

# 抗糖尿病药物与女性恶性肿瘤的因果关联： 一项两样本孟德尔随机化分析

王雪梅<sup>1,2</sup>, 杨豪<sup>1</sup>, 宋洋<sup>3</sup>, 程世超<sup>4</sup>, 张婷婷<sup>2</sup>, 王艳春<sup>2</sup>

(1.郑州大学人民医院中医科,河南 郑州 450003; 2.河南省人民医院中医科,河南 郑州 450003;

3.河南大学人民医院中医科,河南 郑州 450003; 4.河南中医药大学第三临床医学院,河南 郑州 450003)

**摘要:** **目的** 孟德尔随机化方法分析外源性胰岛素、二甲双胍、罗格列酮、格列齐特等抗糖尿病药物治疗与女性恶性肿瘤发病风险的因果关联。**方法** 使用 IEU OpenGWAS project 公开发布的全基因组关联研究 (genome-wide association analyses, GWAS) 汇总数据进行孟德尔随机化分析,将 4 种常用抗糖尿病药物胰岛素、二甲双胍、罗格列酮和格列齐特作为暴露因素,女性恶性肿瘤作为结局变量。采用逆方差加权法 (inverse variance weighting, IVW)、MR-Egger 回归法和加权中位数法进行两样本孟德尔随机化分析,其中 IVW 法为主要分析方法。采用 IVW、MR-Egger 法对分析结果进行异质性检验,利用 MR-Egger 回归截距进行多效性分析,并使用留一法评估结果的可靠性和稳定性。**结果** 胰岛素治疗与卵巢癌发病风险存在正向因果关联 (OR=1.08, 95%CI: 1.03~1.14; P=0.004),与宫颈癌 (OR=6.14×10<sup>-11</sup>, 95%CI: 2.00×10<sup>-19</sup>~1.88×10<sup>-2</sup>; P=0.018)、子宫内膜癌 (OR=1.86×10<sup>-3</sup>, 95%CI: 6.47×10<sup>-6</sup>~0.533; P=0.029)、乳腺癌 (OR=4.83×10<sup>-4</sup>, 95%CI: 2.02×10<sup>-6</sup>~0.116; P=0.006) 和人体表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, HER) (+) 乳腺癌亚型 (OR=2.4×10<sup>-4</sup>; 95%CI: 1.64×10<sup>-7</sup>~0.351; P=0.025) 发病风险则呈负向因果关联;二甲双胍治疗与 HER(+) 乳腺癌亚型呈负向因果关系 (OR=2.14×10<sup>-2</sup>; 95%CI: 1.36×10<sup>-3</sup>~0.337; P=0.006)。以上研究均未发现水平多效性。**结论** 外源性胰岛素治疗会增加卵巢癌发病风险,但会降低宫颈癌、子宫内膜癌、乳腺癌以及 HER(+) 乳腺癌亚型发病风险;二甲双胍治疗可以降低 HER+乳腺癌亚型发病风险。

**关键词:** 女性恶性肿瘤;乳腺癌;胰岛素;二甲双胍;孟德尔随机化

中图分类号:R737.3

文献标志码:A

## Causal association of antidiabetic drugs with female malignant tumours: a two-sample Mendelian randomisation study

WANG Xuemei<sup>1,2</sup>, YANG Hao<sup>1</sup>, SONG Yang<sup>3</sup>, CHENG Shichao<sup>4</sup>, ZHANG Tingting<sup>2</sup>, WANG Yanchun<sup>2</sup>

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, Henan, China;

2. Department of Traditional Chinese Medicine, People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450003, Henan, China;

3. Department of Traditional Chinese Medicine, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450003, Henan, China;

4. The Third School of Clinical Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, Henan, China)

**Abstract: Objective** To investigate the causal associations between antidiabetic medications (exogenous insulin, metformin, rosiglitazone, and gliclazide) and the risk of malignant tumours in women using Mendelian randomisation.

**Methods** Summary-level data from genome-wide association studies (GWAS) in the IEU OpenGWAS project were analyzed. Exposures included four antidiabetic drugs (insulin, metformin, rosiglitazone, and gliclazide), with female

收稿日期:2024-10-28

基金项目:国家自然科学基金(U1804181);河南省科技攻关项目(242102311284);河南省医学科技攻关项目(LHGJ20220080);河南省中医药专项(2024ZY2134)

通信作者:王艳春。E-mail:wyc88982@163.com

malignant tumours as the outcome. Two-sample Mendelian randomisation analyses were conducted using inverse variance weighting (IVW, primary method), MR-Egger regression, and weighted median approaches. Heterogeneity was assessed via IVW and MR-Egger, pleiotropy was evaluated using MR-Egger intercepts, and leave-one-out sensitivity analysis tested result robustness. **Results** This study showed a positive causal association between insulin treatment and the risk of ovarian cancer (OR = 1.08, 95% CI: 1.03-1.14;  $P = 0.004$ ), a negative causal association with the risk of cervical cancer (OR =  $6.14 \times 10^{-11}$ , 95% CI:  $2.00 \times 10^{-19}$ - $1.88 \times 10^{-2}$ ;  $P = 0.018$ ), endometrial cancer (OR =  $1.86 \times 10^{-3}$ , 95% CI:  $6.47 \times 10^{-6}$ -0.533;  $P = 0.029$ ), breast cancer (OR =  $4.83 \times 10^{-4}$ ; 95% CI:  $2.02 \times 10^{-6}$ -0.116;  $P = 0.006$ ), and HER(+) breast cancer subtype (OR =  $2.4 \times 10^{-4}$ ; 95% CI:  $1.64 \times 10^{-7}$ -0.351;  $P = 0.025$ ), and a negative causal association between metformin treatment and human epidermal growth factor receptor (HER) (+) breast cancer subtypes (OR =  $2.14 \times 10^{-2}$ ; 95% CI:  $1.36 \times 10^{-3}$ -0.337;  $P = 0.006$ ). No horizontal pleiotropy was found in any of the above studies. **Conclusion** Exogenous insulin increases ovarian cancer risk but reduces risks of cervical, endometrial, breast, and HER(+) breast cancers. Metformin lowers HER+ breast cancer risk.

**Key words:** Female malignant tumours; Breast cancer; Insulin; Metformin; Mendelian randomisation

常见的女性恶性肿瘤类型包括乳腺癌和生殖系统的卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌三种原发性恶性肿瘤。据统计,2020年全球女性乳腺癌新发2 261 419例,占总体癌症发病的11.7%,死亡684 996例,高居女性癌症死亡人数首位。同时卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌新发人数超130万例,死亡人数超70万例,发病率和死亡率均居女性恶性肿瘤前列<sup>[1]</sup>。

随着全球人口老龄化进程的加快,以糖尿病为代表的慢性病发病率逐年升高,预计到2030年将有5.79亿人患有糖尿病,2045年将增加至7亿,其中2型糖尿病占比90%~95%<sup>[2]</sup>。研究表明,与非糖尿病个体相比,2型糖尿病与恶性肿瘤之间具有一定的相关性<sup>[3]</sup>。一方面,葡萄糖水平升高会引发细胞氧化应激和DNA损伤,从而促进癌细胞的发育<sup>[4]</sup>。同时,高葡萄糖浓度为肿瘤细胞提供更多的代谢能量并促进肿瘤细胞增殖。另一方面,由于胰岛素抵抗,使得外周组织对胰岛素敏感性降低,胰岛素受体激活,刺激癌细胞增殖转移,从而促进癌症发展<sup>[5]</sup>。除此之外,糖尿病伴随的全身组织炎症反应也是诱发癌症的重要因素<sup>[6]</sup>。

