

二甲双胍在恶性血液病中的作用

徐佳¹, 王丽娟², 鞠波¹, 赵喜晨^{1*}

(¹青岛西海岸新区中心医院血液科, 青岛 266000; ²青岛滨海学院附属医院血液科, 青岛 266000)

摘要: 近年来, 恶性血液病发病率和患病率迅速升高, 已成为危害患者健康和生命的常见疾病。虽然恶性血液病的治疗取得很大进步, 但仍然需要新的治疗药物和更好的治疗方案以提高治疗反应和远期生存。二甲双胍作为治疗2型糖尿病的经典药物, 近年来发现作为恶性肿瘤和自身免疫性疾病的辅助治疗可提高治疗效果。二甲双胍主要通过影响细胞的代谢过程和免疫调节发挥其治疗作用。二甲双胍还可用于造血系统疾病的辅助治疗。本文重点回顾了二甲双胍在血液系统恶性肿瘤中的研究成果, 提出二甲双胍有可能成为治疗恶性血液病的潜在药物。

关键词: 二甲双胍; 血液病; AMP活化的蛋白激酶

Roles of metformin in malignant hematological diseases

XU Jia¹, WANG LiJuan², JU Bo¹, ZHAO Xichen¹

(¹Department of Hematology, the Central Hospital of Qingdao West Coast New Area, Qingdao 266000, China;

²Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Qingdao Binhai University, Qingdao 266000, China)

Abstract: In recent years, malignant hematological diseases have a great increase in incidence and prevalence, and become the common diseases that threaten patients' health and lives. Despite an achievement of great advances in the treatment of hematologic malignancies, novel drugs and better modalities are critically needed to improve the therapeutic responses and the long-term survival. Metformin, as an effective drug in the treatment of type 2 diabetes mellitus, has been found recently to be effective as an accessory medication in treating malignancies and autoimmune diseases. It is generally accepted that the pharmacologic mechanism of metformin in treating malignant and autoimmune diseases is largely due to its effects on the process of cellular metabolisms and its regulatory functions on immune system. It has been found that metformin is also effective in treating hematologic diseases. In this paper, we reviewed the studies on metformin in treating hematologic malignancies, and it might be a promising drug in improving the therapeutic outcome of these diseases.

Key Words: metformin; hematologic disease; AMP-activated protein kinase

二甲双胍(metformin, Met)是国内外糖尿病诊疗指南推荐的核心降糖药物, 近年来学者发现, 二甲双胍具有预防和治疗恶性肿瘤的作用。二甲双胍在人体内外均能抑制肿瘤细胞的生长和繁殖, 从而减少多种癌症的发病率和死亡率。

二甲双胍联合化疗药物可显著增强部分癌症肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 提高治疗反应和长期生存率^[1]。流行病学数据表明, 二甲双胍的使用与癌症发病风险和相关死亡率的降低有关^[2]。已有的临床前研究也为二甲双胍的抗癌机制提供了

收稿日期: 2021-12-28

基金项目: 青岛大学医疗集团科研基金项目(YLJT20201002)

第一作者: E-mail: 383925490@qq.com

*通信作者: Email: zhaoxichen2003@163.com

令人鼓舞的证据^[2,3], 为糖尿病患者甚至正常人群预防和治疗恶性肿瘤带来了新的希望。尽管二甲双胍在血液病领域的研究较少, 但现有的研究表明, 该药有望成为治疗血液系统恶性肿瘤的辅助药物。本文重点总结了二甲双胍在白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征中的研究进展和应用前景。

1 二甲双胍的抗癌作用

近十余年, 二甲双胍预防各种癌症的研究较多。Evans等^[4]通过病例对照研究的方法回顾性分析了923名使用二甲双胍治疗的2型糖尿病患者的临床记录, 发现二甲双胍可降低2型糖尿病患者的患癌风险。有研究数据显示, 应用二甲双胍的糖尿病患者的总体癌症发病率降低了31%, 癌症死亡率降低了34%^[5]。一项纳入37项研究1 535 636名参与者的荟萃分析表明, 二甲双胍使用者肝癌、胰腺癌、结直肠癌和乳腺癌的发病率分别降低了78%、46%、23%和6%; 此外, 二甲双胍还降低了总体癌、肝癌和乳腺癌的死亡率^[6]。有学者发现, 上皮细胞向间充质细胞的转化在肿瘤转移过程中发挥了至关重要的作用, 而二甲双胍则能通过多种机制抑制这种转化^[7]。

