而且对已经受损的胰岛  $\beta$  细胞功能起到保护作用，从而避免使其受到进一步的损害；与使用胰岛素相比，患者依从性好，口服方便，不但降低了低血糖等不良反应的发生，而且价格低廉，经济负担小；与磺脲类降糖药物相比，可减少低血糖不良反应的发生；与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂（阿卡波糖）相比，减少了对患者胃肠道刺激，减轻患者化疗期间胃部不适。有研究证实：二甲双胍可以改善恶性肿瘤患者的预后，在对乳腺癌患者进行辅助治疗时，联合使用二甲双胍能起到更好的效果；另外，二甲双胍对乳腺癌细胞的增殖有抑制作用。目前很少有干预研究对象是乳腺癌伴糖调节受损患者，作为一个较新颖的研究，本试验通过对乳腺癌伴糖调节受损患者化学治疗期间，早期应用二甲双胍干预的方法，探讨二甲双胍干预治疗对此类患者近期血糖水平的影响。

## 方法

根据入选标准与排除标准,回顾性分析 2013 年 10 月至 2015 年 10 月我科收治的 60 例乳腺癌伴调节受损患者，年龄（35~75 岁），采用随机划分方法，分为试验组 30 例和对照组 30 例。试验组：应用二甲双胍治疗，化疗期间给予二甲双胍 0.25g,bid,po；并饮食控制加运动锻炼；对照组：化疗期间仅饮食控制加运动锻炼。分别记录化疗前及化疗第 2.4.6 周期结束时两组患者血糖水平[空腹血糖（FGB）、OGTT2h 血糖（2hPG）]；收集所有入组者的病理结果，年龄、绝经状况、BMI、肝肾功能指标等结果，建立数据库。连续性的变量以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，计量资料用例数（百分比）表示，应用 t 检验和  $\chi^2$  检验进行统计学数据的处理，若  $p < 0.05$  认为有统计学意义。所有数据均采用 SPSS16.0 统计学软件处理。

## 结果

1. 本研究共入组 60 例乳腺癌伴 IGR 患者，随机分为实验组 30 例，对照组 30 例，共计完成 60 例，脱失 0 例。
2. 实验组与对照组在年龄，乳腺癌分期、BMI、甘油三脂，总胆固醇、ALT、AST 等各项指标均无统计学意义，差异无显著性 ( $p > 0.05$ )。
3. 实验组和对照组患者的空腹血糖均值和 OGTT2h 血糖均值，随着化疗疗程的增加，均逐渐升高；和对照组相比，实验组空腹血糖、OGTT2h 血糖上升速度较慢，间接说明二甲双胍干预有效。
4. 观察患者化疗期间应用二甲双胍的疗效，实验组 30 例 IGR 中有 10 例

(33.33%) 逆转为正常糖耐量, 对照组30例中有3例(10%) 逆转为正常糖耐量, 实验组逆转率明显高于对照组, 差异具有统计学意义( $p=0.036$ )。实验组30例IGR中有4例(13.33%) 发展成糖尿病, 对照组30例中有10例(33.33%) 发展成2型糖尿病, 在化疗结束时, 实验组糖尿病的发生率较对照组显著减少( $p<0.05$ ), 差异具有统计学意义。两组间比较可见在空腹血糖、OGTT2h血糖的降糖力度上, 实验组优于对照组。

5. 两组发生不良事件均为轻度不良事件, 两组对比无统计学差异( $p>0.05$ )。经对症处理后症状缓解, 均无出现受试者退出本研究, 安全性及耐受性良好。

## 结论

1. 乳腺癌伴糖调节受损患者接受多周期化疗可影响其血糖代谢, 造成部分患者糖代谢状态恶化, 甚至发生糖尿病。
2. 二甲双胍干预治疗乳腺癌化疗伴糖调节受损患者, 能有效控制血糖, 改善患者的糖代谢状态, 延缓进展为糖尿病的进程。
3. 二甲双胍在本实验中具有良好的安全性。

## 关键词

二甲双胍, 乳腺癌, 化疗, 糖调节受损

# **Clinical effect of metformin intervention on blood glucose in breast cancer patients with impaired glucose regulation after chemotherapy**

Postgraduate Yuanyuan Zhai

Supervisor Jianzhong Chen

Department of Breast Surgery

The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University

Zhengzhou 450014

## **Abstract**

### **Background and objective**

Breast cancer is the most common cancer among women. Recently, the incidence of breast cancer has increased yearly as the environment and lifestyle change and it has become a major life-threatening neoplastic disease for women. Similarly, in line with changing lifestyles, the incidence of diabetes and impaired glucose regulation gradually increases, and about 10% of patients with abnormal glucose tolerance develop into type 2 diabetes each year. Studies have found that cancer patients receiving chemotherapy have the higher incidence of impaired glucose regulation and diabetes than the normal population, and the occurrence rate of chemotherapy patients with impaired glucose regulation develop into type 2 diabetes disease increase rapidly. Therefore, it is especially important to investigate how to intervene in patients with impaired glucose regulation to reduce the incidence of diabetes.

Impaired glucose regulation (IGR), also known as pre-diabetes, is a stage between normal metabolism and diabetes, including impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and the merger of IFG and IGT. Epidemiological studies have found that the domestic development of IGT for diabetes in transformation rate is about 2 ~ 14%, IGR, the intermediary metabolism, is a special

stage with the only reversibility to normal glucose tolerance (NGT); One study showed that domestic investigation in 346 Beijing shougang workers 30 ~ 64 - year - old patients with IGT, two years later in 148 patients (42.8%) into a normal glucose tolerance, so the intervention in impaired glucose regulation (IGR) is an important stage to prevent type 2 diabetes mellitus (DM). There have been some prospective researches (2~10 years ranging) showing that lifestyle changes can reduce 30% ~50% incidence of DM, but it's more difficult to adhere for a long term and has less intervention; It also has been found that insulin intervention in patients with impaired glucose tolerance during chemotherapy, can reduce the incidence of diabetes; the intervention of Acarbose and metformin drugs in IGR patients during general population can reduce the incidence of diabetes. There have been some prospective researches (2~10 years ranging) show lifestyle changes can reduce 30%~50% incidence of DM, but more difficult to adhere to long-term, less intervention; The literature also found that insulin intervention in cancer chemotherapy in patients with impaired glucose tolerance, can reduce the incidence of diabetes; Acarbose and metformin drug intervention IGR patients in the general population, can reduce the incidence of diabetes. Metformin has a direct role in sugar metabolism, not by stimulating insulin  $\beta$  cells but by increasing blood glucose lowering effect of insulin levels play, and plays a protective role in already damaged islet  $\beta$ -cell function, so as to avoid it being further damage; Compared with sulfonylurea drugs, it has patients' good compliance and convenient oral, reduces the incidence of adverse reactions of hypoglycemia as well as it is cheap; Compared with  $\alpha$ - glucosidase inhibitors (acarbose), it reduces gastrointestinal irritation for patients and relieves stomach discomfort during chemotherapy. Research has shown that: metformin can improve the prognosis of patients with malignant tumors, and it can cause good effects in combination with metformin for patients with early breast cancer receiving adjuvant therapy; In addition, metformin inhibited the proliferation of breast cancer cells. At present there are few intervention research on breast cancer patients with sugar regulation damaged , as a relatively new research ,this project is used to investigate the influence of metformin therapy on recent blood sugar levels of these patients by using early intervention with metformin on breast cancer patients with impaired



glucose regulation during chemotherapy.

## Methods

According to inclusion criteria and exclusion criteria, a retrospective analysis about sixty cases of breast cancer patients treated with IGR from our department between October 2013 and October 2015 was conducted and their ages were 35~75 years old. The random division method was used to divide patients into experimental and control group and each group had thirty patients. In the treatment group, 0.25 g, bid, po. metformin was given during chemotherapy, diet was controlled and exercise was strengthened; in the control group: only diet was controlled and exercise was strengthened during chemotherapy. Blood glucose levels [fasting plasma glucose (FGB), OGTT2h glucose (2hPG)] of these two groups before and by the end of the the second.the fourth and the sixth cycles of chemotherapy were recorded; Pathology results, patient ages, menopausal status, BMI and liver and kidney function results were collected to establish a database. Continuous variables were expressed with mean  $\pm$  standard deviation ( $\bar{x} \pm s$ ) and measurement data were expressed with the number of cases (percentage). The t test and  $\chi^2$  test were used for statistical analysis.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. All data were processed using SPSS16.0 statistical software.

## Result

1. The study enrolled sixty patients with breast cancer with IGR and they were randomly divided into experimental group and control group and each group had thirty patients, no patients dropped out.

2. There were not statistically significant differences in age, breast cancer staging, BIM, triglycerides, total cholesterol, ALT, AST, and other indicators between experimental and control groups ( $p > 0.05$ ).

3. Patients' average fasting glucose and OGTT2h average blood glucose in the experimental group and control group increased as the chemotherapy regimen increased; compared with control group, the one in experimental group increased slower, indirectly showing that metformin intervention was effective.

4. The efficacy of metformin was observed in patients during chemotherapy, ten cases in the experimental group of thirty IGR patients (33.33%) were reverted to

normal glucose tolerance, while three patients (10%) in the control group of thirty patients were reverted to normal glucose tolerance; the reversal rate of the experimental group was higher compared to the one of the control group, the difference was statistically significant ( $p=0.036$ ). Four cases (13.33%) in the experimental group of thirty IGR patients were changed to diabetes mellitus, ten cases (33.33%) in the control group were changed to type 2 diabetes mellitus, at the end of chemotherapy, the incidence of the experimental group of diabetes significantly reduced compared to the one of the control group ( $p<0.05$ ). Comparison between two groups in fasting blood glucose and the blood sugar glucose OGTT2h efforts showed that the experimental group was better than the control group.

5. The adverse events of these two groups were slight, and there was no significant difference between two groups ( $p>0.05$ ). After symptomatic treatment symptoms, no subjects withdraw from the study appeared, safety and well tolerated.

### **Conclusion**

1. Breast cancer patients with impaired glucose regulation receiving multiple cycles of chemotherapy can affect their glucose metabolism, causing some patients sugar metabolism condition deteriorated, even into diabetes mellitus.

2. Metformin treatment of breast cancer with chemotherapy in patients with impaired glucose regulation, can effectively control blood glucose and improve patients' glucose metabolism, delay the process of progression to diabetes mellitus.

3. Metformin in this research has a good security.

### **Key words**

Metformin, breast cancer, chemotherapy, impaired glucose regulation.