2型糖尿病作为一种慢性基础疾病,其治疗需要长期持续用药。临床观察研究发现,抗糖尿病药物对恶性肿瘤的发生发展可能存在潜移默化的影响,使用双胍类及噻唑烷二酮类降糖药物可能对恶性肿瘤的发生存在一定保护作用<sup>[6-7]</sup>。在相关研究中,由于受混杂变量影响致使研究结论并不一致,导致抗糖尿病药物与恶性肿瘤之间的因果关系尚不明确<sup>[8]</sup>。

与传统的研究方法不同,孟德尔随机化分析提供了一种有效、省时的方法评估基于遗传预测的因

果关系<sup>[9]</sup>。本研究采用两样本孟德尔随机化方法,系统评估胰岛素制品、二甲双胍、罗格列酮和格列齐特等部分抗2型糖尿病药物药物治疗和女性恶性肿瘤的因果关联。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

#### 1.1.1 研究设计

本研究提取单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量。根据孟德尔随机化分析的基本原则,选择的工具变量必须满足3个基本假设<sup>[10]</sup>。首先,选取遗传变异的工具变量与暴露因素(抗糖尿病药物治疗)密切相关;其次,选取的工具变量必须独立于任意的混杂因素;最后,工具变量仅通过影响暴露因素,即抗糖尿病药物的使用而非其他途径来影响结局(女性恶性肿瘤)。孟德尔随机化研究的设计概述和假设如图1所示。

#### 1.1.2 数据来源

本研究选取的所有遗传变异工具变量均来自IEU开放式全基因组关联研究(genome-wide association analyses, GWAS)项目(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。其中二甲双胍和胰岛素产品使用的SNPs的GWAS ID为ukb-b-15445和ukb-b-14609,样本量分别为462 933(实验4 537/对照458 396)和462 933(实验11 552/对照451 381)。罗格列酮和格列齐特使用相关的SNPs的GWAS ID为ukb-a-184和ukb-a-139,样本量分别为337 159(实验483/对照336 676)和337 159(实验2 807/对照334 352)。卵巢癌相关的SNPs数据集来源于UK Biobank数据库,子宫内膜癌数据来源于Sakaue等<sup>[11]</sup>研究。

宫颈癌、乳腺癌、人体表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, HER)(+)乳腺癌、HER(-)乳腺癌数据均来源于 FinnGen 数据库,雌激素受体(estrogen receptor, ER)(+)乳腺癌和 ER

(-)乳腺癌的 SNPs 数据来源于乳腺癌协会联盟<sup>[12]</sup> (The Breast Cancer Association Consortium, BCAC)。上述数据集中的人种均为欧洲个体。见表 1。

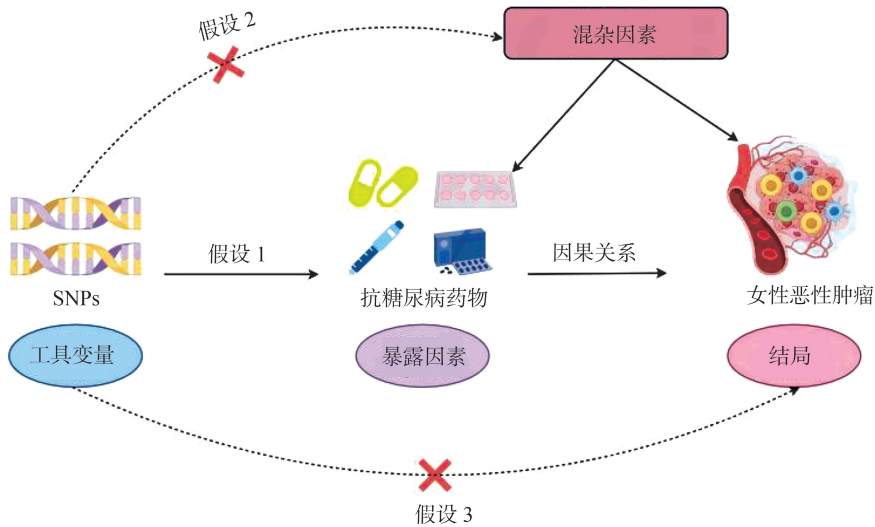


图 1 两样本孟德尔随机化条件假设

Figure 1 Two-sample Mendelian randomisation assumptions

表 1 数据来源和描述

Table 1 Data sources and description

暴露	GWAS 序号	样本量	对照组	实验组	SNPs	人群
胰岛素制品	ukb-b-15445	462 933	458 396	4 537	9 851 867	欧洲
二甲双胍	ukb-b-14609	462 933	451 381	11 552	9 851 867	欧洲
罗格列酮	ukb-a-184	337 159	336 676	483	10 894 596	欧洲
格列齐特	ukb-a-139	337 159	334 352	2 807	10 894 596	欧洲
结局						
卵巢癌	ieu-b-4963	199 741	198 523	1 218	9 822 229	欧洲
宫颈癌	finn-b-C3_CERVIX_UTERI	123 579	121 931	1 648	16 379 784	欧洲
子宫内膜癌	ebi-a-GCST90018838	240 027	237 839	2 188	24 135 295	欧洲
乳腺癌	finn-b-C3_BREAST	123 579	115 178	8 401	16 379 784	欧洲
HER(+ )乳腺癌	finn-b-C3_BREAST_HERPLUS	123 302	119 039	4 263	16 379 780	欧洲
HER(- )乳腺癌	finn-b-C3_BREAST_HERNEG	119 039	115 947	3 092	16 379 675	欧洲
ER(+ )乳腺癌	ieu-a-1127	175 475	105 974	69 501	10 680 257	欧洲
ER(- )乳腺癌	ieu-a-1128	127 442	105 974	21 468	10 680 257	欧洲

## 1.2 方法

### 1.2.1 抗糖尿病药物工具变量的挑选

为确保提取到的 SNPs 与降糖药物使用暴露在基因组水平上呈显著相关,故筛选 SNP 位点的标准设置为  $P < 5 \times 10^{-8}$ 。为了排除连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)的干扰,将  $r^2$  阈值指定为 0.001,遗传距离为 10 000 kb<sup>[13-14]</sup>。使用 PhenoScanner 数据库 (<http://www.phenoscanter.medschl.cam.ac.uk>) 对于混杂因素有关的 SNP 进行剔除。为确保不引入弱工具变量偏倚,计算每个 SNP 的  $F$  统计值。

$F$  统计值 ( $F = \beta / \sigma_{\bar{x}}$ )<sup>2</sup> 需要  $> 10$ <sup>[15]</sup>, 否则将被认为是弱工具变量,在随后的分析中剔除<sup>[16]</sup>。

### 1.2.2 孟德尔随机化分析

采用逆方差加权法 (inverse variance weighting, IVW) 方法、加权中位数法 (weighted median, WM) 和 MR-Egger 回归分析方法检查抗糖尿病药物使用与女性相关恶性肿瘤的因果关系<sup>[17]</sup>。分析结果用比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。由于结局中女性恶性肿瘤种类较多,采用 Bonferroni 校正来确定具有明显因