二甲双胍具有多种抗肿瘤生物活性, 如能够抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤组织的血管生成、逆转肿瘤细胞耐药等(图1), 已被用于多种癌症的辅助治疗。对大多数恶性肿瘤患者来说, 化疗是必不可少的治疗措施。有学者研究二甲双胍对化疗药物疗效产生的影响, 发现二甲双胍可增加卵巢癌细胞对顺铂等药物的敏感性, 同时还可减少其耐药性^[8]。另一项研究表明, 顺铂联合二甲双胍的方案可能通过促进非典型子宫内膜增生向正常子宫内膜的逆转, 从而提高患者的总生存率^[9]。

2 二甲双胍和血液系统疾病

2.1 二甲双胍和白血病

白血病(leukemia)是一组高度异质性的造血系统克隆性疾病, 是由于顺序发生的造血细胞突变导致的白血病细胞增殖异常、自我更新能力增强、分化受阻和凋亡减少。异常增生且不能分化成熟的白血病细胞广泛浸润造血组织使正常造血受损, 并浸润其他器官。目前白血病治疗仍以联合化疗为主, 但其耐药性及严重毒副作用限制了用药剂量和疗程。而且由于其高度的异质性, 使白血病的治疗更加复杂化。

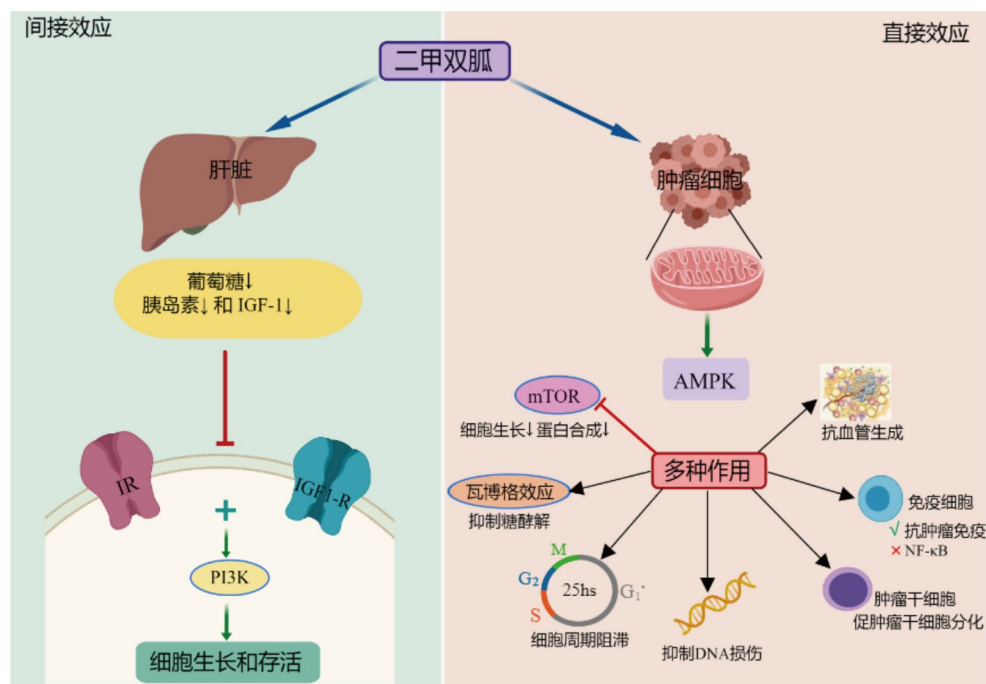


图1 二甲双胍的抗肿瘤作用

二甲双胍作为白血病的辅助治疗方法,具有良好的应用前景。急性淋巴细胞白血病(*acute lymphoblastic leukemia*, ALL)是儿童癌症相关死亡的主要原因。一项前瞻性临床研究联合使用了二甲双胍和经典化疗药物长春新碱、地塞米松、多柔比星和L-天门冬酰胺酶(VXLD方案)治疗复发性儿童急性淋巴细胞性白血病,发现二甲双胍的Ⅱ期推荐剂量1 000 mg/m²/d是可耐受的,能增强化疗药物诱导ALL细胞凋亡的效应,并观察到该剂量限制毒性为低血糖伴酸中毒,当二甲双胍剂量增加至1 333 mg/m²/d时观察到的剂量限制毒性为腹泻和酸中毒,在应用二甲双胍治疗的9名入组患者中,观察到5例完全缓解、1例部分缓解和1例疾病稳定;同时还发现二甲双胍与VXLD方案中化疗药物产生协同作用的机制是其可激活腺苷酸活化蛋白激酶(*adenosine monophosphate activated protein kinase*, AMPK),抑制未折叠蛋白质反应(*unfolded protein response*, UPR),上调内质网应激,从而介导ALL细胞凋亡^[10]。