英文缩略词表

缩略词	英文名称	中文名称
IQR	Impaired glucose regulation	糖调节受损
IFG	Impaired fasting glucose	空腹血糖受损
IGT	Impaired glucose tolerance	糖耐量异常
NGT	Normal glucose tolerance	正常糖耐量
DM	Diabetes mellitus	糖尿病
FPG	Fast plasma glucose	空腹血糖
OGTT	Oral glucose tolerance test	口服糖耐量试验
2hPG	2 hour plasma glucose	餐后两小时血糖
BMI	Body mass index	身体质量指数
TC	Total Cholesterol	总胆固醇
TG	Triglycerides	甘油三脂
ALT	Alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
AST	Asparagine acyltransferase	天门冬氨酰基转移酶
CRE	Creatinine	肌酐
BUN	Blood urea nitrogen	血尿素氮

目 录

**论文部分**

前 言 .....	1
资料与方法 .....	3
结 果 .....	11
讨 论 .....	17
结 论 .....	23
参考文献 .....	24

**综述部分**

二甲双胍与乳腺癌关系的研究新进展 .....	28
参考文献 .....	35

**附录部分**

个人简历 .....	39
致谢 .....	40

# 二甲双胍干预对乳腺癌伴糖调节受损患者化疗后血糖影响的临床研究

研究生：翟媛媛

导 师：陈建中 教授

郑州大学第二附属医院 乳腺科

河南 郑州 450014

## 前 言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，乳腺癌不仅危及患者的生命，而且造成女性性器官的损毁。在西方发达国家，乳腺癌占女性恶性肿瘤的首位，我国虽是乳腺癌低发病率国家，但年均增长速度却高于高发国家 1~2 个百分点，以每年 2% 的速度递增<sup>[1]</sup>。与此同时，据中华医学会糖尿病分会统计，作为目前最常见的慢性病之一的糖尿病，其发病率呈逐年升高的趋势，在我国的发病率已达 9.7%<sup>[2]</sup>；乳腺癌和糖尿病有着许多相同的危险因子（肥胖、年龄等），这两种疾病，在临床上常合并出现<sup>[3]</sup>。近年来，研究者发现糖尿病不仅使患乳腺癌的风险显著升高<sup>[4]</sup>，而且糖尿病增加了乳腺癌患者发病率、死亡率。这两种疾病给患者带来巨大的痛苦，已经成为国际卫生组织尤为重视的疾病。糖尿病前期，也称为糖调节受损（IGR）：是人类机体处于正常状态与糖尿病之间的代谢阶段，包括空腹血糖受损（IFG），糖耐量异常（IGT），以及二者合并状态。糖调节受损是 2 型糖尿病发病过程中的必经阶段，积极干预糖调节受损是预防糖尿病的关键。自 20 世纪 70~80 年代以来，大量的临床试验证实表明，化疗不仅对乳腺癌患者的生存率能明显提高，而且改善了癌症患者的生存质量，乳腺癌综合治疗包括化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗等，化疗作为其中重要的治疗手段，对乳腺癌血糖及胰岛功能的影响越来越受到关注<sup>[5,6]</sup>；有研究发现，化疗可使乳腺癌患者的糖耐量发生改变，甚至诱发患 2 型糖尿病。美国癌症研究所最近所发表的《常见不良事件评价标准》<sup>[7]</sup>中，化疗毒副作用的评价系统增加了化疗对癌症合并糖尿病患者的影响以及化疗对癌症患者血糖的影响两项。所以，

针对乳腺癌化疗伴糖调节受损患者，早期干预治疗显得尤为重要。

糖尿病由基因和环境因素共同致病，而环境因素主要包括现代不良生活方式，营养过剩，体力活动不足等。生活方式干预为目前公认的 IGR 治疗的最有效方法，大庆糖尿病预防<sup>[8]</sup>、糖尿病预防计划(DPP)<sup>[9]</sup>等国内外等大型临床研究证明，强化生活方式的干预方式能够降低 30%~58%的 2 型糖尿病发生率。但是上述大型临床试验往往均需要耗费大量的人力物力进行监测、管理及质量控制，并且强化生活方式的干预方式难以坚持，从依从性、有效性、成本效益上来分析，均很难将其研究结果推广到大众生活当中。欧洲糖尿病研究协会与美国糖尿病学会共同推荐二甲双胍为糖尿病一线治疗的最佳选择。二甲双胍是直接作用于糖的代谢过程，并不是通过刺激胰岛素  $\beta$  细胞，而是增加胰岛素的浓度起到的降低血糖的作用，对已经受损的胰岛  $\beta$  细胞功能起到保护作用，从而避免使其受到进一步的损害。研究发现，二甲双胍不仅可以减少肝糖原的产生，而且降低肠道对糖的吸收，提高胰岛素的敏感性是通过增加对外周糖的摄取和利用实现的，所以很少会引起糖尿病患者或正常人发生低血糖<sup>[10]</sup>。许多临床研究显示，二甲双胍的长期应用降低了乳腺癌的患病风险<sup>[11]</sup>，使乳腺癌患者的病理学完全缓解率（PCR）有所提高<sup>[12]</sup>，而且乳腺癌患者的预后也有所改善，成为乳腺癌的独立预后因素<sup>[13]</sup>。随着人们对二甲双胍抑制恶性肿瘤作用的深入研究，研究者们发现，化疗药物联合使用二甲双胍，不但能减少化疗药物的剂量，从而减轻化疗药物的毒副作用，还能增强化疗药物的治疗效果。相对于单独使用化疗药物，二甲双胍联合紫杉醇、顺铂或阿霉素，能显著提高这些化疗药物对乳腺癌、前列腺癌和肺癌细胞的抗增殖作用<sup>[14]</sup>。美国哈佛大学医学院的一项相关研究<sup>[15]</sup>认为，化疗可以杀死形成实体肿瘤的癌细胞，但对其干细胞却无可奈何，癌症干细胞不同于一般的肿瘤细胞，它有抵制化疗药物的作用，可以继续分化形成不同种类的肿瘤细胞，使肿瘤再度形成。然而二甲双胍能选择性地杀死癌症干细胞，将来有可能通过二甲双胍和化疗药物联用治疗恶性肿瘤患者，这样不仅能减少副作用，而且能起到更好的治疗效果。

本实验回顾性的研究 2013 ~ 2015 年入住我院的乳腺癌伴糖调节受损患者，对二甲双胍干预乳腺癌化疗伴 IGR 患者治疗效果进行评价，分析其临床疗效，探讨是否可逆转、延缓糖尿病的发生进程。

## 资料与方法

### 1.1 研究对象

#### 1.1.1 入选标准：

1) 2013 年 10 月至 2015 年 10 月期间，在郑州大学第二附属医院乳腺外科因乳腺肿瘤而住院治疗的女性患者；2) 年龄 $\geq 35$ 岁，且 $\leq 75$ 岁；3) 术后病理或穿刺结果为乳腺癌；4) 糖调节受损患者；4) 符合化疗指征的患者入院前无恶性肿瘤病史；5) 无放疗及化疗病史；6) 无慢性传染病或其他传染病史；7) 无吸烟及酗酒史。

#### 1.1.2 排除标准：

1) 严重肝肾功能异常，不能耐受化疗；2) 心电图、X 线摄片、或彩超发现异常，且怀疑严重心肺及消化系统、生殖系统疾病者；3) 妊娠期女性；4) 正在长期服用可引起血糖升高的药物，如糖皮质激素、抗抑郁药物、利尿剂等；4) 曾患或者现患可引起继发性糖尿病、或继发性糖调节受损的疾病，如内分泌疾病（甲状腺功能亢进、醛固酮增多症、嗜络细胞瘤、皮质醇增多症、胰高糖素瘤、生长抑素瘤等）。

### 1.2 入组方法

#### 1.2.1 二甲双胍试验组

30 例患者应用二甲双胍治疗，化疗期间给予二甲双胍 0.25g,bid,po。并饮食控制加运动锻炼

#### 1.2.2 对照组

30 例患者化疗期间仅饮食控制加运动锻炼。

#### 1.2.3 入组患者均知情同意本试验。

## 2 研究方法

### 2.1 资料采集项目及方法

#### 2.1.1 问诊

入院当天在医生办公室问诊。重点记录患者年龄、既往史（糖尿病史）、月经史、生育史、吸烟及饮酒史、乳腺癌等肿瘤家族史、糖尿病等遗传家族史。

#### 2.1.2 体格检查

体格检查内容包括：身高、体重、身体质量指数。测量及计算方法：所有被测者在同一身高体重计,测量身高与体重。根据测得数值，计算身高质量指数。

#### 2.1.3 实验室检查

以下所有项目均交由郑大二附院检验科进行检测

##### 1) 血常规、血生化、肝肾功能

所有被测者采血前一天禁食高脂、高糖食物，过夜空腹抽血，查血常规、血生化、肝肾功能。

中文名称	英文缩写	单位	参考范围
谷草转氨酶	AST	U/L	13-40
谷丙转氨酶	ALT	U/L	5-40
肌酐	CRE	μmol/L	59-104
血尿素氮	BUN	mmoI/L	3.2-6.1
甘油三酯	TC	mmoI/L	<1.7
总胆固醇	TG	mmoI/L	<5.2

##### 2) 糖代谢指标

对既往未诊断过糖尿病的患者进行口服糖耐量试验（OGTT）。

OGTT 方法：检测前每天碳水化合物摄入量至少 150g，并保持正常体力活动检测前一天，禁食酒、咖啡，保持情绪稳定，过夜空腹 12h 左右，检测当天晨起，空腹状态下抽取静脉血，分别检测空腹血糖、糖化血红蛋白；然后，



立即将 82.5 克(含水)葡萄糖溶解于 250~300 毫升水中, 5 分钟饮用完, 2 小时后再次抽取静脉血, 测定 OGTT2h 血糖。检测当中, 被测者禁食其他食物, 不吸烟, 保持安静, 不能剧烈运动。

#### 2.1.4 辅助检查

心电图检查和胸部 X 线摄片检查, 了解基本心肺情况。

彩超检查: 消化系统, 生殖系统器官情况。

#### 2.1.5 病理检查

由郑州大学第二附属医院病理科完成, 对于本院手术切除的标本进行病理学检查, 主要内容为: 测量原发肿瘤病灶的长径, 统计淋巴结转移得而数目, 确定病理类型, 进行免疫组化分析。

## 2.2 诊断标准和相关的公式

### 2.2.1 身体质量指数的计算公式

身体质量指数 (Body mass index, BMI) = 体重/身高(kg/m<sup>2</sup>)

### 2.2.2 超重和肥胖的标准

根据身体质量指数 (BMI) 世界卫生组织定义为:

BMI < 18.5 体重过低

18.5 ≤ BMI ≤ 23.9 正常

BMI > 24 超重

BMI > 28 肥胖

### 2.2.3 糖代谢状态分类诊断标准

表: 糖代谢状态分类 (WHO2000)

	NGT	IFG	IGT	DM
空腹血糖(mmol/L)	<6.1	6.1-7.0	<7.0	≥7.0
OGTT2h 血糖 (mmol/L)	<7.8	<7.8	7.8-11.1	≥ 11.1

## 2.2.4 乳腺癌病理诊断及分期

### 1) 乳腺癌 TNM 病理分期标准:

根据美国癌症联合委员会 (AJCC), 2010 年发布的《AJCC 乳腺癌分期》(第七版), 进行乳腺癌的 TNM 分期:

#### T—原发肿瘤(体格检查和影像学检查)

Tx 原发肿瘤无法评估

T0 无原发肿瘤证据

Tis: 原位癌

T1 肿瘤最大径 $\leq 2\text{cm}$

T2 肿瘤的最大径 $> 2.0\text{cm}$ ,  $\leq 5.0\text{cm}$

T3 肿瘤的最大径 $> 5.0\text{cm}$

T4 任何体积的肿瘤直接侵犯胸壁和/或皮肤(溃疡或结节)

#### N—区域淋巴结(体格检查和影像学检查)

Nx 对区域淋巴结无法评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 可活动的同侧 I、II 组腋淋巴结

N2 融合或固定的同侧 I、II 组腋淋巴结; 或临床发现的内乳淋巴结转移而没有腋淋巴结转移的证据

N3 同侧锁骨下淋巴结(III组)转移, 伴或不伴 I、II 组淋巴结转移; 或临床发现的内乳淋巴结转移, 伴临床发现的 I、II 组腋淋巴结转移; 或同侧锁骨上淋巴结转移, 伴或不伴腋淋巴结或内乳淋巴结转移

#### M—远处转移

Mx 远处转移不能评估

M0 无远处转移的临床或影像学证据

M1 经典的临床或影像学方法能发现的远处转移灶和/或组织学证实的大于  $0.2\text{mm}$  的病灶

分期	TNM
0 期	TisN0M0
I 期	T1* N0M0
II A 期	T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0
II B 期	T2N1M0 T3N0M0
IIIA 期	T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0
IIIB 期	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0
IIIC 期	任何 T N3M0
IV 期	任何 T 任何 NM1

\*T1 包括微小 T1

免疫组化结果包括 ER、PR、Her-2、Ki67、P53 等指标。

### 2.2.5 乳腺癌患者化疗指征：

根据美国癌症联合委员会（AJCC），2010 年发布的《AJCC 乳腺癌术后辅助化疗的临床指南》（第七版），乳腺癌术后辅助化疗标准：

乳腺癌术后辅助化疗标准				
适应症	肿瘤>2cm	淋巴结阳性	激素受体阴性	组织学分级 3 级
	HER-2 阳性(对 T1a 以下患者目前无明确证据推荐使用辅助化疗)			
禁忌症	妊娠期（妊娠早、中期患者应慎重选择化疗）		年老体弱且伴有严重内脏器质性病变患者	

### 2.2.6 乳腺癌化疗方案

辅助化疗方案的制定应综合考虑肿瘤的临床病理学特征、免疫组化结果，患者方面的因素和患者的意愿以及化疗可能的获益和由之带来的不良反应等。

AC-T 方案：吡柔比星  $50\text{mg}/\text{m}^2$  d1 第 1-4 周期；环磷酰胺  $600\text{mg}/\text{m}^2$  d1 第 1-4 周期；多西他赛  $100\text{mg}/\text{m}^2$  d1 第 5~8 周期；21 天为 1 周期，多西他赛预处理：地塞米松  $20\text{mg}$  口服（用药前 12h、前 6h）。