果关系的抗糖尿病药物,  $P < 0.00625$  ( $0.05/8$ ) 则认为存在显著因果关联, 而  $0.00625 \leq P < 0.05$  则认为存在暗示关联。

### 1.2.3 敏感性分析

采用 Cochran's  $Q$  检验分析 IVs 的异质性,  $P < 0.05$  说明 SNPs 存在异质性。采用 MR-Egger 截距检验是否存在多效性, 若  $P > 0.05$  则认为不存在多效性。为确保孟德尔随机化分析结果的稳健性与可靠性, 采用留一法检验单个 SNPs 对 IVW 分析结果的影响。

### 1.3 统计学处理

采用 R 软件 (4.3.3 版) 和 R 软件包“TwosampleMR” (0.6.1 版) 进行数据分析。检验水准  $\alpha = 0.05$  (双侧)。

## 2 结果

### 2.1 工具变量

共纳入 9 个与胰岛素治疗相关的 SNPs, 45 个与二甲双胍治疗相关的 SNPs, 5 个与罗格列酮治

疗相关的 SNPs 以及 6 个与格列齐特治疗相关的 SNPs。纳入所有 SNP 的  $F$  统计值均  $> 10$ , 故不存在弱工具变量偏倚, 具有足够可靠的统计学检验效能。

### 2.2 孟德尔随机化分析结果

在胰岛素治疗与女性恶性肿瘤的因果关系分析结果显示, 胰岛素治疗与卵巢癌发病风险增加呈显著关联 ( $OR = 1.08$ , 95% CI: 1.03 ~ 1.14;  $P = 0.004$ )。与宫颈癌 ( $OR = 6.14 \times 10^{-11}$ , 95% CI:  $2.00 \times 10^{-19} \sim 1.88 \times 10^{-2}$ ;  $P = 0.018$ )、子宫内膜癌 ( $OR = 1.86 \times 10^{-3}$ , 95% CI:  $6.47 \times 10^{-6} \sim 0.533$ ;  $P = 0.029$ )、总体乳腺癌 ( $OR = 4.83 \times 10^{-4}$ ; 95% CI:  $2.02 \times 10^{-6} \sim 0.116$ ;  $P = 0.006$ ) 和 HER (+) 乳腺癌亚型 ( $OR = 2.4 \times 10^{-4}$ ; 95% CI:  $1.64 \times 10^{-7} \sim 0.351$ ;  $P = 0.025$ ) 发病风险降低存在潜在因果关联。与 HER (-) 乳腺癌、ER (+) 乳腺癌和 ER (-) 乳腺癌等乳腺癌亚型未观察到因果关系 ( $P > 0.05$ )。采用 MR-Egger 法和加权中值法对 IVW 分析结果进行交叉验证, 显示胰岛素治疗与卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、乳腺癌以及 HER (+) 乳腺癌的因果关系 OR 值保持一致。见表 2, 图 2。

表 2 胰岛素治疗对女性恶性肿瘤遗传效应的双样本孟德尔随机化结果

Table 2 Two-sample Mendelian randomisation results of the genetic effects of insulin therapy on female malignant tumours

结局变量	工具变量数	方法	$\beta$	OR	95% CI	$P$
卵巢癌	9	MR-Egger	0.16	1.15	1.04 ~ 1.26	0.025
		IVW	0.08	1.08	1.03 ~ 1.14	0.004
		WM	0.10	1.10	1.04 ~ 1.17	0.002
宫颈癌	8	MR-Egger	-28.24	$5.42 \times 10^{-13}$	$8.03 \times 10^{-37} \sim 3.66 \times 10^{11}$	0.352
		IVW	-23.51	$6.14 \times 10^{-11}$	$2.00 \times 10^{-19} \sim 1.88 \times 10^{-2}$	0.018
		WM	-26.77	$2.35 \times 10^{-12}$	$4.66 \times 10^{-20} \sim 1.19 \times 10^{-4}$	0.003
子宫内膜癌	9	MR-Egger	-11.19	$1.38 \times 10^{-5}$	$5.34 \times 10^{-10} \sim 0.36$	0.068
		IVW	-6.29	$1.86 \times 10^{-3}$	$6.47 \times 10^{-6} \sim 0.53$	0.029
		WM	-7.39	$6.15 \times 10^{-4}$	$8.55 \times 10^{-7} \sim 0.44$	0.028
乳腺癌	8	MR-Egger	14.10	$7.36 \times 10^{-7}$	$4.59 \times 10^{-13} \sim 1.18$	0.101
		IVW	7.63	$4.83 \times 10^{-4}$	$2.02 \times 10^{-6} \sim 0.12$	0.006
		WM	9.00	$1.23 \times 10^{-4}$	$1.04 \times 10^{-7} \sim 0.15$	0.013
HER (+) 乳腺癌	8	MR-Egger	25.30	$1.00 \times 10^{-11}$	$5.54 \times 10^{-20} \sim 1.81 \times 10^{-3}$	0.040
		IVW	8.33	$2.40 \times 10^{-4}$	$1.64 \times 10^{-7} \sim 0.35$	0.025
		WM	12.46	$3.86 \times 10^{-6}$	$4.93 \times 10^{-10} \sim 0.03$	0.006
HER (-) 乳腺癌	8	MR-Egger	5.70	298.00	$7.64 \times 10^{-8} \sim 1.16 \times 10^{12}$	0.631
		IVW	5.70	$3.33 \times 10^{-3}$	$6.70 \times 10^{-7} \sim 16.6$	0.189
		WM	5.94	$2.63 \times 10^{-3}$	$4.96 \times 10^{-8} \sim 139$	0.284
ER (+) 乳腺癌	9	MR-Egger	2.18	0.11	$4.00 \times 10^{-5} \sim 320$	0.608
		IVW	1.39	0.25	$4.20 \times 10^{-3} \sim 14.70$	0.504
		WM	3.18	0.04	$5.74 \times 10^{-3} \sim 0.30$	0.002
ER (-) 乳腺癌	9	MR-Egger	0.66	1.93	$1.96 \times 10^{-4} \sim 1.90 \times 10^4$	0.892
		IVW	1.03	2.81	0.03 ~ 305	0.665
		WM	0.54	1.71	0.07 ~ 43.90	0.746