有学者发现,ALL患者*ABCB1*基因的表达水平与其耐药相关,高表达*ABCB1*的ALL细胞抵抗化疗药物诱导的凋亡;对*ABCB1*高表达的ALL患者加用二甲双胍可增加患者对化疗药物的敏感性,降低复发率,提高患者的生存率^[11,12]。Rosilio等^[13]研究了二甲双胍对人类T细胞急性淋巴细胞白血病细胞的影响,实验在动物模型、细胞系和患者血液样本上进行,结果表明,二甲双胍通过抑制mTOR的激活抑制肿瘤细胞代谢和增殖,且不会影响正常T淋巴细胞的存活率,证明二甲双胍对治疗淋巴瘤白血病有益。有学者发现,在临床白血病样本中磷酸化AMPK蛋白水平显著降低,二甲双胍可通过激活AMPK增加白血病细胞对化疗药物长春新碱的敏感性,并提出使用二甲双胍和长春新碱联合治疗白血病的可能策略^[14]。

怀磊等^[15]研究发现,二甲双胍对急性早幼粒细胞白血病细胞株NB4有抑制增殖、促进凋亡和黏附的作用。经二甲双胍处理的NB4细胞黏附能力增强,恶性程度降低。张电安等^[16]选用不同浓度的二甲双胍对体外培养的急性单核细胞白血病细胞株THP-1进行干预,发现二甲双胍以剂量和时间依赖性方式对THP-1细胞的生长和繁殖产生抑制作

用,同时促使THP-1细胞发生凋亡,其诱导凋亡的机制与上调*BAX*和*Caspase-3*基因相关。Yuan等^[17]的研究表明,二甲双胍可通过抑制mTORC1/P70S6K通路增加急性髓系白血病(*acute myeloid leukemia*, AML)细胞对阿糖胞苷的敏感性,体内实验也证实,二甲双胍增强了阿糖胞苷的化疗效果,二者联合具有明显的协同抗肿瘤作用。他们还发现,低剂量的二甲双胍(3 mmol/L)即可与阿糖胞苷协同诱导AML细胞凋亡,尽管这个剂量仍高于一般体内可达到的剂量,但足以表明一般剂量的二甲双胍就可能产生对化疗的临床致敏作用。有学者报道,二甲双胍可阻断线粒体从基质细胞向AML细胞的转移,从而显著增强AML细胞对化疗的敏感性^[18]。有研究证实,二甲双胍可通过抑制蛋白生成下调抗凋亡蛋白*Mcl-1*和*Bcl-xl*的表达,该药在治疗AML时与*venetoclax*(ABT-199)具有协同抗肿瘤作用^[19]。Liu等^[20]的研究显示,二甲双胍能抑制氧化磷酸化,具有*MLL/AF9*基因型的AML细胞对氧化磷酸化有高度依赖性,可被二甲双胍靶向治疗,二甲双胍通过抑制线粒体呼吸显著抑制*MLL/AF9* AML细胞的增殖。