AC-P 方案：吡柔比星  $50\text{mg}/\text{m}^2$  d1 第 1-4 周期；环磷酰胺  $600\text{mg}/\text{m}^2$  d1 第 1-4 周期；紫杉醇  $175\text{mg}/\text{m}^2$  d1 第 5~8 周期；21 天为 1 周期，紫杉醇预处理：地塞米松  $20\text{mg}$  口服（用药前 12h、前 6h），苯海拉明  $40\text{mg}$  肌注、西咪替丁  $400\text{mg}$  静脉滴注（使用化疗药物前 30 分钟）。

CTF 方案：环磷酰胺  $500\text{mg}/\text{m}^2$  d1；吡柔比星  $50\text{mg}/\text{m}^2$  d1；氟尿嘧啶  $500\text{mg}/\text{m}^2$  d1；共 6 个周期，21 天为一疗程。

CEF 方案：环磷酰胺  $500\text{mg}/\text{m}^2$  d1；表柔比星  $100\text{mg}/\text{m}^2$  d1；氟尿嘧啶  $500\text{mg}/\text{m}^2$  d1；共 6 个周期，21 天为一疗程。

药品名	生产厂家	规格	药品准字
环磷酰胺注射液	江苏恒瑞医药股份有限公司	0.2g	H32020857
氟尿嘧啶注射液	上海旭东海普药业有限公司	0.25g	H31020593
注射用盐酸吡柔比星	深圳万乐药业有限公司	10mg	H10930105
注射用盐酸表柔比星	浙江海正药业股份有限公司	10mg	H19990280
多西他赛注射液	Aventis Pharma S.A	20mg	J20090104
紫杉醇注射液	中美上海施贵宝制药有限公司	100mg	H20130281

## 2.3 研究的药物

研究药物名称：盐酸二甲双胍

来源：齐鲁制药有限公司生产

规格：0.25g

批号：国药准字 H37020561

## 2.4 饮食控制及运动锻炼

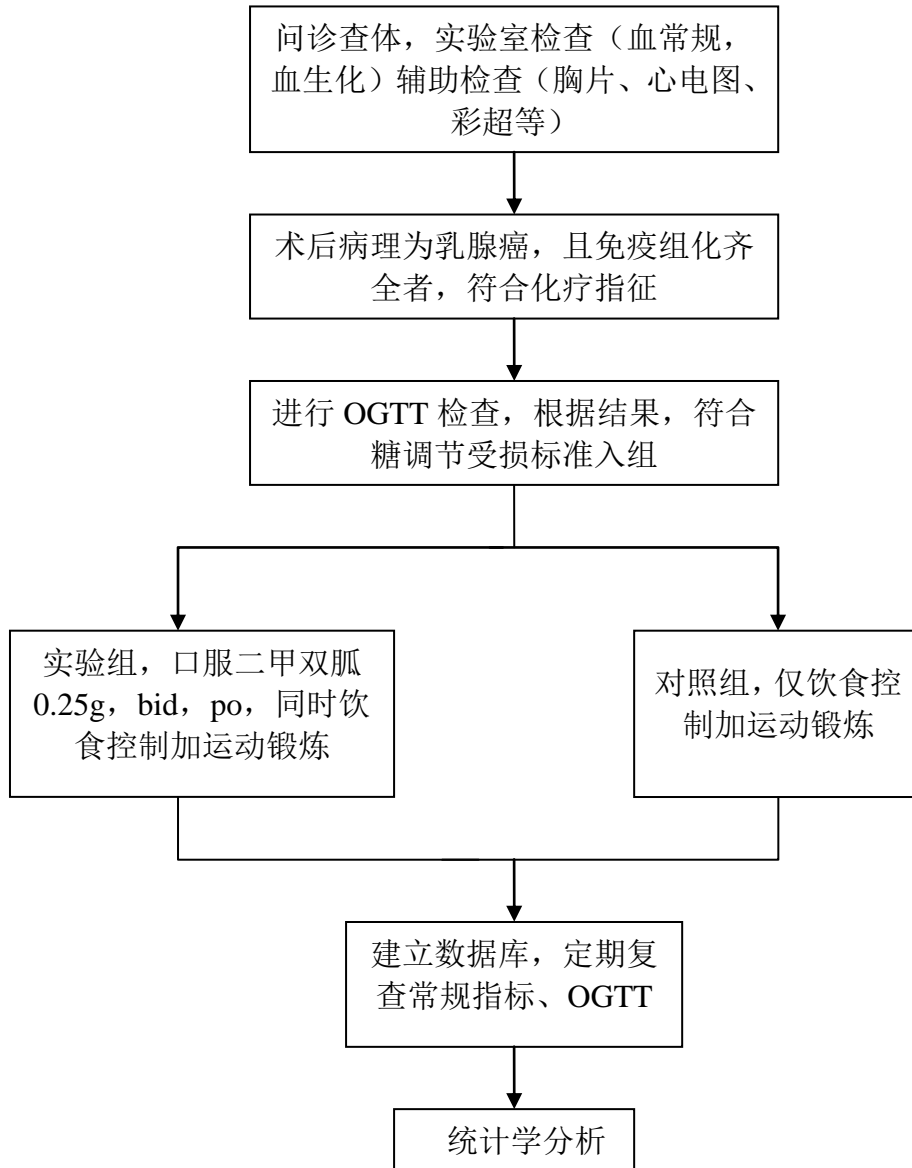
饮食控制方法：合理的膳食,均衡营养, 根据每个病人具体情况, 包括身高、体重、每日活动量计算病人需要热量, 按 30Kcal/kg.day 计算, 建议 (1) 多吃蔬菜、水果, 少油腻、辛辣饮食; (2) 食物搭配多样性, 粗细搭配; (3) 每日吃适量肉类、奶类、鸡蛋等; (4) 清淡饮食, 每日食盐少于 6g, 尽量少吃味精、鸡精等调味剂。

运动锻炼方法：运动锻炼应根据患者的病情、身体状况制定, 遵循个体化、循序渐进的原则, 不可过度尝试剧烈运动, 应该保证安全兼顾疗效, 如散步、上下楼梯、健身操等, 每日 30 分钟, 1-2 个运动单位, 采用中等运动强度, 即运动后心率=170-一年龄(岁), 每周至少 3~5 天的运动方案。

不同的运动项目消耗单位热量所需的时间

运动强度	运动项目	消耗每 1 单位热量所需 运动时间
轻	散步、购物、乘车站立、打扫房间	30min
中强	步行、下楼梯、洗衣服、骑自行车	20min
强	慢跑、跳舞、上楼梯	10min

### 3 技术路线



### 4 统计学方法

连续性的变量以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，计量资料用例数（百分比）表示，应用  $t$  检验和  $\chi^2$  检验进行统计学数据的处理，若  $p < 0.05$  认为有统计学意义。所有数据均用 SPSS16.0 统计学软件处理。

## 结 果

## 1 实验组与对照组患者临床资料的比较

共随访 2013 年 10 月至 2015 年 10 月期间在本科乳腺癌病人中同时患糖调节受损的化疗患者 60 例，服用二甲双胍 30 例，未服用者 30 例。病人的基本信息见表 1.1。实验组和对照组患者年龄分布未见显著性差异 ( $p=0.418>0.05$ )。两者的乳腺癌分期也未见显著性差异 ( $p=0.872>0.05$ )。

表 1.1 60 例乳腺癌患者基线资料的比较

临床基本信息	实验组		对照组		<i>p</i> 值
	例	%	例	%	
年龄 (岁)					
$\leq 60$	19	63.3	20	66.7	0.418
$>60$	11	36.6	10	33.3	
乳腺癌分期					
I	9	30	8	26.7	0.742
II	11	36.6	12	40	
III	8	26.7	9	30	
IV	2	6.7	1	33.3	

注：*p* 值均大于 0.05，差异无统计学意义。

表 1.2 实验组与对照组临床资料的比较

一般资料	实验组	对照组	<i>p</i> 值
BMI(kg/ m <sup>2</sup> )	23.9±1.06	24.2±1.13	0.746
TC(mmol/L)	5.1±1.06	5.2±1.03	0.694
TG(mmol/L)	1.21±0.26	1.18±0.29	0.489
ALT(Iu/L)	35±2.26	36±2.18	0.682
AST(Iu/L)	37±1.76	36±2.03	0.834
BUN(mmol/L)	5.2±0.94	5.1±1.06	0.251
CRE(umol/L)	56±8.94	55±10.94	0.598

## 结 果

注： $p$  值均大于 0.05，差异无统计学意义。

如表 1.2 所示：实验组与对照组在 BMI、TG、TC、ALT、AST 等各项指标均无统计学意义，差异无显著性 ( $p > 0.05$ )。

## 2 二甲双胍干预疗效的观察结果

### 2.1 两组患者的 FPG 和 OGTT2h 血糖随化疗周期的变化

表 2.1 两组患者化疗期间空腹血糖情况：

组别 \ 化疗周期	化疗前空腹血糖 (mmol/L)	第 2 周期 (mmol/L)	第 4 周期 (mmol/L)	第 6 周期 (mmol/L)
实验组	5.91±0.64	5.92±0.73	6.02±0.75	6.08±0.79
对照组	5.87±0.66	5.94±0.83	6.23±0.75	6.47±1.16

表 2.2 两组患者化疗期间 OGTT2h 血糖情况：

组别 \ 化疗周期	化疗前 OGTT2h 血糖 (mmol/L)	第 2 周期 (mmol/L)	第 4 周期 (mmol/L)	第 6 周期 (mmol/L)
实验组	8.24±2.85	8.72±1.64	9.3±1.75	10.00±2.94
对照组	8.93±2.16	9.23±1.83	10.43±1.36	10.76±2.92



## 结 果

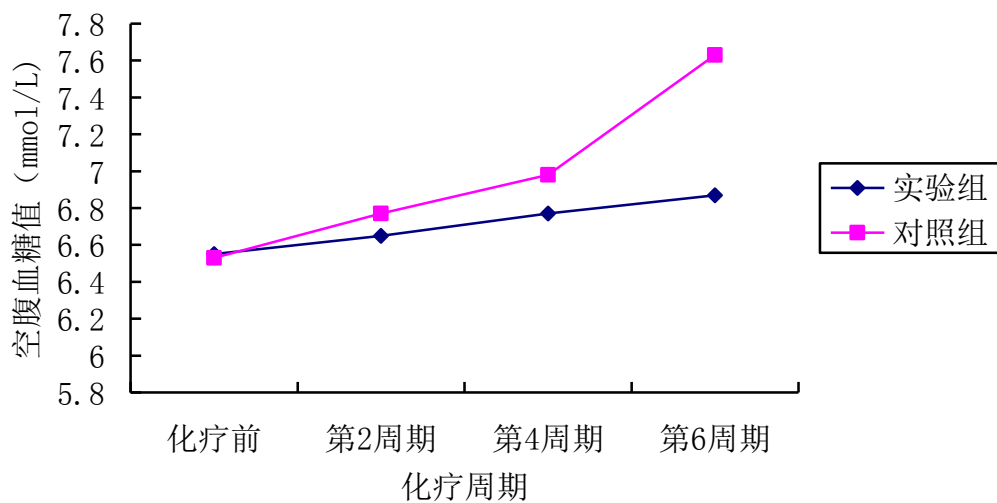


图 1 两组患者空腹血糖随化疗周期变化情况

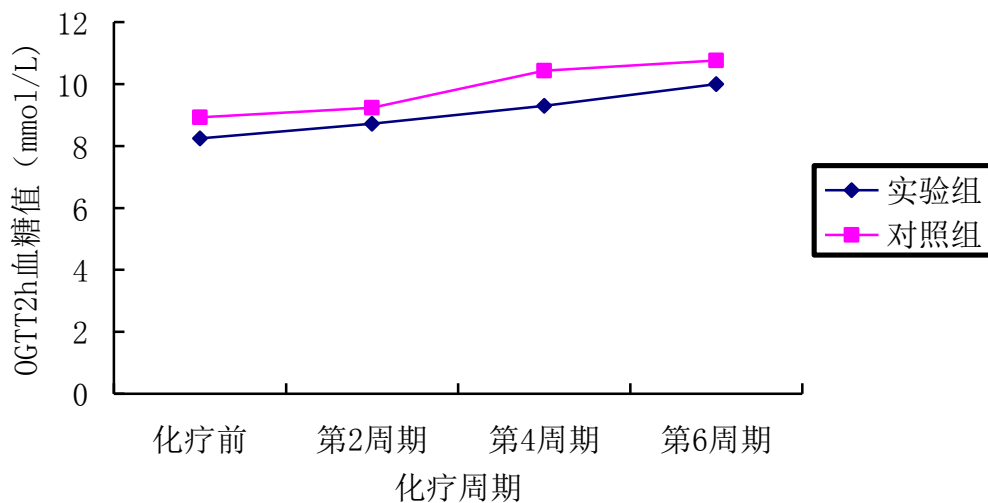


图 2 两组患者 OGTT2h 血糖随化疗周期变化情况

## 结 果

从表 2.1、表 2.2, 图 1、图 2 结果显示: 实验组与对照组空腹血糖和 OGTT2h 血糖水平随着化疗周期疗程增加有升高趋势, 说明化疗影响血糖代谢, 可致血糖升高, 而且实验组空腹血糖、OGTT2h 血糖升高趋势较缓慢, 间接说明二甲双胍干预是有效的。