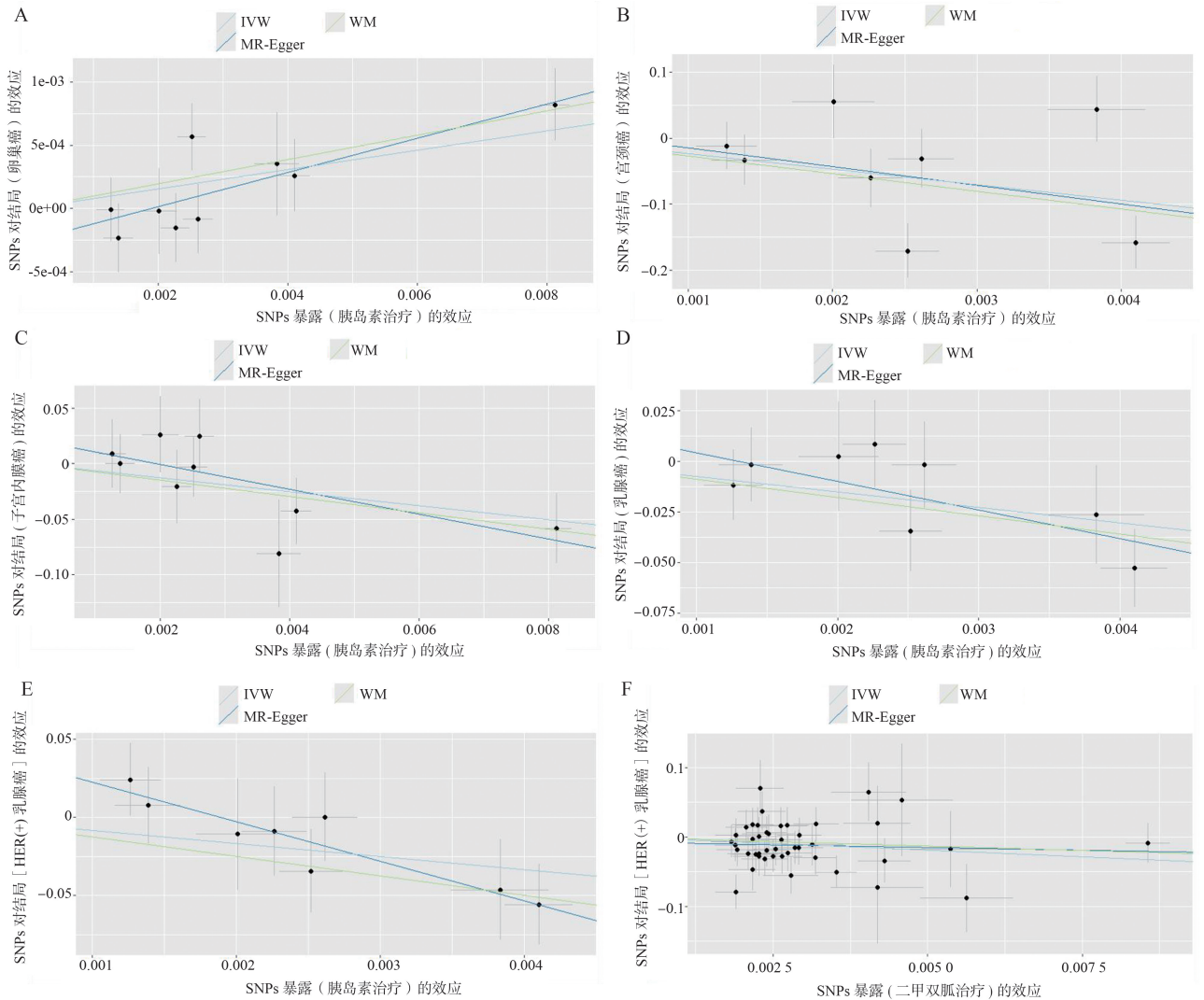


图2 孟德尔随机化分析散点图

A: 胰岛素治疗与卵巢癌发生风险的孟德尔随机化分析; B: 胰岛素治疗与宫颈癌发生风险的孟德尔随机化分析; C: 胰岛素治疗与子宫内膜癌发生风险的孟德尔随机化分析; D: 胰岛素治疗与乳腺癌发生风险的孟德尔随机化分析; E: 胰岛素治疗与HER(+)乳腺癌发生风险的孟德尔随机化分析; F: 二甲双胍治疗与HER(+)乳腺癌发生风险的孟德尔随机化分析。

Figure 2 Mendelian randomisation analysis scatter plot

A: MR analysis of insulin treatment and the risk of ovarian cancer; B: MR analysis of insulin treatment and the risk of cervical cancer; C: MR analysis of insulin treatment and the risk of endometrial cancer; D: MR analysis of insulin treatment and the risk of breast cancer; E: MR analysis of insulin treatment and the risk of HER(+) breast cancer; F: MR analysis of metformin treatment and the risk of HER(+) breast cancer.

在二甲双胍治疗与女性恶性肿瘤的因果关系分析中,以IVW法作为主要分析方法,其结果显示,二甲双胍治疗与HER(+)乳腺癌亚型存在潜在负向因果关系( $OR = 2.14 \times 10^{-2}$ ;  $95\%CI: 1.36 \times 10^{-3} \sim 0.337$ ;

$P = 0.006$ )。并且MR-Egger法和WM分析结果方向一致,均显示二甲双胍治疗能够降低HER(+)乳腺癌发病风险。见表3,图2。

表3 二甲双胍治疗对女性恶性肿瘤遗传效应的双样本孟德尔随机化分析结果

Table 3 Two-sample Mendelian randomisation results of metformin's therapy genetic effects on female malignant tumours

结局变量	工具变量数	方法	$\beta$	OR	95%CI	P
卵巢癌	45	MR-Egger	-0.02	0.98	0.91 ~ 1.06	0.622
		IVW	-0.01	0.99	0.96 ~ 1.02	0.535
		WM	-0.02	0.98	0.93 ~ 1.03	0.383
宫颈癌	45	MR-Egger	-10.44	$2.92 \times 10^{-5}$	$4.22 \times 10^{-11} \sim 20.30$	0.136
		IVW	0.76	2.13	0.01 ~ 324	0.768
		WM	-5.92	$2.68 \times 10^{-3}$	$4.43 \times 10^{-6} \sim 1.63$	0.070

续表

结局变量	工具变量数	方法	$\beta$	OR	95% CI	<i>P</i>
子宫内膜癌	45	MR-Egger	-2.46	0.09	$1.15 \times 10^{-6} \sim 6\ 280$	0.669
		IVW	-0.72	0.49	$8.78 \times 10^{-3} \sim 26.90$	0.725
		WM	-0.26	0.77	$3.38 \times 10^{-3} \sim 177$	0.926
乳腺癌	45	MR-Egger	0.91	2.48	$1.88 \times 10^{-3} \sim 3.26 \times 10^3$	0.806
		IVW	-2.18	0.11	$8.25 \times 10^{-3} \sim 1.55$	0.103
		WM	-1.35	0.26	$9.36 \times 10^{-3} \sim 7.18$	0.426
HER(+)乳腺癌	45	MR-Egger	-1.54	0.21	$1.13 \times 10^{-4} \sim 404$	0.690
		IVW	-3.84	0.02	$1.36 \times 10^{-3} \sim 0.34$	0.006
		WM	-2.60	0.07	$9.18 \times 10^{-4} \sim 6.06$	0.247
HER(-)乳腺癌	45	MR-Egger	0.89	2.44	$4.64 \times 10^{-5} \sim 1.29 \times 10^5$	0.873
		IVW	-1.05	0.35	0.01 ~ 17.90	0.602
		WM	0.02	1.02	0.01 ~ 189	0.996
ER(+)乳腺癌	44	MR-Egger	3.10	22.30	$0.38 \sim 1.3 \times 10^3$	0.142
		IVW	0.07	1.07	0.21 ~ 5.36	0.933
		WM	1.72	5.59	1.12 ~ 27.80	0.036
ER(-)乳腺癌	44	MR-Egger	1.19	3.29	0.03 ~ 387	0.627
		IVW	0.73	2.08	0.33 ~ 13.10	0.434
		WM	2.30	9.94	1.01 ~ 97.90	0.049