Saito等^[21]研究证实,二甲双胍以剂量依赖性方式抑制四种白血病细胞系OCI/AML2、OCI/AML3、THP-1和K562的体外生长,是辅助治疗白血病的潜力药物。Shi等^[22]发现,二甲双胍抑制Ph⁺ALL细胞系和来自Ph⁺ALL患者的原代原始细胞以及慢性粒细胞白血病(*chronic myeloid leukemia*, CML)细胞系K562的细胞活力,诱导细胞凋亡,下调mTORC1信号通路,并可增强伊马替尼在Ph⁺ALL和CML细胞中的抗癌疗效,使对伊马替尼耐药的CML细胞重新对伊马替尼敏感。一项观察性研究报道了联用二甲双胍与TKI治疗CML的情况,结果表明,二甲双胍联合TKI治疗可以增加CML患者实现CCyR的比例,并缩短了达到MMR和CMR的时间^[23]。二甲双胍对CML细胞系K-562产生的显著抑增殖、促凋亡和阻滞细胞周期的影响,可能与其降低凋亡相关蛋白*BCL2/BAX*比值,下调细胞周期相关蛋白*cyclin D3*、*CDK6*的表达相关^[24]。由此可见,二甲双胍可能是治疗Ph⁺ALL和CML的一种有前景的药物。有学者发现,慢性淋巴细胞白血病(*chronic lymphocytic leukemia*, CLL)

细胞经雷帕霉素处理发生G₁期阻滞时cyclin D3表达下调,提出cyclin D3表达是CLL发病过程的重要影响因素^[25,26]。Bruno等^[26]通过体外培养研究二甲双胍对CLL细胞的影响,结果表明,二甲双胍具有诱导静止期CLL细胞死亡和抑制CLL细胞进入细胞周期的作用,而对正常淋巴细胞则无影响。通过药物联合实验,他们还发现,二甲双胍可降低CLL细胞的凋亡阈值,增强经典抗CLL化疗药氟达拉滨和新型抗肿瘤分子ABT-737的细胞毒作用。二甲双胍对白血病细胞增殖及周期的影响及机制尚有待进一步研究。

2.2 二甲双胍和多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)到目前为止仍然是一种无法治愈的血液系统恶性肿瘤。细胞因子及骨髓造血微环境与MM的发病相关。MM好发于中老年人,随着中国人口老龄化的加速,其发病率也在逐年上升。年龄以及合并基础病等因素可影响MM的治疗效果和预后。随着硼替佐米、来那度胺等新药的出现以及造血干细胞移植技术的应用,MM的治疗效果较之前有明显提高,但仍不能完全治愈。MM在治疗过程中或治疗后均有可能进展到难治、复发或耐药的阶段。

全佳音等^[27]发现,二甲双胍在5~50 mmol/L浓度范围内对骨髓瘤株U266细胞的增殖具有一定的抑制作用,且抑制作用呈时间和浓度依赖性。线粒体介导的凋亡途径可能是二甲双胍诱导U266细胞凋亡的机制。二甲双胍还可以通过mTOR等途径发挥其抗肿瘤作用^[28]。王欣等^[29]的研究表明,二甲双胍与美法仑联合对MM细胞的抑制作用更强,其机制是二甲双胍通过AMPK信号途径下调cyclin D1表达,进而阻止MM细胞进入增殖周期。

美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药物利托那韦和二甲双胍能有效靶向调控MM的细胞代谢,从而引发细胞毒性^[30]。研究发现,二甲双胍通过胰岛素样生长因子受体1/磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(insulin-like growth factor receptor 1/phosphatidylinositol 3-kinase/protein-stimulated B/mammalian target of rapamycin, IGF-R1/PI3K/AKT/mTOR)信号通路抑制MM细胞增殖,联合应用二甲双胍和与地塞米松可能是治疗MM的一种新选择^[31]。Jagannathan等^[32]报道,二甲

