

· 论 著 ·

二甲双胍治疗糖尿病结直肠癌患者总体生存率的 Meta 分析

潘英, 李双庆

四川大学华西医院全科医学科, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 鉴于多项研究报告了关于二甲双胍治疗糖尿病患者结直肠癌(CRC)之间的相互关系及相互矛盾的结果,本研究评价二甲双胍对糖尿病 CRC 患者总体生存率(OS)的影响。**方法** 通过 PubMed、the Cochrane Library 和 the Web of Science 等数据库进行相关文献检索,采用 Newcastle-Ottawa Scale 16 进行系统评价,运用 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 9 项回顾性队列研究的英文文献,共包括 9 297 例使用二甲双胍的 CRC 患者和 5 429 例未使用二甲双胍的 CRC 患者。结果显示,二甲双胍使用可显著提高患者的 OS($HR = 0.74, 95\% CI: 0.66 \sim 0.83, P = 0.000$)。**结论** 二甲双胍的使用可提高糖尿病 CRC 患者的 OS。

关键词: 二甲双胍; 糖尿病; 结直肠癌; 总体生存率; 荟萃分析

中图分类号: R 587.1 R 735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0167-04

Overall survival of colorectal cancer treated with metformin in diabetic patients: a meta-analysis

PAN Ying, LI Shuang-qing

Department of General Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Corresponding author: LI Shuang-qing, E-mail: 1259594471@qq.com

Abstract: Objective Multiple studies have reported the interrelationships and contradictory results of metformin in the treatment of colorectal cancer (CRC) in patients with diabetes. This article systematically evaluates the overall survival of metformin in the treatment of CRC in patients with diabetes. **Methods** The relevant literatures were searched through PubMed, the Cochrane Library and the Web of Science database. Newcastle-Ottawa Scale 16 was used for quality evaluation, and Stata 14.0 software was used for meta-analysis. **Results** English literatures from 9 retrospective cohort studies were included, including 9 297 patients with CRC who used metformin and 5 429 patients with CRC who did not use metformin. The results showed that metformin use significantly improved overall survival for patients ($HR = 0.74, 95\% CI: 0.66 - 0.83, P = 0.000$). **Conclusion** The meta-analysis has shown that the use of metformin can improve the overall survival of diabetes patients with CRC.

Key words: Metformin; Diabetes; Colorectal cancer; Overall survival; Meta-analysis

结直肠癌(CRC)是全世界最常见的癌症之一,每年约有 100~200 万新病例被确诊,约有 70 万患者死亡,从而使 CRC 成为第三大最常见的癌症和第四常见的与癌症相关的死亡原因^[1-4]。2 型糖尿病(T2DM)是一种以胰岛素抵抗和高胰岛素血症为特征的慢性进行性疾病^[5-6]。许多大规模的流行病学研究和 Meta 分析表明,T2DM 患者特定部位癌症发病率持续上升^[7-9]。其中胰腺癌的发病率增加 2~3 倍,肝胆癌的风险增加 2 倍,乳腺癌的风险增加 20%,子宫内膜癌的风险增加 2 倍,CRC 的发病率增

加 50%。研究还表明,T2DM 患者多种癌症的死亡率较高,其中结直肠癌增加 20%~50%^[10]。最近一些临床研究还暗示二甲双胍可能在抑制癌症方面有特定的作用^[11-12]。本研究采用 Meta 分析评价二甲双胍能否提高糖尿病患者结直肠癌的总体生存率(OS)。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准 纳入标准:(1)研究设计为回顾性队列研究(RCS);(2)参与者为临床确诊 DM

且经病理证实的 CRC 患者; (3) 治疗组使用二甲双胍, 对照组不使用二甲双胍; (4) 有 OS 的风险比 (HR) 和 95% 置信区间 (CI)。排除标准: (1) 书信、通知和评论等研究; (2) 研究方法不同、数据不全; (3) 无全文及完整实验介绍; (4) 非英文文献。