在罗格列酮治疗与女性恶性肿瘤的因果关系分析中,IVW法、MR-Egger法和WM法3种孟德尔随机化分析的*P*值均>0.05,一致表明罗格列酮治疗对卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、乳腺癌、HER(+)乳腺癌、HER(-)乳腺癌、ER(+)乳腺癌以及ER(-)

乳腺癌等女性恶性肿瘤发病率无影响。见表4。

在格列齐特治疗对女性恶性肿瘤的因果关系分析中,IVW法分析并未发现格列齐特治疗与卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、乳腺癌等女性恶性肿瘤发病风险存在因果关联。见表5。

表4 罗格列酮治疗对女性恶性肿瘤遗传效应的双样本孟德尔随机化分析结果

Table 4 Two-sample Mendelian randomisation results of rosiglitazone therapy's genetic effects on female malignant tumours

结局变量	工具变量数	方法	$\beta$	OR	95% CI	<i>P</i>
卵巢癌	5	MR-Egger	0.35	1.42	0.39 ~ 5.16	0.630
		IVW	-0.23	0.79	0.52 ~ 1.22	0.290
		WM	-0.37	0.69	0.40 ~ 1.19	0.181
宫颈癌	4	MR-Egger	97.35	$1.89 \times 10^{42}$	$9.66 \times 10^{-56} \sim 3.71 \times 10^{139}$	0.484
		IVW	12.80	$3.64 \times 10^5$	$1.33 \times 10^{-16} \sim 9.98 \times 10^{26}$	0.611
		WM	19.70	$3.58 \times 10^8$	$9.21 \times 10^{-17} \sim 1.39 \times 10^{33}$	0.495
子宫内膜癌	4	MR-Egger	-66.15	$1.87 \times 10^{-29}$	$2.82 \times 10^{-82} \sim 1.23 \times 10^{24}$	0.398
		IVW	6.55	702	$1.37 \times 10^{-8} \sim 3.61 \times 10^{13}$	0.603
		WM	4.48	88	$3.07 \times 10^{-10} \sim 2.52 \times 10^{13}$	0.739
乳腺癌	4	MR-Egger	-36.64	$1.22 \times 10^{-16}$	$2.47 \times 10^{-64} \sim 6.06 \times 10^{31}$	0.580
		IVW	4.68	108	$3.49 \times 10^{-9} \sim 3.32 \times 10^{12}$	0.704
		WM	0.76	2.15	$1.09 \times 10^{-12} \sim 4.24 \times 10^{12}$	0.958
HER(+)乳腺癌	4	MR-Egger	-53.07	$8.93 \times 10^{-24}$	$2.14 \times 10^{-87} \sim 3.73 \times 10^{40}$	0.551
		IVW	-6.35	$1.74 \times 10^{-3}$	$1.84 \times 10^{-17} \sim 1.65 \times 10^{11}$	0.699
		WM	-4.76	$8.60 \times 10^{-3}$	$2.56 \times 10^{-20} \sim 2.89 \times 10^{15}$	0.817
HER(-)乳腺癌	4	MR-Egger	-2.49	0.08	$1.21 \times 10^{-75} \sim 5.66 \times 10^{72}$	0.980
		IVW	10.93	$5.56 \times 10^4$	$3.18 \times 10^{-12} \sim 9.73 \times 10^{20}$	0.567
		WM	10.39	$3.24 \times 10^4$	$1.17 \times 10^{-15} \sim 8.96 \times 10^{23}$	0.649
ER(+)乳腺癌	3	MR-Egger	-27.70	$9.30 \times 10^{-13}$	$2.91 \times 10^{-51} \sim 2.97 \times 10^{26}$	0.650
		IVW	15.72	$6.70 \times 10^6$	$2.17 \times 10^{-3} \sim 2.06 \times 10^{16}$	0.159
		WM	12.46	$2.57 \times 10^5$	$1.26 \times 10^{-6} \sim 5.22 \times 10^{16}$	0.349
ER(-)乳腺癌	3	MR-Egger	-36.58	$1.30 \times 10^{-16}$	$1.09 \times 10^{-79} \sim 1.54 \times 10^{47}$	0.708
		IVW	-13.12	$2.01 \times 10^{-6}$	$9.23 \times 10^{-22} \sim 4.37 \times 10^9$	0.467
		WM	-11.40	$1.11 \times 10^{-5}$	$2.78 \times 10^{-23} \sim 4.45 \times 10^{12}$	0.581

表5 格列齐特治疗对女性恶性肿瘤遗传效应的双样本孟德尔随机化结果

Table 5 Two - sample Mendelian randomisation results of glimepiride therapy's genetic effects on female malignant tumours

结局变量	工具变量数	方法	$\beta$	OR	95%CI	<i>P</i>
卵巢癌	5	MR-Egger	-0.10	0.90	0.71~1.16	0.481
		IVW	-0.02	0.98	0.88~1.10	0.758
		WM	-0.04	0.96	0.85~1.09	0.551
宫颈癌	6	MR-Egger	-31.27	$2.62 \times 10^{-14}$	$3.92 \times 10^{-38} \sim 1.76 \times 10^{10}$	0.327
		IVW	-13.09	$2.06 \times 10^{-6}$	$2.51 \times 10^{-16} \sim 1.69 \times 10^4$	0.261
		WM	-12.55	$3.54 \times 10^{-6}$	$1.20 \times 10^{-14} \sim 1.05 \times 10^3$	0.207
子宫内膜癌	6	MR-Egger	-1.83	0.16	$6.87 \times 10^{-14} \sim 3.76 \times 10^{11}$	0.906
		IVW	-4.39	0.01	$4.79 \times 10^{-8} \sim 3.22 \times 10^3$	0.490
		WM	-2.70	0.07	$2.72 \times 10^{-8} \sim 1.66 \times 10^5$	0.719
乳腺癌	6	MR-Egger	-1.36	0.26	$7.34 \times 10^{-10} \sim 9.01 \times 10^7$	0.899
		IVW	1.59	4.92	$1.43 \times 10^{-3} \sim 1.69 \times 10^4$	0.701
		WM	1.89	6.63	$4.08 \times 10^{-4} \sim 1.08 \times 10^5$	0.702
HER(+)乳腺癌	6	MR-Egger	3.06	21.4	$3.76 \times 10^{-10} \sim 1.22 \times 10^{12}$	0.820
		IVW	-4.94	0.01	$1.41 \times 10^{-7} \sim 365$	0.372
		WM	-4.25	0.01	$4.81 \times 10^{-8} \sim 4.24 \times 10^3$	0.509
HER(-)乳腺癌	6	MR-Egger	-5.48	$4.16 \times 10^{-3}$	$7.22 \times 10^{-19} \sim 2.39 \times 10^{13}$	0.782
		IVW	6.77	873	$2.34 \times 10^{-4} \sim 3.25 \times 10^9$	0.380
		WM	6.61	741	$1.17 \times 10^{-4} \sim 4.71 \times 10^9$	0.408
ER(+)乳腺癌	6	MR-Egger	10.93	$5.57 \times 10^4$	$0.04 \sim 8.07 \times 10^{10}$	0.206
		IVW	5.90	364	$0.81 \sim 1.64 \times 10^5$	0.059
		WM	8.02	$3.04 \times 10^3$	$65.90 \sim 1.40 \times 10^5$	$4.09 \times 10^{-5}$
ER(-)乳腺癌	3	MR-Egger	13.9	$1.04 \times 10^6$	$0.03 \sim 4.13 \times 10^{13}$	0.196
		IVW	5.44	230	$0.08 \sim 6.54 \times 10^5$	0.180
		WM	5.93	378	$0.70 \sim 2.04 \times 10^5$	0.065