双胍能增加硼替佐米的抗肿瘤作用,二者联合可发挥协同作用抑制葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, grp78),促使MM细胞发生凋亡,提高MM患者对硼替佐米的反应率,获得更好的疗效。Efentakis等^[33]通过动物实验证实,二甲双胍可显著逆转卡非佐米在体内衰老模型中诱导的心脏毒性,该结果进一步支持二甲双胍作为一种有效预防性治疗的临床应用。已有研究表明,二甲双胍可抑制MM细胞HIF-1信号的转导,增强目前MM治疗方法的整体效果,可能对MM患者大有裨益^[34]。还有学者发现,二甲双胍能抑制白介素-6(interleukin-6, IL-6)信号传导,与地塞米松、泊马度胺、硼替佐米等常见抗MM药物有协同作用,并可通过影响AMPK、mTOR和miR34a信号传导降低白介素-6受体(IL-6R)的表达,增加MM细胞的死亡^[35]。

瓦博格效应是肿瘤的重要代谢特征,肿瘤细胞更倾向于通过糖酵解途径获得能量。章元^[36]通过实验证实,二甲双胍可抑制MM细胞株糖酵解,从而破坏骨髓瘤细胞的供能途径;同时还发现二甲双胍对MM细胞株ARP-1和CAG的增殖有抑制作用,这种作用具有时间和浓度依赖性。卢博等^[37]的研究表明,二甲双胍可通过下调STAT3信号转导通路抑制MM细胞株RPMI8226、U266的增殖,并诱导其凋亡。

单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)是一种无症状的浆细胞疾病,随时可能进展为MM。Papachristou等^[38]发现,对合并MGUS的2型糖尿病患者使用二甲双胍有望减少MGUS向MM的进展。在一项纳入2 003例MGUS患者的队列研究中,463例二甲双胍使用者中有13例(2.8%)进展到MM,而1 540例未使用二甲双胍者中有74例(4.8%)进展到MM,表明使用二甲双胍可降低MGUS进展为MM的风险^[39]。

2.3 二甲双胍和淋巴瘤

近年来有学者报道,二甲双胍能降低淋巴瘤的发病率。Tseng等^[40]调查了610 089名新诊断的2型糖尿病患者,对他们进行了非霍奇金淋巴瘤发病率的随访。结果表明,与非二甲双胍类抗糖尿病药物相比,二甲双胍显著降低了2型糖尿病患者

患非霍奇金淋巴瘤的风险。Bagaloni等^[41]发现,二甲双胍可通过影响细胞代谢诱导伯基特淋巴瘤细胞死亡。有研究表明,二甲双胍可增强原代NK细胞的溶细胞活性,增加肿瘤中NK细胞和T细胞的浸润,在体内实验中二甲双胍能改善NK细胞介导的淋巴瘤清除率^[42]。Jiang等^[43]通过实验证实,二甲双胍在体外可抑制三种弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)细胞系的肿瘤细胞生长,提高合并2型糖尿病的DLBCL患者的完全缓解率(CR)、客观缓解率(ORR)和无进展生存期(PFS),与改善合并2型糖尿病的DLBCL患者预后相关,可能是治疗DLBCL的有效药物。

按照2016年修订的WHO造血与淋巴组织肿瘤分类标准,慢性B淋巴细胞增殖性疾病(B lymphoproliferative disease, BLPD)主要包含慢性淋巴细胞白血病(CLL)、弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、毛细胞白血病(HCL)、华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤(WM/LPL)、B幼淋巴细胞白血病(B-PLL)等。BLPD异质性强,即使同一种病理类型的淋巴瘤在不同患者之间的临床特征、治疗反应和预后差别也很大。

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)多呈侵袭性,临床进展较快、复发率高、预后较差,中位生存期不足5年,即使联合BTK抑制剂和抗CD20单抗治疗仍存在耐药和高复发率的问题。邢立杰等^[44]研究了二甲双胍对MCL细胞系及原代细胞的增殖、细胞周期和凋亡的影响,发现二甲双胍可抑制NF- κ B通路、CyclinD1通路,活化细胞凋亡通路,从而抑制MCL细胞系Granta-519、Z138的体外增殖活性,二甲双胍(20 mmol/L)可促进BLPD原代细胞发生凋亡;在MCL小鼠皮下移植瘤模型中加入二甲双胍,可使移植瘤的凋亡增加,说明无论在体内还是体外,二甲双胍均可抑制人套细胞淋巴瘤的生长。