1.2 检索方法 通过主题词“Metformin”、“diabetes mellitus”、“colorectal cancer”自由结合自由词在 PubMed、the Cochrane Library 和 the Web of Science 进行相关文献检索。

1.3 文献筛选 数据抽取由两位笔者按照事先设计的标准格式独立进行。从纳入文献中抽取作者、年份、研究设计、年龄、国家、研究时间、事件数目、结果评估, 以及 OS 的 HR 、95% CI 。存在分歧的文章选定第三人进行仲裁决定。

1.4 质量评价 采用 Newcastle-Ottawa Scale 16 对文章进行质量评估。本量表共 9 分, 包括三个方面: 选择、可比性和暴露结果。得分高于 7 分的研究被视为高质量研究, 得分 4~6 分的研究被视为质量较好, 得分 3 分或以下的研究被视为低质量研究。通过两人分开进行打分, 综合意见存在分歧则由第三人再次进行评定。

1.5 统计学方法 采用 Stata 14.0 软件进行数据分析。当 I^2 位于 25%~50%、50%~75% 和 >75% 分别被视为低、中、高异质性。当 $P > 0.05$, I^2 值 <50% 表明研究间无明显异质性, 采用固定效应模型; 当 $P < 0.05$, I^2 值 $\geq 50\%$, 说明研究间存在异质性, 采用随机效应模型, 并通过亚组分析研究异质性来源。应

用 Egger's 和 Begg's test 对发表偏倚进行评估, 其中 $P > 0.05$ 被认为无明显发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果 共检索 92 项研究, 去除重复文章 3 篇后, 通过阅读文章题目及摘要, 排除 Meta 分析、病例对照实验、随机对照实验及非英文 32 篇, 通过阅读全文排除动物实验、基础实验及数据不全者 27 篇, 最后共纳入 9 项回顾性队列研究的英文文献^[13-21]。文献检索流程和结果见图 1。

纳入文章的基本情况见表 1, 其中共包括使用二甲双胍患者 9 297 例, 未使用二甲双胍患者 5 429 例。运用 Newcastle-Ottawa Scale 16 进行文献质量评价, 其中包括 8 篇高质量研究。见表 2。

2.2 Meta 分析结果 各研究结果间具有异质性 ($P = 0.013$, $I^2 = 58.8\%$), 采用随机效应模型分析, 结果显示, 治疗组 OS 高于对照组 ($HR = 0.74$, 95% CI : 0.66~0.83)。见图 2。通过年份对各文献进行亚组分析, 结果显示通过年份分组各组间异质性较低 ($P > 0.05$, $I^2 < 50\%$), 提示年份可能是导致异质性的原因之一。见图 3。

2.3 发表偏倚及敏感性分析 使用二甲双胍和未使用二甲双胍的患者的漏斗图显示无明显发表偏倚。Begg 检验和 Egger 回归不对称检验值分别为 0.917 和 0.074, 均大于 0.05, 表明不存在发表偏倚。见图 4。敏感性分析见图 5, 一次排除一项研究, 并重新计算集合。结果表明, 总体的汇总结果是稳健的。