### 2.3 敏感性分析

IVW法分析的Cochran *Q*检验结果提示,胰岛素治疗与宫颈癌、ER(+)乳腺癌和ER(-)乳腺癌,二甲双胍治疗与宫颈癌、子宫内膜癌、乳腺癌、HER(-)乳腺癌、ER(+)乳腺癌和ER(-)乳腺癌,格列齐特治疗与ER(+)乳腺癌和ER(-)乳腺癌的*P*值均<0.05,提示其存在异质性,见表6。因此本研究采用IVW随机效应模型进行孟德尔随机化分析,且孟德尔随机化分析漏斗图SNP散点大

致呈对称分布,表明混杂因素对研究结果的影响较小,具有较高的准确性和可信度。MR-Egger截距检测显示*P*值均>0.05,且截距均接近于0,提示研究结果不存在水平多效性,见表6。对所有因果效应进行留一法敏感性分析,结果提示去除单个SNP后,均未对结局产生较大影响,未发现对总体因果效应影响较大的SNP,进而表明本研究分析结果的可靠性与稳定性,见图3。

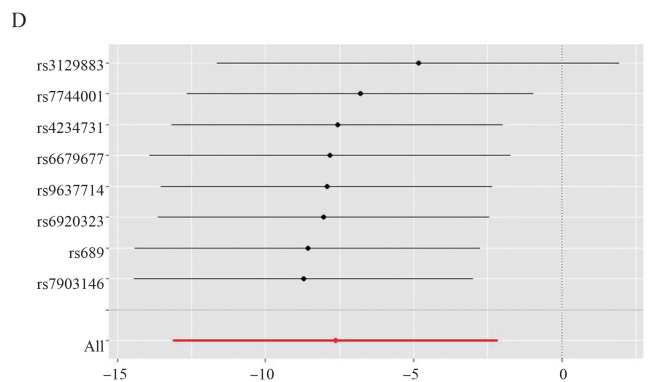
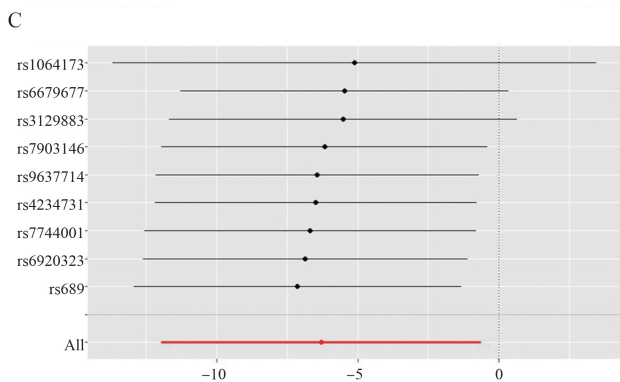
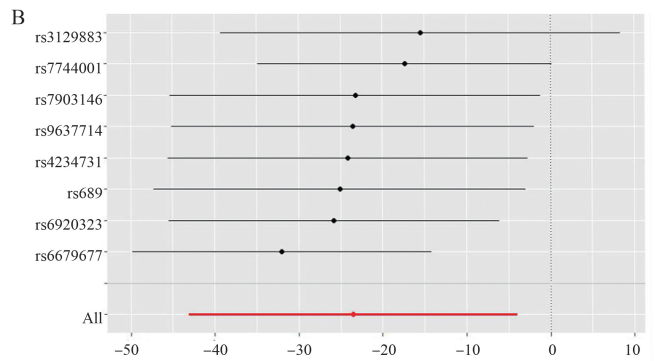
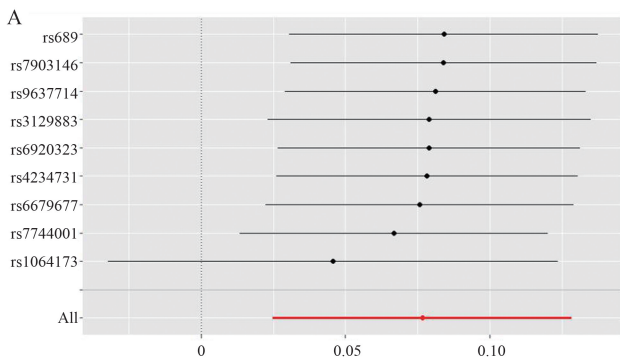
表6 敏感性分析

Table 6 Sensitivity analysis

暴露	结局	异质性检验		MR-Egger 回归	
		<i>Q</i>	<i>P<sub>Q</sub></i>	截距	<i>P</i>
胰岛素治疗	卵巢癌	7.03	0.53	$-2.6 \times 10^{-4}$	0.18
	宫颈癌	21.20	$3.50 \times 10^{-3}$	0.013	0.86
	子宫内膜癌	5.21	0.74	0.021	0.29
	乳腺癌	4.66	0.70	0.018	0.37
	HER(+)乳腺癌	4.72	0.69	0.048	0.11
	HER(-)乳腺癌	7.09	0.42	-0.032	0.32
	ER(+)乳腺癌	50.20	$3.81 \times 10^{-8}$	$3.3 \times 10^{-3}$	0.82
	ER(-)乳腺癌	26.80	$7.51 \times 10^{-4}$	$1.5 \times 10^{-3}$	0.93

续表

暴露	结局	异质性检验		MR-Egger 回归	
		$Q$	$P_Q$	截距	$P$
罗格列酮治疗	卵巢癌	1.78	0.78	$-1 \times 10^{-3}$	0.42
	宫颈癌	0.90	0.82	-0.220	0.53
	子宫内膜癌	2.15	0.54	0.220	0.35
	乳腺癌	0.58	0.90	0.110	0.53
	HER(+)乳腺癌	1.80	0.62	0.120	0.59
	HER(-)乳腺癌	1.17	0.76	0.035	0.89
	ER(+)乳腺癌	0.98	0.61	0.089	0.50
	ER(-)乳腺癌	0.20	0.91	0.047	0.80
二甲双胍治疗	卵巢癌	47.40	0.33	$-3.3 \times 10^{-4}$	0.78
	宫颈癌	61.30	0.043	0.034	0.09
	子宫内膜癌	71.30	$5.7 \times 10^{-3}$	$5.4 \times 10^{-3}$	0.75
	乳腺癌	70.20	$7.2 \times 10^{-3}$	$-9.4 \times 10^{-3}$	0.37
	HER(+)乳腺癌	43.20	0.50	$-7.1 \times 10^{-3}$	0.52
	HER(-)乳腺癌	66.50	0.016	-0.006	0.71
	ER(+)乳腺癌	136	$1.17 \times 10^{-11}$	$-9.6 \times 10^{-3}$	0.12
	ER(-)乳腺癌	76.40	$1.3 \times 10^{-3}$	$-1.4 \times 10^{-3}$	0.84
格列齐特治疗	卵巢癌	1.27	0.87	0.002	0.51
	宫颈癌	9.30	0.098	0.040	0.51
	子宫内膜癌	3.20	0.67	$-5.7 \times 10^{-3}$	0.85
	乳腺癌	4.59	0.47	$6.6 \times 10^{-3}$	0.76
	HER(+)乳腺癌	3.56	0.61	-0.018	0.52
	HER(-)乳腺癌	7.24	0.20	0.027	0.50
	ER(+)乳腺癌	16.90	$4.7 \times 10^{-3}$	-0.012	0.48
	ER(-)乳腺癌	12.40	0.03	-0.020	0.35