2.2 两组患者的 FPG 和糖负荷后 2hPG, 在化疗后有逐渐升高的趋势, 试验组的 FPG、糖负荷后 2hPG 的降糖力度上, 试验组优于对照组( $p < 0.05$  或  $p < 0.01$ )。提示二甲双胍可有效降低 IGR 者的血糖水平。

表 2.3 实验组与对照组化疗前后 FPG 和糖负荷后 2hPG 的比较

项目	实验组 (n=30)		对照组 (n=30)		p 值
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	
FPG(mmol/L)	5.91±0.64	6.08±0.79	5.87±0.66	6.47±1.16	0.016
2hPG(mmol/L)	8.24±2.85	10.00±2.94	8.93±2.16	10.76±2.92	0.048

注:  $p$  值均小于 0.05, 差异有统计学意义

### 2.3 实验组与对照组糖代谢状态转换率:

试验组30例IGR患者中有10例(33.33%)逆转为正常糖耐量(NGT), 对照组30例IGR患者中有3例(10%)逆转为NGT, 实验组逆转率明显高于对照组, 差异具有统计学意义( $p=0.036$ ) 提示在二甲双胍对患者糖代谢异常状态的逆转具有显著改善。; 实验组有4例(13.33%)IGR患者进展为糖尿病(DM), 对照组有10(33.33%)IGR患者进展为DM, 差异具统计学意义( $p=0.047$ ), 说明二甲双胍可以延缓糖调节受损患者进展为糖尿病的进程; 实验组有16例(53.33%)IGR患者稳定在IGR阶段, 而对照组中有17例(56.67%)患者稳定在IGR阶段, 无统计学差异( $p=0.859$ )。

表 2.4 试验组与对照组血糖代谢状态转换的比较

	NGT	IGR	DM	合计
	n (%)	n (%)	n (%)	
实验组	10(33.33%)	16(53.33%)	4(13.33%)	30
对照组	3(10%)	17(56.67%)	10(33.33%)	30
$p$ 值	0.036*	0.859	0.047**	—

## 结 果

注：组间\* $p$  值，\*\* $p$  均小于 0.05，差异有统计学意义

### 3 两组患者试验前后临床指标的比较

表 3.1 两组患者试验前后 BMI、TC、TG 的比较

项目	实验组 (n=30)		对照组 (n=30)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	23.9±1.06	22.8±1.84	24.2±1.13	22.3±0.63
TC(mmol/L)	5.1±1.06	5.0±0.53	5.2±1.03	4.9±1.74
TG(mmol/L)	1.21±0.26	1.20±0.36	1.18±0.29	1.16±0.35

注：组内  $p$  值大于 0.05，差异无统计学意义

注：组间  $p$  值大于 0.05，差异无统计学意义

### 4 两组患者不良反应的发生情况

表 4.1 两组患者不良反应发生率

不良反应	实验组 (例数)	对照组 (例数)	$p$ 值
中性粒细胞减少	20 (66.67%)	21 (70%)	0.843
神经感觉异常	9 (30%)	10 (33.33%)	0.351
脱发	19 (63.33%)	20 (66.67%)	0.798
胃肠道反应	11 (36.67%)	10 (33.33%)	0.425
肝肾功能异常	6 (20%)	7 (23.33%)	0.657
乳酸性酸中毒	0 (0%)	0 (0%)	-
低血糖	2 (6.67%)	1 (3.33%)	0.106

## 结 果

---

两组患者主要不良反应为骨髓抑制及脱发，试验结果显示，在实验组和对照组中均有明显的中性粒细胞减少发生，其发生率分别为 66.7% 和 70%，给予两组患者升白药物后，白细胞都有明显上升，达到正常值，两组患者顺利完成了六个疗程的化疗，结果显示， $p$  值 $>0.05$ ，两组实验没有表现出明显的差异。两组患者无明显的胃肠道反应，肝肾功能异常也均为轻度，经对症处理后转为正常，能顺利完成化疗，两组比较，统计学上无显著性差异( $p > 0.05$ )；神经神经感觉异常多为使用多西他赛治疗的患者，多为轻度神经感觉异常，表现为感觉麻木、疼痛或烧灼痛，下肢酸痛无力。两组患者比较无显著统计学差异( $p > 0.05$ )。二甲双胍主要的副作用低血糖两组发生率均很少，无显著统计学差异( $p > 0.05$ )。罕见副作用乳酸性酸中毒，两组患者均未发生。综上所述，两组患者均未发生因化疗严重不良反应而终止治疗者，二甲双胍的应用，在改善乳腺癌患者糖代谢的情况下，并没有增加以上不良反应，说明二甲双胍干预治疗过程是安全的。

## 讨论

肿瘤是一种细胞周期紊乱性疾病，其发生、发展是一个多因素参与、多步骤、复杂的生物学过程，尽管随着人们生活水平及医疗条件的不断改善，癌症的发病率及死亡率都有所下降，但肿瘤仍是一个严重的全球性的卫生问题<sup>[16]</sup>。乳腺癌是女性中发病率第一的恶性肿瘤，尤其在发展中国家，其发病率逐年升高<sup>[17]</sup>。据统计学数据显示<sup>[18]</sup>，每年全球约有 130 万人被确诊为乳腺癌，其中约有 40 万人死于乳腺癌，乳腺癌发病率速度在发展中国家更为迅速。近年来，糖尿病在发展中国家其发病率逐年提高，已经不再是一种发达国家的常见病，糖尿病已成为世界上罹患率最高的慢性病之一，目前糖尿病一经确诊，疾病迁延不愈，其并发症、合并症严重困扰患者，带来沉重的社会、经济、心理、生理负担；糖尿病已成为全球性的危机<sup>[19]</sup>。糖尿病与各种癌症，包括乳腺癌，发病的相关性问题成热门研究话题，糖尿病可能是乳腺癌的危险因素之一。Michels 等<sup>[20]</sup>对 116488 名护士 20 年随访研究发现，女性 DM 患者中乳腺癌患病率明显增加。Lipscombe<sup>[21]</sup>等研究显示，合并 DM 的乳腺癌患者其 5 年生存率降低。

乳腺癌与糖尿病之间的相互关系机制可能为：1. 高血糖、高胰岛素血症以及胰岛素样生长因子对乳腺癌的发生、发展有重要作用。有研究搜集<sup>[22]</sup>意大利 10789 例年龄在 35~69 岁的妇女，排除癌症患者，收集患者空腹血糖，随访 5.5 年发现 144 例罹患乳腺癌。如果 BMI>26，则女性乳腺癌的发生风险与血糖、胰岛素及胰岛素样因子成正相关。此研究也被 Stoll<sup>[23]</sup>所证实，肥胖女性可以产生较多的雌激素和游离胰岛素样生长因子，从而导致受体的激活，雌激素受体及胰岛素样生长因子受体激活与乳腺癌的发生呈正相关。上世纪 20 年代，就有专家学者对癌症的发生机理做出了阐述，即癌症是因为细胞提高了无氧酵解，从而减少了氧气的消耗量，而且对于恶性肿瘤患者而言，其不能进行正常的糖代谢。而且在大量的研究中也发现，患有乳腺癌后，患者的糖代谢容易紊乱，体内胰岛素水平也会显著的提升<sup>[24-26]</sup>。同时能够影响乳腺癌细胞的相关细胞因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白介素-6、沉默信息调节因子 1 胰岛素样生长因子-1、抵抗素、瘦素、脂联素对胰岛功能和糖代谢紊乱也产生不同的影响。2. 乳腺癌与糖尿病均是多种因素综合导致的疾病，有着相同的危险因素，例如：超重、免疫功能紊乱、内分泌失调、缺乏运动锻炼和遗传性等。3. 乳腺癌治疗过程中对糖

代谢的影响；乳腺癌的治疗一般包括手术治疗、化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗、生物治疗等，化疗做为乳腺癌综合治疗中重要的治疗方法，对糖代谢的影响已经引起人们的重视。化疗引起糖代谢异常的原因可能为：（1）这些化学药物侵入到胰腺  $\beta$  细胞中，对细胞造成伤害，从而影响了胰腺  $\beta$  细胞的正常功能。同时环磷酰胺、阿霉素等药物也会影响血糖的代谢，从而对糖尿病产生极为不利的影响；而且顺铂强烈的胰腺毒性，对某些患者来说，能够增加患者的糖尿病发病风险<sup>[27]</sup>。（2）化学治疗肿瘤使患者处于应激状态，如果患者早期已有糖代谢紊乱，那么在应激状态下更容易使患者转化成糖尿病。（3）乳腺癌化疗时，最常使用的辅助用药为糖皮质激素，不仅能起到止吐的效果，同时还能有效的避免化疗药物引起的过敏反应，糖皮质激素能够提高糖原转化，减少葡萄糖的氧化，阻止细胞对糖分的吸收，增加的糖尿病发病风险，而且能抑制肾小管对葡萄糖的重吸收，引起糖尿，糖皮质激素的作用是可逆的，但仍会提高患者发生糖尿病的可能性。（4）化疗药物不同程度损害肝脏、肾脏，肝糖原合成能力下降、贮存减少、胰岛素灭活减弱，进食后出现的高血糖和空腹时出现的低血糖，受损肝脏难以调节，引起糖代谢异常。肾毒性使肾脏功能受抑制，容易出现低血钾，加重了糖代谢异常。同时在化疗的过程中，很多糖酵解过程中转化酶的活性受到抑制，比如磷酸果糖激酶、丙酮酸激酶等，这些酶活性降低，葡萄糖难以转化，从而使得患者体内的血糖含量升高。

乳腺癌与糖尿病如此密切相关，大量研究投入到预防糖尿病发生的研究上来，现代研究资料显示，糖调节受损(IGR)是正常血糖和糖尿病之间的过渡阶段，如果病人出现糖调节受损，较正常人更易患上糖尿病，据统计数据显示，60%的糖尿病患者都曾出现过糖调节受损<sup>[28]</sup>，20世纪90年代我国大庆研究资料显示，IGT患者随访6年后糖尿病的发病率为67.7%<sup>[29]</sup>。糖调节受损患者存在胰岛素抵抗、胰岛  $\beta$  细胞早期相对分泌功能障碍的异常状态。IGR 具有高度的可逆性和可变性，即可以向糖尿病发展，可以维持在 IGR 阶段，还可以恢复正常。有流行病学研究发现,国内 IGT 发展为糖尿病的年转变率约为 2%~14%<sup>[30]</sup>，然而在 IGR 这一中间代谢阶段，是唯一可逆转为正常糖耐量(NGT)的特殊时期；国内有项研究显示，调查北京首钢工人中 30~64 岁的 346 名 IGT 患者，两年后有 148 例（42.8%）转变为正常糖耐量<sup>[31]</sup>，糖调节受损患者是预防 2 型糖尿病主要目标人群，目前很少有干预研究对象是糖调节受损患者。作为一个较新颖的研究，本试验将乳腺癌伴糖调节受损患者纳入为研究对象。