2.4 二甲双胍和骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一种造血干/祖细胞克隆性疾病,主要特点为骨髓病态造血、外周血细胞减少,以及高风险向急性白血病转化。MDS具有高度异质性,不同患者由不同的驱动基因致病,非

驱动基因也影响其对药物的治疗反应。MDS的治疗目标是改善患者的造血功能,病情进展和耐药使MDS的治疗非常困难。

刘祥鑫等^[45]研究了86例MDS患者,其中11例合并2型糖尿病,占总病例数的12.79%,明显高于自然发病群体,证明了MDS与2型糖尿病的发病可能存在内在联系。二甲双胍在治疗糖尿病的同时,有无可能使合并糖尿病的MDS患者获得某种程度的病情改善呢?周晓佳等^[46]的研究证实,二甲双胍能够对AML-MDS细胞株SKM-1细胞的增殖产生抑制,其作用机制可能与二甲双胍激活AMPK介导的信号通路诱导细胞周期停滞有关,为二甲双胍治疗AML-MDS提供了部分依据,但尚需更多的临床试验去验证。国外学者探讨二甲双胍预防意义未明的克隆性血细胞减少症(clonal cytopenia of unknown significance, CCUS)或MDS向白血病转化作用的临床研究(<http://clinicaltrials.gov>, NCT04741945)也正在进行中。

3 小结

二甲双胍是安全、廉价的抗糖尿病药物,用于糖尿病的治疗已有几十年历史。研究证明,当二甲双胍被用作单一疗法时,未观察到发生低血糖的副作用,且对人的体重产生有利影响^[47]。二甲双胍的抗肿瘤、调节免疫、抗衰老等作用引起了学者和临床医师的浓厚兴趣。

众所周知,肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)对化学治疗和放射治疗均有强烈的抵抗力,是疾病复发的根源。Hirsch等^[48]研究表明,CSCs对二甲双胍尤为敏感,低剂量的二甲双胍即可选择性地损伤CSCs,而对非肿瘤细胞不产生损伤。回顾性研究显示,二甲双胍似乎还可以改善癌症和糖尿病患者对放射治疗的反应,并产生部分生存获益,但这些研究数据存在偏倚风险,应谨慎解读^[49]。

到目前为止,已有多项医学研究支持二甲双胍对恶性血液病患者有益,然而聚焦该领域的大部分研究仅提供临床前数据,且不同临床试验报告的结果存在异质性,因此二甲双胍能否作为治疗恶性血液病的辅助药物,以及如何具体应用于临床仍需大规模的临床试验去探索。未来学者们

可能会围绕二甲双胍在与其他抗癌药物组成的联合方案中发挥的作用进行更深入的研究。与此同时,研究二甲双胍的药理作用及其在造血系统疾病中的疗效还可能有助于研究血液病发生发展的病理生理过程。