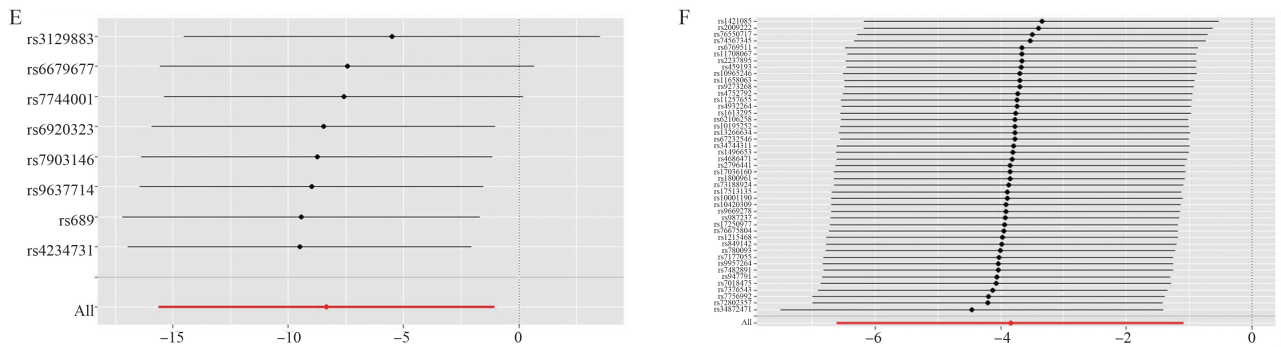


图3 留一法敏感性分析

A: 胰岛素治疗与卵巢癌因果关系; B: 胰岛素治疗与宫颈癌因果关系; C: 胰岛素治疗与子宫内膜癌因果关系; D: 胰岛素治疗与乳腺癌因果关系; E: 胰岛素治疗与 HER(+) 乳腺癌因果关系; F: 二甲双胍治疗与 HER(+) 乳腺癌因果关系。

Figure3 Leave-one-out sensitivity analysis

A: Analysis of causality between insulin treatment and ovarian cancer; B: Analysis of causality between insulin treatment and cervical cancer; C: Analysis of causality between insulin treatment and endometrial cancer; D: Analysis of causality between insulin treatment and breast cancer; E: Analysis of causality between insulin treatment and HER(+) breast cancer; F: Analysis of causality between metformin treatment and HER(+) breast cancer.

### 3 讨论

2 型糖尿病作为一种以高血糖和胰岛素抵抗为代表的慢性代谢性疾病,往往伴随着一系列急慢性并发症,对患者的生命健康构成重大威胁。

恶性肿瘤作为糖尿病重要并发症之一,已成为糖尿病患者死亡的主要原因<sup>[18]</sup>。且 2 型糖尿病患者并发恶性肿瘤患病率显著高于非糖尿病患者<sup>[19]</sup>。有研究表明,2 型糖尿病患者的肝癌、胰腺癌、子宫内膜癌、胆囊癌、结直肠癌和乳腺癌等癌症风险可能会增加<sup>[20]</sup>,其作用机制包括高血糖通过直接和间接促进癌细胞的增殖、迁移、侵袭和免疫逃逸,以及胰岛素抵抗和高胰岛素血症通过胰岛素/IGF-I 信号轴激活多条信号通路促进肿瘤发生<sup>[21]</sup>。糖尿病与女性恶性肿瘤风险升高密切相关,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者子宫内膜癌发病风险高出 30%~400%<sup>[22]</sup>,卵巢癌、宫颈癌发病风险比普通人增加 62% 左右<sup>[23]</sup>,女性乳腺癌发病风险约增加 20%~27%<sup>[24]</sup>。

由于糖尿病患者需要长期使用降糖药物或使用胰岛素制品进行治疗,抗糖尿病药物与恶性肿瘤的发生发展具有一定的影响。近年有关抗糖尿病药物与女性恶性肿瘤的关系引起了医学领域研究人员的极大兴趣。但各类抗糖尿病药物与女性恶性肿瘤之间的观察性研究尚不明确,潜在的混杂因素和反向因果关系可能是造成结果存在差异的重要原因。

一项针对 13 000 例糖尿病患者、历时 28 年的随访研究表明,每日高剂量外源性胰岛素的摄入与癌症发生率呈正相关,提示在糖尿病患者中,胰岛素

治疗可能增加患癌风险<sup>[25]</sup>。本研究结果显示,持续外源性胰岛素治疗可能提高卵巢癌的患病风险,与上述研究结论相一致。

二甲双胍作为传统的降血糖药物,在临床上广泛用于 2 型糖尿病的治疗。近年研究发现,二甲双胍在预防和治疗恶性肿瘤方面同样具有显著作用。二甲双胍能够激活 p53 抑癌基因,并通过丙酮酸脱氢酶激酶 1/蛋白激酶 B (pyruvate dehydrogenase kinase 1/protein kinase B, PDK1/AKT) 信号通路下调己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 的水平,抑制卵巢癌细胞增殖<sup>[26]</sup>。此外,二甲双胍还能降低间皮素 (mesothelin, MSLN) 的表达,减少血管生成因子的生成,从而抑制卵巢癌细胞的活力和迁移<sup>[27]</sup>。在二甲双胍治疗女性恶性肿瘤的观察性研究中, Soffer 等<sup>[28]</sup> 研究对 66 778 例女性糖尿病患者进行了长达 12 年的随访调查,结果显示,使用二甲双胍联合其他抗糖尿病药物的女性患者与仅使用二甲双胍相比,乳腺癌风险降低 15%。而使用其他抗糖尿病药物(不包含二甲双胍)和使用二甲双胍女性患者的总体癌症(包括乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌)风险无明显差异。本研究结果显示,二甲双胍治疗可以降低部分乳腺癌的发病风险,与上述研究结果相同。

目前国内外关于罗格列酮和格列齐特治疗与女性恶性肿瘤的相关性研究较少,本研究未发现罗格列酮和格列齐特治疗与女性恶性肿瘤发病之间存在因果关系。但有研究发现,罗格列酮与卡铂联用可以明显增加对乳腺癌细胞的抑制率,比单用卡铂相比抑制率增长 75%~80%<sup>[29]</sup>。另有研究显示,长期服用同属于第二代磺脲类药物的格列本脲超过 36 个月,则有较高的罹患恶性肿瘤的风险<sup>[30]</sup>。与服用

二甲双胍相比,格列本脲可使恶性肿瘤发生风险增加31%<sup>[31]</sup>。因此,罗格列酮和格列齐特治疗与女性恶性肿瘤发病的相关性尚需高质量的临床研究证实。