针对 IGR 干预治疗分生活方式干预和药物干预两种。DPP<sup>[7]</sup> (美国糖尿病预防计划)通过临床试验,发现 IGT 至糖尿病的自然发展进程发病率约每年 11%,而通过强化生活方式干预可降低 58%糖尿病风险,并且使心血管危险因素得到改善。DPS<sup>[32,33]</sup> (芬兰糖尿病预防研究)对 2 型糖尿病高危人群分别进行一般饮食运动和强化个体干预,观察糖尿病的发病率分别为 4.3%每年和 7.4%每年,发现高强度生活方式干预可降低糖尿病的发病率。以上这些大型临床研究表明对糖尿病高危人群进行生活方式得而干预,此种方法可以有效延缓和防治糖尿病的发生、发展并可以减少心血管并发症。但是这些以饮食、运动为重点的强化生活方式干预研究是否适合广泛推广呢?为了证实上述大型临床试验研究是否有效的推广到普通人群中,GOAL<sup>[34]</sup>研究选取了 352 名受试者进行生活方式的干预,统计其每日饮食成分摄入量,每日的运动量、减重量等结果,发现受试者物理运动和减重的目标很难达到。鲁咏梅<sup>[35]</sup>比较生活方式和药物干预的依从性,发现生活干预组总体依从性为 54.5%,药物组为 75.5%,具有显著的统计学差异。因此,强化生活方式干预治疗实施和坚持难度较大,而且而且过强的生活方式干预会导致依从性下降,甚至加大退出试验的人数,难以普遍推广。生活方式干预的强度应该适当,需遵从个体化原则。药物干预对执行强化生活方式干预有困难的 IGR 患者是一种新选择。目前常用干预药物有: 1. 双胍类; 2.  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖); 3. 噻唑烷二酮类(如曲格列酮等); 4. 磺脲类。根据作用效果不同可分为促胰岛素分泌剂、非促胰岛素分泌剂两类,双胍类属于非促胰岛素分泌剂。这些药物都可以不同程度的降低 2 型糖尿病的患病风险,但是副作用不容忽视,其中磺脲类药物如果使用不当可导致低血糖,而且会导致体重增加。阿卡波糖有较强的胃肠道副作用,噻唑烷二酮类药物虽具有较好的后续作用,但是曲格列酮因肝毒性已在各大临床试验中叫停,而罗格列酮可能引起心血管事件的增加。二甲双胍是美国糖尿病学会和欧洲糖尿病研究协会共同推荐的糖尿病治疗的最好选择。因为二甲双胍治疗方面有诸多优势如效果明确、商品价格较便宜、口服方便、副作用较小,得以广泛的应用,二甲双胍,不仅能有效控制糖调节受损患者血糖进一步恶化,同时有效避免心脑血管风险的发生。二甲双胍表现出的显著效果,大大延迟患者从糖尿病前期转化为糖尿病的时间,同时维持患者其他代谢指标处于正常范围,因此,二甲双胍已经成为一线临床医师广泛采用的药物。针对目前 IGR 干预治疗现状,我们认为在生活方式干预的基础上,口服二甲双胍药物,是干预 IGR 的最好防治措施。

盐酸二甲双胍（化学名 1,1-二甲双胍盐酸盐），属于双胍类口服降糖药物，为 2 型糖尿病治疗的一线药物，对于单纯饮食治疗欠佳的 2 型糖尿病患者尤为适用，特别是体重指数较高者，能有效控制肥胖者的体重；对于某些服用磺脲类药物敏感性不强患者，通过联合使用二甲双胍能有效的控制这部分患者的血糖。其有效成分主要来源于法国丁香（山羊豆）<sup>[36]</sup>。胍类衍生物如丁双胍和苯乙双胍因乳酸酸中毒等严重不良反应于 20 世纪 70 年代被撤离市场，而二甲双胍因为其对电子链的传递以及葡萄糖的氧化无明显的抑制作用，并且不影响乳酸的转运过程，所以较少发生乳酸酸中毒，故获准上市并运用于临床<sup>[37]</sup>。二甲双胍属于胰岛素增敏剂<sup>[38]</sup>，二甲双胍的降糖作用在分子水平上，其受抑癌基因肝激酶 B1 的调控，激活蛋白激酶 AMPK<sup>[39-41]</sup>，降低肝糖原的产生，提高胰岛素的敏感性，从而加速机体对葡萄糖的吸收和利用，同时控制高胰岛素血症以及改善胰岛素的敏感性，进而调控体内血糖的平衡<sup>[42,43]</sup>。二甲双胍具有很好的安全性，二甲双胍通过降低机体的胰岛素抵抗，增加胰岛素的敏感性来降低空腹血糖和餐后血糖，并不是直接刺激胰腺的  $\beta$  细胞使胰岛素分泌，所以二甲双胍单一用药治疗一般不引起低血糖<sup>[44,45]</sup>。比较罕见的不良反应包括多毛症、维生素 B<sub>12</sub> 吸收不良、乳酸酸中毒等。二甲双胍除了降糖作用以外，近临床前期研究显示，二甲双胍在体内外可抑制肿瘤的生长，改善肿瘤的预后。Bodmer<sup>[46]</sup>等进行了一项有 22621 例女性病例的对照研究，探讨口服降糖药是否会增加患乳腺癌的风险。研究发现同那些没有服用二甲双胍药物对照组相比，长期服用二甲双胍的患者，乳腺癌的患病风险减低(调整 OR0.42, 95%CI 0.53~0.75); Chlebowski 等研究发现，服用二甲双胍的糖尿病患者比未服用二甲双胍的糖尿病患者乳腺癌的发病率低<sup>[47]</sup>。统计这些数据后，研究者得出结论，长期使用二甲双胍可降低乳腺癌患病风险。

基于以上研究成果，本试验选择二甲双胍做为乳腺癌伴糖调节受损患者早期干预药物，纳入 60 例乳腺癌伴 IGR 患者，分实验组和对照组，化疗期间实验组给予二甲双胍联合生活方式干预，对照组只单纯生活方式干预，观察比较两组 IGR 乳腺癌患者化疗前后一般临床指标、空腹血糖、OGTT2h 血糖等指标的变化，并进一步探讨两组患者治疗后糖代谢的状态，随着化疗周期的增加，两组患者空腹血糖的变化。

本研究发现，两组患者的 FPG 和糖负荷后 2hPG，在化疗后均有逐渐升高的趋势；从表 2.1、表 2.2，图 1、图 2 结果显示：实验组与对照组空腹血糖水平和



OGTT2h 血糖随着化疗周期疗程增加有升高趋势。王朝华等对 256 例恶性肿瘤患者进行了回顾性的分析研究,发现随着化疗疗程的增加,患者空腹血糖逐渐升高,甚至很多患者最终患上严重的糖尿病。也有临床报道发现高血糖多发生在多周期大剂量化疗后<sup>[48,49]</sup>。冯觉平等<sup>[50]</sup>通过对小鼠的实验后观察到,5-Fu 会影响小鼠  $\beta$  细胞的结构,这样就使得小鼠的胰岛素分泌异常,从而造成糖代谢紊乱。一般来说,使用化学药物治疗后,对机体造成的损伤是会累加的,而且随着治疗时间的延长,这种损伤的效果会越来越明显。本实验结果回示,随着患者化疗疗程的增加,两组患者空腹血糖值和 OGTT2h 血糖值缓慢增高,试验结果与国内外相关结果类似,而且实验组空腹血糖、OGTT2h 血糖上升速度较慢,间接说明二甲双胍干预是有效的。

本试验比较两组患者化疗前后的 FPG 和糖负荷后 2hPG,在二甲双胍的辅助用药下,试验组空腹血糖和葡萄糖负荷后两小时血糖降糖力度,明显优于对照组( $p<0.05$  或  $p<0.01$ )。本研究结果显示,二甲双胍具有显著降低 FGB 和 2hPG 的功效。试验组 30 例 IGR 患者中有 10 例(33.33%)逆转为正常糖耐量(NGT),对照组 30 例 IGR 患者中有 3 例(10%)逆转为 NGT,实验组逆转率明显高于对照组,差异具有统计学意义( $p=0.036$ ),说明二甲双胍具有改善糖代谢的作用,延缓疾病的发展,能够有效逆转 IGR 乳腺癌患者至正常糖耐量的状态。实验组有 4 例(13.33%)IGR 患者进展为糖尿病(DM),对照组有 10(33.33%)IGR 患者进展为 DM,差异具统计学意义( $p=0.047$ ),提示二甲双胍对糖尿病的预防效果优于单纯生活方式干预。古人云“未病先防”,在长期的医疗实践中,提示我们在 IGR 阶段适当的药物干预是很有必要的。

随着技术水平的不断提高,国外的研究学者发现,对于一般性化疗药物难以杀死的肿瘤干细胞,二甲双胍能表现出较好的效果,能够有效的控制肿瘤细胞的恶化增殖,所以目前在临床上将二甲双胍作为非毒性药物和普通的化疗药物配合使用。本试验使用二甲双胍药物做为干预治疗乳腺癌伴 IGR 患者,不仅可以控制血糖,而且有潜在抗肿瘤作用,对乳腺癌患者的预后可能会产生正面影响。Vazquez<sup>[51]</sup>等通过大量的观察发现,使用二甲双胍后,乳腺肿瘤干细胞的驱动因子、转录因子的表达都受到极大的限制,同时阻止了上皮质的转化,这样就能有效的抑制乳腺癌细胞的扩散。Lliopoulos 等<sup>[52]</sup>研究发现,阿霉素在抑制动物体内癌细胞的增殖方面表现出良好的效果,而在添加二甲双胍后,对肿瘤细胞的抑制作用增强,这说明二甲双胍在抑制肿瘤细胞生长中具有明显的特异

性。本研究时间尚短，规模较小，我们将会对本研究作进一步随访，对于二甲双胍对乳腺癌化疗病人的抗肿瘤作用进行进一步试验研究，制作相应动物模型，更好的服务于临床。

肥胖是 IGR 发生的重要危险因素，超重及肥胖者与正常体重者比较，IGR 患病率增加 2~4 倍<sup>[53]</sup>。肥胖与 IGT 的发病率呈正相关<sup>[54]</sup>。本实验对比试验前后 BIM、甘油三脂、总胆固醇进行观察，治疗后，BIM、甘油三脂、总胆固醇呈现下降趋势，但是组间比较无统计学意义，提示体重等指标的下降主要与生活方式干预治疗有关，二甲双胍不增加体重。本研究样本含量较少，对二甲双胍是否具有降脂疗效以及降低心血管危险因素的疗效尚不明确，可在下一步研究中扩大样本量，加强临床试验的监管和增加临床相关血脂观察指标，进一步研究二甲双胍的降脂作用。

表 4.1 反映的是在实验中，实验组和对照组所表现出的不良反应，其中两组实验所表现出的共同不良反应是脱发和骨髓抑制，而且同时出现了中性粒细胞减少的情况，但是在对照组中，中性粒细胞的减少要高于实验组，在给予升白药物应用后，两组实验患者的白细胞水平都恢复至正常水平，而且这些实验对象都顺利完成六个疗程的化疗，在统计学上学上无显著性差异( $p > 0.05$ )。两组患者胃肠道反应、肝肾功能异常多为轻度，经对症治疗后均好转，能继续完成化疗，两组比较，统计学上无显著性差异( $p > 0.05$ )；低血糖两组发生率均很少，无显著统计学差异( $p > 0.05$ )。神经神经感觉异常多为使用多西他赛治疗的患者，多为轻度神经感觉异常，表现为感觉麻木、疼痛或烧灼痛，下肢酸痛无力。两组患者比较无显著统计学差异( $p > 0.05$ )。二甲双胍副作用乳酸酸中毒两组患者均未发生，均未发生因化疗严重不良反应而终止治疗者。二甲双胍干预治疗过程中是安全的，没有增加毒副作用。

本研究存在以下不足之处：1. 在本研究中，仅是选取了较少的样本来进行研究探索，因为时间有限，所以选择的指标较少，并不能将所有情况都反映出来，所以需要扩大研究样本，同时选择更多的指标，来探究二甲双胍在治疗糖调节受损中真实疗效；2. 本实验可能存在生活方式干预的混淆因素，可在今后试验中精确记录受试者的饮食、运动数据，以期获得更准确的结论；3. 本实验缺乏远期疗效的观察性，无法明确二甲双胍是否具有抗肿瘤的作用，可进一步观察受试者的预后情况，进一步明确该干预方案的远期疗效。