表 1 纳入文章基本特点

作者	出版年份	实验设计	国家	研究时间	患者例数 (治疗组/对照组)	中年年龄 (治疗组/对照组, 岁)	结果评估	$HR(95\% CI)$
Spillane 等 ^[13]	2013 年	RCS	爱尔兰	2001~2006 年	207/108	74/76	OS	0.69(0.49~0.97)
Paulus 等 ^[14]	2016 年	RCS	美国	2001~2008 年	2033/2126	67.9/72.6	OS	0.87(0.79~0.95)
Park 等 ^[15]	2017 年	RCS	韩国	2000~2010 年	185/228	63.5/63.49	OS	0.71(0.54~0.93)
Lee 等 ^[16]	2012 年	RCS	韩国	2000~2008 年	258/337	-	OS	0.66(0.48~0.92)
Ki 等 ^[17]	2017 年	RCS	韩国	2005~2011 年	3694/809	65/67	OS	0.63(0.53~0.76)
Garrett 等 ^[18]	2012 年	RCS	美国	2004~2008 年	208/216	-	OS	0.60(0.50~0.80)
Zanders 等 ^[19]	2015 年	RCS	荷兰	1998~2011 年	666/1129	72.3/71.9	OS	0.78(0.59~1.01)
Fransgaard 等 ^[20]	2016 年	RCS	丹麦	2003~2012 年	1962/388	71.7/71.3	OS	0.85(0.73~0.93)
Cossor 等 ^[21]	2013 年	RCS	美国	1993~1998 年	84/128	-	OS	0.86(0.49~1.52)

表 2 回顾性队列研究质量评价

作者	暴露群体的代表性	非暴露群体的选择	曝光的确定	研究开始时未出现的兴趣结果	对重要因素或附加因素的控制	结果评估	跟踪足够长的时间让结果发生	队列跟踪的充分性	质量总分
Spillane 等 ^[13]	+	+	+	+	+	+	+	-	7
Paulus 等 ^[14]	+	+	+	+	++	+	+	-	8
Park 等 ^[15]	+	+	+	+	+	+	+	+	8
Lee 等 ^[16]	+	+	+	+	++	+	+	-	8
Ki 等 ^[17]	+	+	+	+	+	+	+	-	7
Garrett 等 ^[18]	+	+	+	+	+	+	-	+	7
Zanders 等 ^[19]	+	+	+	+	+	+	+	-	7
Fransgaard 等 ^[20]	+	+	+	+	+	+	+	+	8
Cossor 等 ^[21]	+	+	+	+	+	+	?	?	6

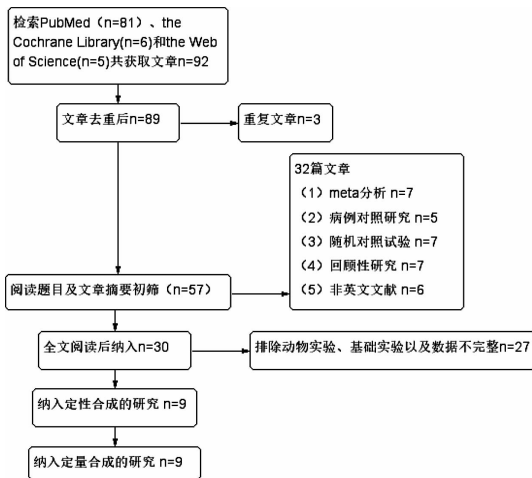


图 1 文献检索流程和结果

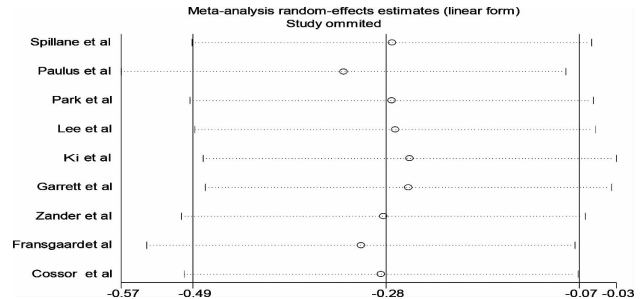


图 5 敏感性分析

3 讨论

越来越多证据表明,二甲双胍的使用与 T2DM 和 CRC 患者的 OS 和癌症特异性生存率的提高有关。一项对 20 篇涉及 13 008 例癌症并发 T2DM 患者的文章的荟萃分析表明,二甲双胍可能是这些患者的首选药物^[22]。Tian 等^[23]研究结果显示,与未使用二甲双胍治疗的患者相比,二甲双胍的使用能够改善患者 OS($HR = 0.82, 95\% CI: 0.77 \sim 0.87, P = 0.000$)。本文结果与其结论一致。