既往观察性研究显示,研究结果受到随访时间、研究人群或者药物治疗随时间的变化等混杂偏倚的影响,得到的结论准确度有限,甚至是截然相反。本研究所采用的两样本孟德尔随机化分析基于大规模的全基因组关联研究数据,可以有效避免混杂因素和反向因果的干扰,使研究结果准确度更高。但本研究也有诸多局限,首先,主要针对欧洲人群,不能确定该研究结果是否适用于不同人种个体。其次,本研究无法排除未被报道的混杂因素,可能对研究结果的准确性造成影响。最后,本研究无法评估不同剂量和不同种类的抗糖尿病药物,单用或联用对女性恶性肿瘤的影响,然而在临床实践中,糖尿病的管理通常涉及不同种类、不同剂量的抗糖尿病药物联合治疗。因此,深入研究抗糖尿病药物不同组合对女性恶性肿瘤的影响势在必行。

综上所述,胰岛素和二甲双胍治疗与女性恶性肿瘤发病风险存在因果关联,胰岛素治疗可能会增加卵巢癌的患病风险,但对宫颈癌、子宫内膜癌、乳腺癌、HER 阳性乳腺癌有一定的保护作用。二甲双胍治疗可以降低 HER 阳性乳腺癌患病风险。因此在符合用药条件的前提下,具有卵巢癌家族病史或高危因素的2型糖尿病患者应优先选择口服降糖药进行糖尿病治疗,减少外源性胰岛素摄入治疗。而具有宫颈癌、子宫内膜癌、乳腺癌高危因素的2型糖尿病患者可以根据医嘱优先选择胰岛素相关制品进行降糖治疗,以降低相关恶性肿瘤的发病风险,具备HER 阳性乳腺癌高危因素的2型糖尿病患者亦可选择二甲双胍治疗降低发病风险。

## 参考文献:

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843

[3] Tu ZZ, Lu Q, Zhang YB, et al. Association of comprehensive healthy lifestyle with diabetes, cardiovascular dis-

ease, cancer, and mortality in adults with prediabetes: evidence from four cohort studies in China, the united states, and the united kingdom[J]. *Engineering*, 2023, 22(3): 141-148.

- [4] González P, Lozano P, Ros G, et al. Hyperglycemia and oxidative stress: an integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9352.
- [5] Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, et al. Diabetes and cancer: pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 143: 378-388. doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.002
- [6] Rey-Reñones C, Baena-Díez JM, Aguilar-Palacio I, et al. Type 2 diabetes mellitus and cancer: epidemiology, pathophysiology and prevention[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(10): 1429. doi:10.3390/biomedicine9101429
- [7] 于义. 糖尿病治疗药物与肿瘤相关性概述[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(11): 189-192.
- YU Yi. Overview of the association between antidiabetic medications and cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Medicine*, 2020, 15(11): 189-192.
- [8] Joung KH, Jeong JW, Ku BJ. The association between type 2 diabetes mellitus and women cancer: the epidemiological evidences and putative mechanisms[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 920618. doi:10.1155/2015/920618
- [9] 常鑫, 刘世佳, 韩璐. 服用阿司匹林与子宫内膜癌发病风险的孟德尔随机化关系[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2023, 61(10): 58-62.
- CHANG Xin, LIU Shijia, HAN Lu. Mendelian randomization analysis of the association between aspirin use and the risk of endometrial cancer[J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2023, 61(10): 58-62.
- [10] 张娜娜, 赵一鸣, 刘新敏. 基于两样本孟德尔随机化探索子宫肌瘤与乳腺癌的因果关系[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2023, 61(8): 86-93.
- ZHANG Nana, ZHAO Yiming, LIU Xinmin, et al. Causal relationship between uterine leiomyomas and breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2023, 61(8): 86-93.
- [11] Saori S, Masahiro K, Yosuke T, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10): 1415-1424.
- [12] Michailidou K, Lindström S, Dennis J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci[J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 92-94.
- [13] Chen M, Lin S, Chen W, et al. Antidiabetic drug administration prevents bone mineral density loss: evidence from a two-sample Mendelian randomization study[J]. *PLoS One*, 2024, 19(3): e0300009. doi:10.1371/journal.pone.0300009

- [14] Li R, Peng L, Deng D, et al. Potential causal association between aspirin use and erectile dysfunction in European population: a Mendelian randomization study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1329847. doi: 10.3389/fendo.2023.1329847
- [15] Liu T, Wang Z, Kang X, et al. Causal relationships between psychological disorders and functional gastrointestinal disorders: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 36(11): 1267-1274.
- [16] Chen Y, Bai B, Ye S, et al. Genetic effect of metformin use on risk of cancers: evidence from Mendelian randomization analysis [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 252.
- [17] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [18] Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ, et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(3): 165-173.
- [19] Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression [J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(5): 330-336.
- [20] 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. doi: 10.1136/bmj.g7607
- [21] Yahya MA, Sharon SM, Hantisteanu S, et al. The role of the insulin-like growth factor 1 pathway in immune tumor microenvironment and its clinical ramifications in gynecologic malignancies [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 297. doi:10.3389/fendo.2018.00297
- [22] Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, et al. Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women [J]. *Cancer Causes Control*, 2000, 11(8): 707-711.
- [23] Qi J, He P, Yao H, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes: a real-world study in Shanghai, China [J]. *J Diabetes*, 2019, 11(11): 878-883.
- [24] Cao M, Isaac R, Yan W, et al. Cancer-cell-secreted extracellular vesicles suppress insulin secretion through miR-122 to impair systemic glucose homeostasis and contribute to tumour growth [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(6): 954-967.
- [25] Zhong W, Mao Y. Daily insulin dose and cancer risk among patients with type 1 diabetes [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(9): 1356-1358.
- [26] Han CY, Patten DA, Lee SG, et al. p53 promotes chemoresponsiveness by regulating hexokinase II gene transcription and metabolic reprogramming in epithelial ovarian cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(11): 2161-2174.
- [27] Yang X, Huang M, Zhang Q, et al. Metformin antagonizes ovarian cancer cells malignancy through MSLN mediated IL-6/STAT3 signaling [J]. *Cell Transplant*, 2021, 30: 9636897211027819. doi: 10.1177/09636897211027819
- [28] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. doi:10.1016/j.diabetes.2021.109119
- [29] 郑媛媛, 聂鹏. 罗格列酮的不良反应机制及应用研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(9): 1282-1289.  
ZHENG Yuanyuan, NIE Peng. Research progress of adverse reaction mechanisms and applications of rosiglitazone [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(9): 1282-1289.
- [30] 汪天明, 陈光亮. 磺脲类降糖药物长期应用的安全性研究 [J]. *中国药房*, 2013, 24(18): 1707-1710.  
WANG Tianming, CHEN Guangliang. Long-term safety of sulfonylurea antidiabetic drugs [J]. *China Pharmacy*, 2013, 24(18): 1707-1710.
- [31] 芦晶晶, 雷营, 周亚茹. 糖尿病与肿瘤的关系研究进展 [J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(10): 1236-1240.  
LU Jingjing, LEI Ying, ZHOU Yaru. Research progress on the relationship between diabetes and cancer [J]. *Journal of Hebei Medical University*, 2020, 41(10): 1236-1240.

(编辑:徐苗蓁)