参考文献

- [1] 刘灿,王峰,樊青霞.二甲双胍抗肿瘤治疗的临床研究进展. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(20): 189-193
- [2] Chae YK, Arya A, Malecek MK, et al. Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 40767-40780
- [3] Gong J, Kelekar G, Shen J, et al. The expanding role of metformin in cancer: an update on antitumor mechanisms and clinical development. *Targ Oncol*, 2016, 11(4): 447-467
- [4] Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*, 2005, 330(7503): 1304-1305
- [5] Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res*, 2014, 7(9): 867-885
- [6] Zhang P, Li H, Tan X, et al. Association of metformin use with cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(3): 207-218
- [7] 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. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3): 746-752
- [8] Yang C, Zhao N, Li D, et al. Metformin improves the sensitivity of ovarian cancer cells to chemotherapeutic agents. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2404
- [9] Meireles CG, Pereira SA, Valadares LP, et al. Effects of metformin on endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(1): 167-180
- [10] Trucco M, Barredo JC, Goldberg J, et al. A phase I window, dose escalating and safety trial of metformin in combination with induction chemotherapy in relapsed refractory acute lymphoblastic leukemia: metformin with induction chemotherapy of vincristine, dexamethasone, PEG-asparaginase, and doxo. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(9): e27224
- [11] Olarte Carrillo I, Ramos Peñafiel C, Miranda Peralta E, et al. Clinical significance of the ABCB1 and ABCG2 gene expression levels in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*, 2017, 22(5): 286-291
- [12] Ramos-Peñafiel C, Olarte-Carrillo I, Cerón-Maldonado R, et al. Effect of metformin on the survival of patients with ALL who express high levels of the ABCB1 drug resistance gene. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 245
- [13] Rosilio C, Lounnas N, Nebout M, et al. The metabolic perturbators metformin, phenformin and AICAR interfere with the growth and survival of murine PTEN-deficient T cell lymphomas and human T-ALL/T-LL cancer cells. *Cancer Lett*, 2013, 336(1): 114-126
- [14] Yi Y, Gao L, Wu M, et al. Metformin sensitizes leukemia cells to vincristine via activation of AMP-activated protein kinase. *J Cancer*, 2017, 8(13): 2636-2642
- [15] 怀磊,王翠翠,张翠萍,等.二甲双胍对急性早幼粒细胞白血病细胞系NB4的作用及机制探讨. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(6): 1322-1326
- [16] 张电安,孟凡静,周俊,等.二甲双胍对急性单核细胞白血病细胞株THP-1增殖、分化和凋亡的影响. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(3): 633-636
- [17] Yuan F, Cheng C, Xiao F, et al. Inhibition of mTORC1/P70S6K pathway by metformin synergistically sensitizes acute myeloid leukemia to Ara-C. *Life Sci*, 2020, 243: 117276
- [18] You R, Wang B, Chen P, et al. Metformin sensitizes AML cells to chemotherapy through blocking mitochondrial transfer from stromal cells to AML cells. *Cancer Lett*, 2022, 532: 215582
- [19] Zhou FJ, Zeng CX, Kuang W, et al. Metformin exerts a synergistic effect with venetoclax by downregulating Mcl-1 protein in acute myeloid leukemia. *J Cancer*, 2021, 12(22): 6727-6739
- [20] Liu L, Patnana PK, Xie X, et al. High metabolic dependence on oxidative phosphorylation drives sensitivity to metformin treatment in MLL/AF9 acute myeloid leukemia. *Cancers*, 2022, 14(3): 486
- [21] Saito T, Itoh M, Tohda S. Metformin suppresses the growth of leukemia cells partly through downregulation of AXL receptor tyrosine kinase. *Leukemia Res*, 2020, 94: 106383
- [22] Shi R, Lin J, Gong Y, et al. The antileukemia effect of metformin in the Philadelphia chromosome-positive leukemia cell line and patient primary leukemia cell. *Anti-cancer Drugs*, 2015, 26(9): 913-922
- [23] Pokorny R, Stenehjem DD, Gilreath JA. Impact of metformin on tyrosine kinase inhibitor response in chronic myeloid leukemia. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(4): 916-923
- [24] 董进,陈文生.二甲双胍对慢性髓性白血病细胞K-562增殖、凋亡及周期的影响. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(11): 1201-1208
- [25] Decker T, Hipp S, Ringshausen I, et al. Rapamycin-