## 结 论

1. 乳腺癌伴糖调节受损患者接受多周期化疗可影响其血糖代谢，造成部分患者糖代谢状态恶化，甚至发生糖尿病。
2. 二甲双胍干预治疗乳腺癌化疗伴糖调节受损患者，能有效控制血糖，改善患者的糖代谢状态,延缓进展为糖尿病的进程。
3. 二甲双胍在本实验中具有良好的安全性。

## 参考文献

- [1] 张献怀, 我国乳腺癌发病率死亡率持续上升, 中国医药报.p.B01.
- [2] Baron JA, Weiderpass E, Newcomb PA, et al. Metabolic disorders and breast cancer risk(United States)[J]. *Cancer Causes Control*, 2001,12(10):875-880.
- [3] Talamini R, Franceschi S, Favero A, et al. Selected medical conditions and risk of Breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 1997.75(11):1699-1703.
- [4] Richardson LC, Pollack LA. Therapy insight: influence of type 2diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2005, 2( 1): 48-53.
- [5] Schott S, Schneeweiss A, Sohn C. Breast cancer and diabetesmellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, 118(10): 673-677.
- [6] Afzal S, Wherrett D, Bartels U, et al. Challenges in management of patients with intracranial germ cell tumor and diabetes insipidus treated with cisplatin and /or ifosfamide based chemotherapy [J]. *J Neurooncol*, 2010, 97( 3): 393-399.
- [7] Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events [S]. version 3.0 NCI, 2003
- [8] Ayame H. [The Da Qing IGT and Diabetes study][J]. *Nihon Rinsho*, 2005, 63 Suppl 2: 499-502
- [9] Goldberg R B, Temprosa M, Haffner S, et al. Effect of progression from impaired glucose tolerance todabetes on cardiovascular risk factors and its amelioration by lifestyle andmetformin intervention: theDiabetes Prevention Program randomized trial by the Diabetes Prevention Program Research Group[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 726-732.
- [10] 鲍健, 郝吉庆, 彭万仁. 癌症合并糖尿病患者应用糖皮质激素安全性的前瞻性随机对照研究[J]. *肿瘤防治杂志*, 2005, 12(13):1003-1006
- [11] Bodmer,M.,et al.,Long-Tem Metformin Use Is Associated With Decreased Risk of Breast Cancer.*Diabetes care*,2010.33(6):p1304-1308..
- [12] Jiralerspong,S., et al.,Metformin and Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Diabetic patients with Breast Cancer.*Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(20) p3297-3302.
- [13] He, X., et al., Metformin and thiazolidinediones are associated whth improved breast cancer-specific survival of diabetic women with HER2+ breast cancer.*Annals of Oncology*, 2011.
- [14] Rocha GZ, Dias MM, Ropelle ER, et al. Metformin amplifies chemotherapy induced AMPK activation and antitumoral growth[J].*Clin Cancer Res*, 2011, 17: 3993-4005.
- [15] Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsiichlis PN, et al. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission.

- Cancer Res. 2009, 69: 7507-7511.
- [16] Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer [J]. Science, 1994, 266(5192): 1821-1828
- [17] Ferlay, J. H. R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, and D. M. Parkin. "Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008; Globocan 2008." Int J Cancer 127, no. 12 (Dec 15 2010): 2893-917.
- [18] 刘钊, 尉承泽, 黄焰等, 乳腺癌新辅助化疗疗效与临床特征的相关性研究 [J]. 军事医学, 2013, 37(9): 700-703
- [19] Diabetes-a global threat [J], Lancet, 2009, 373(9677): 1735.
- [20] Michel KB, Solomon CG, Hu FB, Ronsner BA, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. Diabetes Care 2003; 26(6): 1752-8.
- [21] Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, et al. Gestational diabetes and the risk of breast cancer among women in the Jerusalem Perinatal Study. Breast Cancer Res Treat 2007.
- [22] Muti P, Quattrin T, Grant BJ, et al. Fasting Glucose Is a Risk Factor For Breast Cancer A Prospective Study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prew 2002, 11(11): 1361-1368.
- [23] Stoll BA. Oestrogen/insulin-like growth factor-I receptor interaction in early breast cancer; clinical implications [J]. Ann Oncol, 2002, 13(2): 191-196.
- [24] Ulybina I, Imiantion EN, Vasiew DA, et al. Polymorphism of glucose intolerance and insulin resistance susceptibility genes in oncological patients [J]. Molbiol (Mosk), 2008, 42(6): 947-956.
- [25] Gunter M J, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, Insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(14): 48-60.
- [26] 寇卫政, 路平, 牛红蕊, 等. 37例乳腺癌患者糖代谢紊乱的调查分析 [J]. 医学信息: 内外科版, 2009, 22(11): 993-994.
- [27] Burtneess B, Gibson M, Eggleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan in advanced esophageal cancer [J]. Annals of Oncology, 2009, 20(7): 1242-1248.
- [28] Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: The current status on definition and intervention. Diabet Med, 2002, 19(3): 708-723.
- [29] Pan XR, Li OW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997, 20(4): 537-44.
- [30] 钱玲, 施侣元, 程茂金. 糖耐量低减的流行病学研究进展 (J). 中华流行病学杂志, 2002, 23(3): 230-231.
- [31] 李春霖, 陆菊明, 潘长玉, 等. 糖耐量低减者二年后的转归 (J). 中华内分泌代谢杂志, 1997, 13(2): 86-89.
- [32] Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance [J]. New England Journal of Medicine, 2001, 344(18): 1343-1350.

- [33] Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548):1673-1679.
- [34] Absetz P, Valve R, Oldenburg B, et al. Type 2 diabetes prevention in the “real world”: one-year results of the GOAL Implementation Trial[J]. *Diabetes Care* 2007, 30(10): 2465-5470.
- [35] 鲁永梅. 糖尿病前期生活方式干预与药物干预的效果比较[D]. 郑州大学, 2010.
- [36] Witters LA. The blooming of the French lilac [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108:1105-1107.
- [37] Bailey CJ, Turner RC. Metformin [J]. *N Engl J Med*. 1996, 334:574-9.
- [38] Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*. 2009, 16:1103-23
- [39] Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277:25226-32.
- [40] Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, et al. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenosine nucleotide-independent mechanism [J]. *Diabetes*, 2002, 51:2420-5.
- [41] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108:1167-74
- [42] Hundal HS, Ramlal T, Reyes R, et al. Cellular mechanism of metformin action involves glucose transporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cell [J]. *Endocrinology*, 1992, 131:1165-73.
- [43] Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333:550-4.
- [44] Berstein LM. Clinical usage of hypolipidemic and antidiabetic drugs in the prevention and treatment of cancer [J]. *Cancer Lett*, 2005, 224:203-12.
- [45] Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: New understandings, new uses [J]. *Drugs*, 2003, 63:1879-94.
- [46] Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, et al. Long-term metformin use was associated with decreased risk of breast cancer [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33:1304-8.
- [47] Chlebowski R T, McTiernan A, Wactawski-Wende J, et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(23): 2844-52.
- [48] Dansuntomwong B, Chanprasertyotin S, Jongjaroenprasert W, et al. The relation between parameters from homeostasis model assessment and glycemic control in type 2 diabetes [J]. *J Med Assoc Thai*, 2007, 90(11): 2284-2290.
- [49] Rosenberg JE, Halabi S, Sanford BL, et al. Phase II study of bortezomib in patients with previously treated advanced urothelial tract transitional cell carcinoma: CALGB 90207 [J]. *Annals of Oncology*, 2008, 19(5): 946-950.
- [50] Planck M, Anderson H, Bladstrom A, et al. Increased cancer risk in offspring of women with

## 参考文献

---

- colorectal carcinoma:a Swidish register-based cohort study[J].Cancer,2000,89(4):74 1-749.
- [51] Vazquez MA, Oliveras FC, Curl S, et al. Metformin regulates breast cancer stem cell ontogeny by transcriptional regulmion of the epithelial-mesenchymal transition(EMT) status[J]. Cell Cycle,2010,9(18):3807-3814.
- [52] Lliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografls involving multiple cancer cell types[J].Cancer Res,2011,71(9): 3196-3201.
- [53] 张秋华, 付彦君. 肥胖相关胰岛素抵抗中医药研究现状[J]. 中医药信息, 2012(02): 114-116.
- [54] 裴学文, 董会芬, 任铁生, 等. 天津市区人群体重与糖耐量低减患病率关系的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2000(02): 30-33.

## 综 述

### 二甲双胍与乳腺癌关系的研究新进展

翟媛媛 综述

陈建中 校审

肿瘤是由于细胞周期性紊乱造成的，肿瘤细胞形成是个多种因素参与的复杂的病理过程。尽管随着人们生活水平及医疗条件的不断改善，癌症的发病率及死亡率都有所下降，但肿瘤仍是一个严重的全球性的卫生问题<sup>[1]</sup>。乳腺癌是女性中发病率第一的恶性肿瘤，尤其在发展中国家，其发病率逐年升高<sup>[2]</sup>。据统计学数据显示<sup>[3]</sup>：每年全球约有 130 万人被确诊为乳腺癌，其中约有 40 万人死于乳腺癌，乳腺癌发病率速度在发展中国家更为迅速。近年来，糖尿病在全世界范围内已经非常的普遍，特别是在发展中国家呈现出明显的增长趋势，糖尿病已成为世界上罹患率最高的慢性病之一，目前糖尿病一经确诊，疾病迁延不愈，其并发症、合并症严重困扰患者，带来沉重的社会、经济、心理、生理负担，糖尿病已成为全球性的危机<sup>[4]</sup>。糖尿病与各种癌症，特别是乳腺癌，已经成为全球专家学者重点的研究对象，糖尿病是诱发乳腺癌的重要危险因素之一。二甲双胍是美国糖尿病学会和欧洲糖尿病研究协会共识推荐的糖尿病一线治疗的最佳选择，对于单纯饮食治疗欠佳的 2 型糖尿病患者尤为适用，特别是体重指数较高者，能有效控制肥胖者的体重；对于某些服用磺脲类药物敏感性不强的患者，通过联合使用二甲双胍能有效的控制这部分患者的血糖。二甲双胍属于非促胰岛素分泌剂，通过增加胰岛素敏感性，抑制肝糖原的产生，促进对葡萄糖的重吸收，降低人体内血糖、胰岛素和 C 肽水平，从而将体内的血糖含量维持在正常的范围内。二甲双胍除了降糖作用以外，近年来临床前期研究显示，二甲双胍在体内外可抑制肿瘤的生长，改善肿瘤的预后，其潜在的抗肿瘤作用越来越受到重视。本文就二甲双胍与乳腺癌的关系和可能的机制进行综述。

#### 1 流行病学关系



## 1.1 糖尿病与乳腺癌的流行病学关系

通过大量流行病学研究发现, 2型糖尿病是恶性肿瘤的高危因素之一, 糖尿病患者具有更高的患乳腺癌的风险<sup>[5,6]</sup>, Michels 等<sup>[7]</sup>对 116488 名护士 20 年随访研究发现, 女性糖尿病患者中乳腺癌患病率明显增加。目前有流行病学证据表明, 2型糖尿病患者与实体瘤、血液系统肿瘤的发病率增高有关, 例如非霍奇金淋巴瘤、子宫内膜癌及乳腺癌<sup>[8]</sup>; 而且对于乳腺癌的预后而言, 合并糖尿病的患者比血糖正常的患者预后更差, 乳腺癌死亡率更高, 而且会向晚期乳腺癌发展<sup>[10,11]</sup>。Lipscombe<sup>[12]</sup>等研究显示, 合并糖尿病的乳腺癌患者其 5 年生存率降低。2型糖尿病患者多伴有高血糖和高胰岛素血症, 对于细胞的增殖和生长而言, 一方面, 葡萄糖是非常重要的能源物质<sup>[13]</sup>, 而且细胞处于血糖浓度较高的环境中, 为乳腺癌细胞的增殖创造了条件; 另一方面, 胰岛素具有促进细胞分裂及生存的作用, 可促进肿瘤细胞的快速生长<sup>[15,16]</sup>。美国一项由 40 个临床中心参与的大型前瞻性研究发现, 体内胰岛素水平较高与存在胰岛素抵抗的女性易患绝经后乳腺癌, 而且胰岛素水平较高的乳腺癌患者, 其复发率和病死率是低胰岛素者的 2~3 倍<sup>[17]</sup>。