但是二甲双胍可能降低 CRC 风险的机制仍有待探讨。二甲双胍是一种双胍衍生物,能抑制糖异生和糖原分解,增加肌肉组织中葡萄糖的吸收。与其他口服降糖药不同,二甲双胍不会导致低血糖,因此,它适合于糖尿病的初步治疗。一种理论认为胰岛素样生长因子(IGF-1)和高胰岛素血症促进结肠上皮细胞增殖,最终导致结直肠癌。另一种理论认为,二甲双胍可以通过直接激活肝激酶 B1(LKB1)/腺苷一磷酸激酶(AMPK)途径或通过 AMPK 独立途径抑制雷帕霉素(一种癌症发展的关键介质)的哺乳动物靶点,从而发挥抗癌作用^[24]。最近的体外和体内研究也表明,二甲双胍可能通过抑制癌细胞代谢、激活细胞凋亡和自噬、抑制肿瘤血管生成、抑制细胞毒性、增加肿瘤 CD8⁺ 浸润淋巴的数量来诱导免疫调节而发挥其抗癌作用^[25]。

本研究通过 Meta 分析方法评估二甲双胍的运用与糖尿病患者结直肠癌生存率的关系,明确了二甲双胍使用能够提高患者的 OS。但仍然存在一定的局限性:(1)纳入的文献过少;(2)研究结果存在异质性,年份差异可能对研究结果产生影响;(3)研究结果是基于观察研究的信息,不包括可行的 RCT;(4)由于是横截面回顾性研究,我们不能在关联之间建立因果关系;尽管存在这些限制,仍能解释二甲双胍在 CRC 患者中的积极作用,但是本研究结果仍然需要更多的研究证明。