- induced G₁ arrest in cycling B-CLL cells is associated with reduced expression of cyclin D3, cyclin E, cyclin A, and survivin. *Blood*, 2003, 101(1): 278-285
- [26] Bruno S, Ledda B, Tenca C, et al. Metformin inhibits cell cycle progression of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22624-22640
- [27] 全佳音, 王冲, 刘延方, 等. 二甲双胍通过线粒体途径诱导人骨髓瘤细胞株U266细胞凋亡. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(2): 489-492
- [28] Harris TE, Lawrence JC Jr. TOR signaling. *Sci STKE*, 2003, 2003(212): re15
- [29] 王欣, 刘泽林, 卢博. 二甲双胍联合马法兰抑制多发性骨髓瘤细胞增殖作用的实验性研究. *中国药物与临床*, 2019, 19(6): 878-880
- [30] Dalva-Aydemir S, Bajpai R, Martinez M, et al. Targeting the metabolic plasticity of multiple myeloma with FDA-approved ritonavir and metformin. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 1161-1171
- [31] Zi FM, He JS, Li Y, et al. Metformin displays anti-myeloma activity and synergistic effect with dexamethasone in vitro and in vivo xenograft models. *Cancer Lett*, 2015, 356(2): 443-453
- [32] Jagannathan S, Abdel-Malek MAY, Malek E, et al. Pharmacologic screens reveal metformin that suppresses GRP78-dependent autophagy to enhance the anti-myeloma effect of bortezomib. *Leukemia*, 2015, 29(11): 2184-2191
- [33] Efentakis P, Psarakou G, Varela A, et al. Elucidating carfilzomib's induced cardiotoxicity in an *in vivo* model of aging: prophylactic potential of metformin. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 10956
- [34] Kocemba-Pilarczyk KA, Trojan S, Ostrowska B, et al. Influence of metformin on HIF-1 pathway in multiple myeloma. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(5): 1407-1417
- [35] Mishra AK, Dingli D. Metformin inhibits IL-6 signaling by decreasing IL-6R expression on multiple myeloma cells. *Leukemia*, 2019, 33(11): 2695-2709
- [36] 章元. 二甲双胍通过己糖激酶2抑制多发性骨髓瘤细胞糖酵解[D]. 南昌: 南昌大学, 2020: 13-29
- [37] 卢博, 桂书彦, 周欢欢, 等. 二甲双胍抑制多发性骨髓瘤细胞增殖作用的实验研究. *中国实验血液学杂志*. 2017, 25(4): 1097-1100
- [38] Papachristou S, Popovic DS, Papanas N. Reduced progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma in type 2 diabetes mellitus: will metformin never stop its pleasant surprises? *Adv Ther*, 2022. doi: 10.1007/s12325-022-02125-1
- [39] Chang SH, Luo S, O'Brian KK, et al. Association between metformin use and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma in US veterans with diabetes mellitus: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Haematol*, 2015, 2(1): e30-e36
- [40] Tseng CH. Metformin is associated with a lower risk of non-Hodgkin lymphoma in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2019, 45(5): 458-464
- [41] Bagaloni I, Visani A, Biagiotti S, et al. Metabolic switch and cytotoxic effect of metformin on Burkitt Lymphoma. *Front Oncol*, 2021, 11: 661102
- [42] Xia W, Qi X, Li M, et al. Metformin promotes anticancer activity of NK cells in a p38 MAPK dependent manner. *OncoImmunology*, 2021, 10(1): 1995999
- [43] Jiang XN, Zhang Y, Wang WG, et al. Alteration of cholesterol metabolism by Metformin is associated with improved outcome in type II diabetic patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Front Oncol*, 2021, 11: 608238
- [44] 邢立杰. 第一部分 二甲双胍对B淋巴细胞增殖性疾病作用的研究 第二部分 B淋巴细胞增殖性疾病MYD88L265突变的研究 第三部分 初治多发性骨髓瘤患者血清IL-6预后意义研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013
- [45] 刘祥鑫, 赵丽. 骨髓增生异常综合征86例病例分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2016: 20-21
- [46] 周晓佳, 梁思敏, 王利, 等. 二甲双胍SKM-1细胞增殖抑制作用及相关作用机制. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5): 1654-1660
- [47] Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical trial results across drug classes. *Am J Cardiol*, 2017, 120(1): S17-S27
- [48] 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. *Cancer Res*, 2009, 69(19): 7507-7511
- [49] Rao M, Gao C, Guo M, et al. Effects of metformin treatment on radiotherapy efficacy in patients with cancer and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *CMAR*, 2018, 10: 4881-4890