## 1.2 二甲双胍降低乳腺癌发病风险

Evans 等人<sup>[18]</sup>发现二甲双胍可以降低糖尿病患者肿瘤发生率, 之后, 越来越多的研究者投入到研究二甲双胍抗肿瘤作用的试验上来。Bodmer<sup>[19]</sup>等进行了一项有 22621 例女性病例的对照研究, 探讨口服降糖药是否会增加患乳腺癌的风险。通过大量的实验发现, 在服用二甲双胍一段时间后, 相比较未服用二甲双胍的患者, 服用者患有乳腺癌的几率会明显的降低(调整 OR0.42, 95%CI 0.53-0.75)。Landman<sup>[20]</sup>等对 1353 名 2 型糖尿病患者进行随访, 基线平均年龄为 68 岁, 平均随访时间为 9.6 年, 研究结果发现, 共有 570 名患者死亡, 死于癌症者 122 名, 肿瘤标准死亡率 (standardized mortality ratios, SMR) 为 1.47%; 服用二甲双胍实验组较对照组癌症死亡率 MR 为 0.43%; 该研究认为, 2 型糖尿病在一定程度上增加癌症的风险, 而二甲双胍可以降低该死亡风险。Jiralerspong<sup>[21]</sup>等人通过大量的临床实验来研究二甲双胍对乳腺癌的影响, 在实验中共有 2529 例患者, 被分为三组, 其中非糖尿病患者组有 2374 例, 糖尿病非二甲双胍治疗组有 87 例, 糖尿病二甲双胍治疗组有 68 例; 在实验过程中分

析患者的缓解率，结果发现使用二甲双胍治疗组的缓解率为 24%，而没有使用二甲双胍组的缓解率为 8%，非糖尿病组的缓解率为 16%，这表明二甲双胍的使用提高了乳腺癌病理的缓解率，提示二甲双胍在抑制乳腺癌方面有独立的作用。

## 2 二甲双胍与乳腺癌关系的基础研究

### 2.1 二甲双胍杀灭肿瘤干细胞的作用机制

所谓的肿瘤干细胞就是指在肿瘤组织中的具有无限增殖能力的一类细胞的统称，这类细胞可以无限的增殖，最终以肿瘤的形式存在<sup>[22]</sup>，目前治疗肿瘤最有效的方式是通过化疗的方式来遏制肿瘤的快速增殖，化疗药物长期使用常出现耐药，表现为患者在接受抗癌药物治疗以后还会复发。而肿瘤干细胞不但能抵抗化疗药物，而且具有自我更新能力，引起肿瘤的发生、维持其生长，同时还使肿瘤的异质性得以保留。如今，随着研究的深入，有研究发现，二甲双胍能够特异性的杀死的某些化疗药物不能杀死的肿瘤干细胞，从而达到阻止癌细胞扩散的目的，所以说，二甲双胍可以作为非毒性药物，联合化疗药物来治疗恶性肿瘤。同时在研究的过程中还观察到，对于类型不同的培养基，二甲双胍不但能够抑制正常细胞向癌细胞的转变，而且对癌细胞还表现出明显的破坏性，特别是联合常规化疗药物治疗时，能够有效的抑制肿瘤细胞的扩散<sup>[23]</sup>。Hirsch<sup>[24]</sup>等选取经他莫昔芬处理后含肿瘤干细胞的乳腺肿瘤细胞系 MCF10A ER-*Src*，小剂量二甲双胍不仅能够抑制人乳腺肿瘤细胞系 MCF10A ER-*Src* 细胞的转化，并且能选择性杀灭肿瘤干细胞。Vazquez<sup>[25]</sup>等通过大量的观察发现，使用二甲双胍后，乳腺肿瘤干细胞驱动因子、转录因子的表达都受到极大的限制，同时阻止了上皮质的转化，进而能有效的抑制乳腺癌细胞的扩散。Lliopoulos 等<sup>[26]</sup>研究发现，阿霉素在抑制动物体内癌细胞的增殖方面表现出良好的效果，而在添加二甲双胍后，对肿瘤细胞的抑制作用增强，这说明二甲双胍在抑制肿瘤细胞生长中具有明显的特异性。对于 HER-2 阳性合并曲妥株单抗耐药的乳腺癌细胞，二甲双胍也表现出很好的治愈效果，二甲双胍是通过抑制乳腺癌干细胞的增殖和生长<sup>[27]</sup>实现的。由于二甲双胍具有杀灭肿瘤干细胞的能力，所以这就为乳腺癌的治疗提供了一种新的方式，具有重要研究意义，是乳腺癌患者的福音。

## 2.2 二甲双胍激活 AMPK 通路发挥作用

在组织细胞中，AMPK 信号转导通路是能量的代谢的主要通道，AMPK 信号转导通路的激活需要各种酶的共同作用，比如丝氨酸-苏氨酸激酶、 $\beta$  活化蛋白激酶等，通过这些酶来控制 AMPK 信号的分解代谢<sup>[28,29]</sup>；通过感受细胞内的能量变化，做出相应的调节；在能量缺乏时 AMPK 途径时被激活，而在能量过度时被抑制。多项研究发现，通过直接和间接两种方式来激活 AMPK 途径。(1) 直接作用：二甲双胍通过激活腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK），来控制蛋白信号通路，从而抑制肿瘤细胞中蛋白质的合成。mTOR 是 AMPK 重要的靶蛋白，参与到细胞的所有周期，比如细胞的合成和凋亡；同时在化疗抵抗以及分子靶向治疗中，mTOR 也发挥出不可替代的作用<sup>[30,31]</sup>，是二甲双胍、AMPK 和肿瘤之间的重要桥梁。AMPK 途径通过磷酸化并激活肿瘤抑制基因结节性硬化复合物 2 (TSC2)，这样就可以实现对 mTOR 的逆向调节，同时会阻止效应因子 4E 蛋白和核糖体 S6 激酶的反应，从而达到阻止蛋白生成的目的<sup>[32]</sup>；而且还隔断了信号通路，这样就破坏了肿瘤细胞生长的条件<sup>[33]</sup>。对于乳腺癌预后判断，人类表皮生长因子受体 HER-2 是重要因子之一。Pollak<sup>[34]</sup>通过大量的研究发现，HER2 受体会受到 AMPK 的控制，主要是由于 AMPK 能控制 HER2 抑制剂，所以说 AMPK 对乳腺癌有明显的治疗效果。(2) 间接作用：胰岛素具有促进细胞分裂和延长细胞生存时间的作用，而如果细胞出现不正常的增殖和凋亡，就可能形成肿瘤，这些因素包括高胰岛素血症、胰岛素抵抗等，二甲双胍通过激活 AMPK 途径，可以降低空腹血糖和胰岛素水平，间接起到抑制恶性肿瘤生长和发展的作用。

## 2.3 二甲双胍诱导细胞周期的停滞

细胞周期(cell cycle)是指具有增值能力的细胞，从一次完成分裂开始，到下一次完成分裂为止的过程。我们人为的将细胞的分裂周期分为四个，即 G1 期、S 期、G2 期和 M 期，没有进入增殖循环的细胞称之为处于静止期 (G0 期)。细胞周期由 G1 期进入到 S 期主要受 G1/S 限制点控制，该限制点主要控制细胞能否通过 G1/S 点，从而由 G1 期进入到 S 期，这在细胞周期中是最重要的控制点<sup>[35]</sup>；而且在细胞周期蛋白、细胞蛋白激酶以及蛋白激酶抑制因子的共同作用下，完成细胞周期的调控，细胞周期 G1 期中的细胞周期蛋白 D1 对于 G1/S 转折点

有重要的作用。Ben<sup>[36]</sup>等研究发现，二甲双胍能减少细胞周期蛋白 D1 的水平，诱导细胞周期的停滞。而二甲双胍之所以能阻碍细胞周期，是因为二甲双胍通过 AMPK 途径，从而实现了对 p53-p21 的活化，这样 ACC 磷酸就可以对细胞周期进行调控。(1) AMPK 活化后，位于 p53 蛋白的 Ser15 位点就可以进行磷酸化，这样就能合成 p53 蛋白<sup>[37]</sup>，而对于细胞周期中，p21 发挥出重要的作用，主要是阻止 G1 期，在 p21 被活化后，那么 CyclinD - Cdk4 /复合物就不能正常进行，从而阻止了 Rb 蛋白的磷酸化，而且随着非磷酸化的 Rb 蛋白和 E2F 相结合，这样就使得 E2F 转录因子失去活性，由于 E2F 失去活性，就丢失了进行转录的关键基因，这样就将细胞的转录停止在 G1 期<sup>[38]</sup>。(2) 通过大量的研究发现，在没有 p53 参与时，如果 AMPK 被激活，那么细胞周期就可以停滞，分析原因可能是由于 AMPK 活化后，那么 cyclinD1 的含量就会减少，这样大量的 p21 和 p27 就得以释放，cyclinE/CDK2 复合体活性就受到抑制，细胞周期就不能顺利的完成<sup>[39]</sup>。(3) 在整个细胞周期中，mTOR 都起到非常重要的作用，对于细胞周期中很多关键的环节有极大的影响，特别是在细胞的表达上，mTOR 能够促进 G1 期到 S 期的转换。所以说，二甲双胍阻止细胞的正常增殖的主要方式，是通过阻滞 AMPK-mTOR 通路来实现的。(4) 通过大量实验发现，二甲双胍能够实现细胞周期的抑制，主要是因为 ACC 磷酸化介导所引起的<sup>[40]</sup>，在 ACC 被磷酸化后，脂肪酸就难以合成，同时又会加速脂肪酸的氧化，这样就减少了细胞增殖所必要的活性脂质的合成<sup>[41]</sup>，最终达到控制肿瘤形成的目的。

### 3 二甲双胍抗乳腺癌的体外研究

大量的临床实验发现，对于不同类型的乳腺癌细胞，二甲双胍都能表现出良好的抑制性，Alimova 等<sup>[42]</sup>通过实验观察到，对于 ER 阳性、阴性，HER-2 阳性和阴性都能表现出较好的抑制性，能够阻断细胞增殖周期，同时将乳腺癌细胞阻滞在 G1 期。Liu<sup>[43]</sup>等在临床研究发现，在抑制三阴性乳腺癌细胞方面，二甲双胍表现出较好的控制性。有研究表明，二甲双胍在 4 种三阴性乳腺癌细胞株 (BT20、HCC70、MDA-MB-231、MDA-MB-468) 中，通过信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 为靶点抑制乳腺癌细胞的生长，而且能诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[44]</sup>。而且二甲双胍能够对 DNA 片段实现监测，这样就可以控制上皮细胞 A 型、B 型和 Her-2 型细胞的生长周期<sup>[45]</sup>。同时还发现，在抑制其它肿瘤细胞的

生长方面，二甲双胍也表现出良好的抑制性，通过细胞培养实验发现，二甲双胍能够抑制前列腺癌细胞、子宫内膜癌细胞、乳腺癌细胞、卵巢癌细胞、胶质瘤细胞等<sup>[46]</sup>。在对人的胰腺癌细胞培养中发现，二甲双胍并不属于胰岛素敏感物，而是作为肿瘤抑制剂存在的，而且二甲双胍是通过 AMPK 通路和抑制 mTOR 实现对肿瘤细胞生长周期的控制。

## 4 其他机制

### 4.1 二甲双胍自噬效应抗肿瘤的机制

在恶性肿瘤细胞的增殖过程中，自噬发挥了极大的作用，通过自噬，肿瘤细胞的状态得以改变，而且还会抑制肿瘤细胞生成炎症因子，这样就会使得肿瘤细胞周围的环境发生改变，从而阻止肿瘤细胞的持续增殖<sup>[47]</sup>。二甲双胍能够诱导肿瘤细胞产生自噬效应，充当了抑癌因子的作用。