参考文献

[1] Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, et al. Colorectal

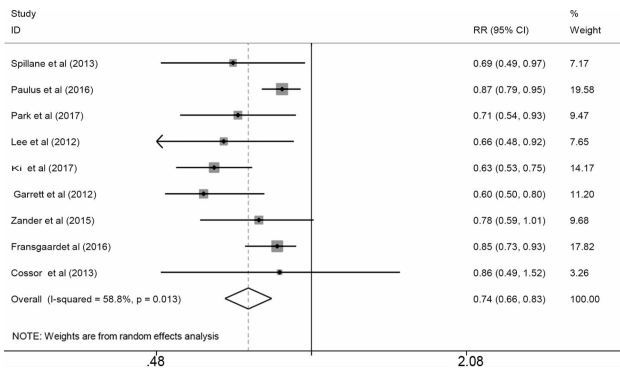


图 2 治疗组与对照组 OS 的 Meta 分析

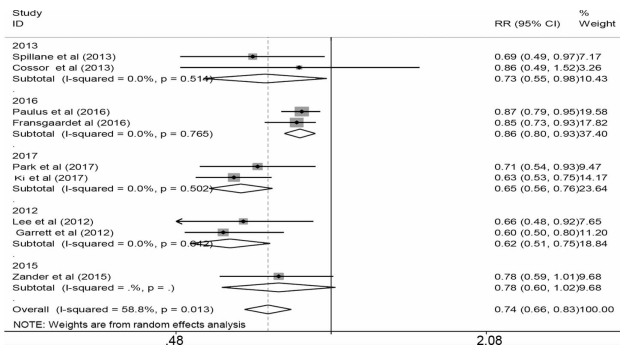


图 3 根据年份进行的亚组分析

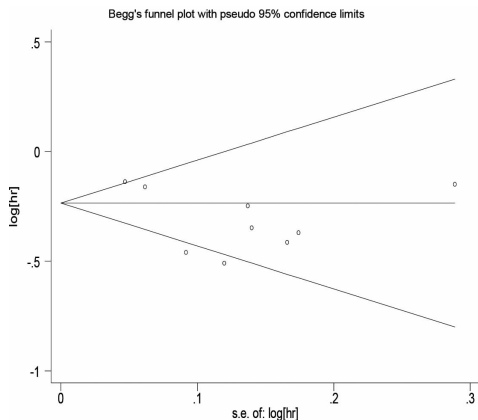


图 4 漏斗图检测发表偏倚

- carcinoma; a general overview and future perspectives in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): E197.
- [2] Stewart BW, Wild CP, World Health Organization. *World Cancer Report 2014*[R]. Geneva: WHO, 2014.
- [3] Martinez-Useros J, Garcia-Foncillas J. Obesity and colorectal cancer; molecular features of adipose tissue[J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 21.
- [4] Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. The growing challenge of young adults with colorectal cancer[J]. *Oncology (Williston Park, NY)*, 2017, 31(5): 381–389.
- [5] Shlomag G, Neel B, LeRoith D, et al. Type 2 diabetes mellitus and cancer; the role of pharmacotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(35): 4261–4269.
- [6] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545–2559.
- [7] Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al. Type 2 diabetes and cancer; umbrella review of Meta-analyses of observational studies [J]. *BMJ*, 2015, 350: g7607.
- [8] Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus; a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2008, 300(23): 2754–2764.
- [9] Harding JL, Shaw JE, Peeters A, et al. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes; disentangling true associations, detection bias, and reverse causation[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(2): 264–270.
- [10] Campbell PT, Newton CC, Patel AV, et al. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U. S. adults[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(9): 1835–1844.
- [11] Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan HD, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes; a Meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2323–2328.
- [12] Hou YC, Hu Q, Huang J, et al. Metformin therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8843.
- [13] Spillane S, Bennett K, Sharp L, et al. A cohort study of metformin exposure and survival in patients with stage I–III colorectal cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(8): 1364–1373.
- [14] Paulus JK, Williams CD, Cossor FI, et al. Metformin, diabetes, and survival among US veterans with colorectal cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(10): 1418–1425.
- [15] Park JW, Lee JH, Park YH, et al. Sex-dependent difference in the effect of metformin on colorectal cancer-specific mortality of diabetic colorectal cancer patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(28): 5196–5205.
- [16] Lee JH, Kim TI, Jeon SM, et al. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(3): 752–759.
- [17] Ki YJ, Kim HJ, Kim MS, et al. Association between metformin use and survival in nonmetastatic rectal cancer treated with a curative resection; a nationwide population study[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(1): 29–36.
- [18] Garrett CR, Hassabo HM, Bhadkamkar NA, et al. Survival advantage observed with the use of metformin in patients with type II diabetes and colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(8): 1374–1378.
- [19] Zanders MM, van Herk-Sukel MP, Vissers PA, et al. Are metformin, statin and aspirin use still associated with overall mortality among colorectal cancer patients with diabetes if adjusted for one another? [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(3): 403–410.
- [20] Fransgaard T, Thygesen LC, Gøgenur I. Metformin increases overall survival in patients with diabetes undergoing surgery for colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5): 1569–1575.
- [21] Cossor FI, Adams-Campbell LL, Chlebowski RT, et al. Diabetes, metformin use, and colorectal cancer survival in postmenopausal women [J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(5): 742–749.
- [22] Yin M, Zhou J, Gorak EJ, et al. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes; a systematic review and Meta-analysis [J]. *Oncologist*, 2013, 18(12): 1248–1255.
- [23] Tian S, Lei HB, Liu YL, et al. The association between metformin use and colorectal cancer survival among patients with diabetes mellitus: an updated Meta-analysis [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2017, 3(3): 169–175.
- [24] Yu XL, Mao WX, Zhai YS, et al. Anti-tumor activity of metformin: from metabolic and epigenetic perspectives [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 5619–5628.
- [25] Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, et al. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(6): 1809–1814.

收稿日期: 2019-08-18 修回日期: 2019-09-20 编辑: 王国品