### 4.2 二甲双胍抑制肿瘤新生血管作用

Folkman 等通过研究发现，在肿瘤成长的过程中，肿瘤血管起到非常关键的作用，而对于肿瘤血管的生成，则是由血管生成因子和血管抑制因子共同控制的。现代研究表明，在抑制肿瘤血管生成中起到最关键作用的是血管内皮生长因子，血管内皮生长因子和受体信号通道是阻止血管生成靶点的关键<sup>[48]</sup>。而最近的研究则显示，二甲双胍对胰岛素和 IGF-1 $\alpha$  和 VEGF 的表达也有明显的抑制效果，从而抑制肿瘤血管生成<sup>[49]</sup>。

### 4.3 二甲双胍抑制氧自由基作用

研究发现，肿瘤可能对慢性炎症也有较大的影响，而二甲双胍对血管内皮以及肿瘤坏死因子也有明显的抑制作用，而且能够影响细胞中脂肪酸的代谢过程<sup>[50]</sup>。有专家发现，二甲双胍之所以能抑制肿瘤细胞的增殖，主要原因是由于二甲双胍对氧自由基具有显著的抑制性。

## 5 二甲双胍抗乳腺癌研究的局限性及前景

虽然已经发现，二甲双胍对乳腺癌细胞有明显的抑制作用，而且也进行了大量的研究，但是仍存在不少局限性。首先，有研究者持反对意见，有研究糖尿病乳腺癌的一项临床试验<sup>[51]</sup>，总共纳入 2361 名患者，乳腺癌平均确诊年龄为 77.4±6.3 岁，平均随访 4.5±3.0 年，研究结果共 1101 名患者死亡，总体死亡率为 46.6%；386 名患者死于乳腺癌，乳腺癌死亡率为 16.3%；统计分析结果发现，二甲双胍服用累积时间与总体死亡率(校正风险比 HR 0.97，5%CI 0.92~1.02)和乳腺癌死亡率(HR 0.91，95%CI 0.81~1.03)之间均无统计学差异。该研究认为，二甲双胍对于患有乳腺癌和糖尿病的患者而言，并不能表现出明显的治疗效果。其次，大多数体外研究中二甲双胍浓度很高，在 1~40 mmol/L 之间，但是在实际的使用中，二甲双胍的含量仅有 2.8~15 μmol/L (0.465 ~2.500 mg/L)<sup>[52]</sup>。而且，大多数试验时，都是将药物直接作用在靶细胞或靶组织，换句话说，我们使用的都是理想的生理环境，而且在培养基中都有浓度较高的葡萄糖和胰岛素，很多因素影响了体外实验的结果。最后，目前的研究大多数针对乳腺癌合并糖尿病的患者，所以二甲双胍是否对全部的患者都有治愈效果，这需要我们进行更多的实验来验证。

尽管如此，随着对二甲双胍抗肿瘤研究的不断深入，二甲双胍现在不仅仅做为降糖药物在应用，二甲双胍抗乳腺癌作用的机制，将成为研究者寻找新的治疗方法的靶点，并为新药的研发指明了方向，二甲双胍具有巨大的研究价值和广阔的临床应用前景。

## 参考文献

- [1] Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer [J]. *Science*, 1994, 266(5192): 1821-1828
- [2] Ferlay, J. H. R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, and D. M. Parkin. "Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008; Globocan 2008." *Int J Cancer* 127, no. 12 (Dec 15 2010): 2893-917.
- [3] 刘钊, 尉承泽, 黄焰等, 乳腺癌新辅助化疗疗效与临床特征的相关性研究 [J]. *军事医学*, 2013, 37(9): 700-703.
- [4] Diabetes-a global threat [J], *Lancet*, 2009, 373(9677): 1735.
- [5] Lasso, S. C., C. S. Mantzoros, and A. Wolk. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 2007, 121(4): p. 856-62.
- [6] Liao, S., et al., Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(4): p. 1061-5.
- [7] Michel KB, Solomon CG, Hu FB, Ronsner BA, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1752-8.
- [8] Vigneri P, Francesco F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer [J]. *Endocr Relat Cancer* 2009, 16(4): 1103-23.
- [9] Libby, G, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): p. 1620-5.
- [10] Verlato, G., et al., Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care*, 2003, 26(4): p. 1047-51.
- [11] Pear, K. S., et al., Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2001, 29(1): p. 40-6.
- [12] Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, et al. Gestational diabetes and the risk of breast cancer among women in the Jerusalem Perinatal Study. *Breast Cancer Res Treat* 2007.
- [13] Laporte, D., A. Lebaudy, A. Sahin, et al., Metabolic status rather than cell cycle signals control quiescence entry and exit. *J. Cell Biol*, 2011, 192: p. 949-957.
- [14] Okumura, M., et al., Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC-alpha and PPAR expression. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1592(2): p. 107-16.
- [15] Watkins, L. F., L. R. Lewis, and A. E. Levine, Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer*, 1990, 45(2): p. 372-5.
- [16] Valverde, A. M., et al., IRS-2 mediates the antiapoptotic effect of insulin in neonatal hepatocytes. *Hepatology*, 2004, 40(6): p. 372-5.

- [17] Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101:48-60.
- [18] Evans J M, Donnelly L A, Emslie-Smith A M, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients[J]. *BMJ*, 2005, 330(7503): 1304-5.
- [19] Bodmer M, Meier C, Krahenbull S, et al. Long-term metformin use was associated with decreased risk of breast cancer[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33:1304-8.
- [20] Landman, Nanne Kleefstra, Hateren. Metformin associated with lower cancer Mortality in type 2 diabetes[J]. *Epidemiology/Health Services Research*, 2010 33(2):322-326.
- [21] Jiralerspong S, Palla S L, Giordano S H, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20):3297-302.
- [22] Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(3): 972-977.
- [23] Song CW, Lee H, Dings RP, et al. Metformin kills and radiosensitizes cancer cells and preferentially kills cancer stem cells[J]. *Sci Rep*, 2012, 2:362.
- [24] Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsihchlis PN, et al. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(19):7507-11.
- [25] Vazquez MA, Oliveras FC, Curl S, et al. Metformin regulates breast cancer stem cell ontogeny by transcriptional regulation of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) status [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(18):3807-3814.
- [26] Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(9): 3196-3201.
- [27] Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Del Barco S, et al. The anti-diabetic drug metformin suppresses self-renewal and proliferation of trastuzumab-resistant tumor-initiating breast cancer stem cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(2):355-364.
- [28] Wang W, Guan KL. AMP-activated protein kinase and cancer[J]. *Acta Physiol*, 2009, 196: 55-63.
- [29] Hardie DG. Sensing of energy and nutrients by AMP-activated protein kinase[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93: 891S-896S.
- [30] Dancy J. mTOR signaling and drug development in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7: 209-219.
- [31] Klumpen HJ, Beijnen JH, Gurney H, et al. Inhibitors of mTOR[J]. *Oncologist*, 2010, 15: 1262-1269.
- [32] Zakhani M, et al. Metformin Is an AMP Kinase-Dependent Growth Inhibitor For Breast Cancer Cells. *Cancer Research*, 2006. 66(21):p.10269-10273.
- [33] Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in



- cancer treatment. *BMC Med*, 2011, 9: 33.
- [34] TangXiabing, Shen Xiaohui, Qian Xiaoyun, et al. Expressions of HMGB1, MMP-2 and MMP-9 and prognostic value in human laryngeal carcinoma[J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg(China)*, 2013, 27(4):181-187.
- [35] Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 915-928.
- [36] Ben SI, Laurent K, Loubat A, et al. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level[J]. *Oncogene*, 2008, 27: 3576-3586.
- [37] Jones RG, Plas DR, Kubek S, et al. AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint [J]. *Mol Cell*, 2005, 18(3): 283-293.
- [38] Skinner HD, Crane CH, Garrett CR, et al. Metformin use and improved response to therapy in rectal cancer [J]. *Cancer Medicine*, 2013, 2(1): 99-107.
- [39] 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.
- [40] Hadad SM, Hardie DG, Appleyard V, et al. Effects of metformin on breast cancer cell proliferation, the AMPK pathway and the cell cycle[J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(8): 746-752.
- [41] Hadad S, Iwamoto T, Jordan L, et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity, randomized trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(3):783-794.
- [42] Alimova IN, Liu B, Fan Z, et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(6):909-915.
- [43] Liu B, Fan Z, Edgerton SM, et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(13):2031-2040.
- [44] Deng XS, Wang S, Deng A, et al. Metformin targets Stat3 to inhibit cell growth and induce apoptosis in triple-negative breast cancers[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(2):367-376.
- [45] Lacerda L, Pusztai L, Woodward WA. The role of tumor initiating cells in drug resistance of breast cancer: implications for future therapeutic approaches [J]. *Drug Resist Updat*, 2010, 13(4-5):99-108.
- [46] Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14):6745-6752.
- [47] Yu M, Henning R, Walker A, et al. L-asparaginase inhibits invasive and angiogenic activity and induces autophagy in ovarian cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(10): 2369-2378.
- [48] Bost F, Ben-Sahra I, Tanti JF. Prevention of mutagenesis: New potential mechanisms of metformin action in neoplastic cells [J]. *Cancer Prev Res(Phila)* 2012, 5(4): 503-506.
- [49] Wurth R, Pattarozzi A, Gatti M, et al. Metformin selectively affects human glioblastoma tumor-initiating cell viability: A role for metformin-induced inhibition of Akt[J]. *Cell Cycle*,

- 2013, 12( 1) :145 -156.
- [50] Arai M, Uchiba M, Komura H, et al. Metformin, an antidiabetic agent, suppresses the production of tumor necrosis factor and tissue factor by inhibiting early growth response factor -1 expression in human monocytes in vitro [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 334( 1) : 206 -213.
- [51] Bertram M, ACE-Prevention pamphlets general population results pamphlet 12 cost-effectiveness of diabetes prevention[M].2001.
- [52] Rizos CV, Elisaf MS. Metformin and cancer[J]. Eur J Pharmacol,2013,705(1-3):96-108.

## 个人简历

### 1.个人基本情况

姓名：翟媛媛                      性别：女      出生日期：1982年10月                      民族：汉族  
籍贯：河南省濮阳市濮阳县

### 2.个人经历

于2008年7月毕业于郑州大学医学院临床医学系，获得医学学士学位，毕业后就业于郑州纺织机械厂职工医院，2012年7月调入郑州大学第二附属医院工作，2013年9月至今在郑州大学第二附属医院参加在职研究生学习，攻读乳腺外科硕士学位。

### 3.发表论文

翟媛媛，陈建中，等.二甲双胍干预对乳腺癌化疗伴糖代谢患者血糖的影响[J].中外医疗杂志，2016，35(2):127-128.

翟媛媛，陈建中，等.肋间臂神经的保留在乳腺癌改良根治术中的应用价值[J].中国实用神经病学杂志，2016,19(9):104-105.

## 致谢

三年的研究生生活一晃而过，回首走过的岁月，心中倍感充实。在硕士学位论文完成之际，心中无限激动，满怀着真挚的诚意，向所有在这段时间关心和帮助我的老师、家人、同学和朋友们表达我的谢意。

首先要衷心地感谢我尊敬的硕士生导师陈建中教授，在三年的研究生学习期间，陈建中老师从学习、科研上都悉心指导和启迪了我，不仅锻炼了我的临床实践能力，同时加强培养了我的科研思维和分析能力。他不但有着崇高的医德和严谨求实的作风，还有其精湛的医术都使我深受感染，永远是我学习和工作的榜样。此次论文从选题到完成，每一步导师都是悉心指导，倾注了导师大量的心血。在此，谨向导师表示我最真诚的感谢及崇高的敬意！我决定在今后的临床工作和学习中，勤奋工作，刻苦钻研，做出成绩，不辜负导师对我的期望。

再要感谢郑大二附院乳腺外科全体老师对我的教导，感谢刘景超副教授、柴丽君副教授、梁冰副教授等几位老师对我临床学习及工作上的无私帮助和指导！感谢我的同事王丹丹、宋宁宁、吉文仲、邓萌对我工作上的支持和帮助；感谢王好护士长及全体护理人员在三年的学习、生活中给予我的莫大关怀与帮助，谢谢你们；感谢同门师兄弟对我的关心和帮助，感谢任阳光、祁川川在科室朝夕相处、并肩作战的同学，愿友谊长存；同样亦深深感谢我的家人，在这三年里给予我理解、支持和鼓励。

最后衷心感谢答辩委员会和参与本论文评阅的各位专家，感谢你们在百忙中对我对我的论文进行评议和指导，在此致以诚挚的感谢和崇高的敬意，谢谢！