

降糖药物与恶性肿瘤关系的研究进展

顾云娟 贾伟平

【关键词】 糖尿病; 恶性肿瘤; 降糖药物

The relationship of antidiabetic drugs and cancer risk GU Yun-juan^{1,2}, JIA Wei-ping¹. 1 Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai 200233, China; 2 Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Nantong University

Corresponding author: JIA Wei-ping, Email: wpjia@yahoo.com
This work was supported by a grant from the Major Program of Shanghai Municipality for Basic Research (No. 09DZ1950202).

【Key words】 Diabetes; Neoplasms; Antidiabetic drugs

有研究认为糖尿病与某些肿瘤的发生相关^[1,2]。而长期的糖尿病病程中各种降糖药的使用是否也参与其中,目前还不明确^[3]。糖尿病伴肿瘤高发的其中一种机制认为^[4]:不管是1型糖尿病患者长期使用胰岛素治疗(外源性),还是2型糖尿病患者病程早期有一段胰岛素抵抗的过程(内源性),均可导致高胰岛素血症。高浓度的胰岛素通过胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptors)来促进细胞的有丝分裂,从而导致肿瘤发生。因此有人推测外源性的胰岛素治疗或胰岛素促泌剂可能会增加肿瘤发生^[5],而胰岛素增敏剂如二甲双胍或噻唑烷二酮类可以降低胰岛素水平而降低肿瘤发生。不同类型和作用机制的降糖药在肿瘤发生、发展和预后的不同阶段所起的作用是抑制、中立还是促进,目前的流行病学研究结果还没有得出一致的结论,不同研究结果甚至相互矛盾。其原因可能与多种混杂因素有关,如降糖药物类型的改变、药物使用时间的长短、剂量的改变、多种药物的联合使用等^[5]。本文就目前常用的口服降糖药物如二甲双胍、胰岛素促泌剂、噻唑烷二酮类、肠促胰岛素激素、二肽基肽酶抑制剂及不同类型的胰岛素等与恶性肿瘤发生风险的流行病学研究进行综述。

1. 口服降糖药与肿瘤发生风险的关系:

(1)二甲双胍:自从2005年Evans等^[6]最早报道二甲双胍

较磺脲类药物可以降低肿瘤发生风险,至今已有14项临床流行病学研究相继报道二甲双胍可以降低前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、肝癌等肿瘤的发生风险^[7-11]。2010年Decensi等^[12]对其中11项研究的Meta分析结果发现,二甲双胍相比较于其他降糖药物可以减少31.0%的肿瘤发生风险(95%CI:0.61~0.79)。苏格兰Libby等^[13]的一项观察性研究证明,二甲双胍组4085例患者10年随访后有7.3%发生肿瘤,另4085例非二甲双胍组中肿瘤发生率为11.6%,二甲双胍组较非二甲双胍组肿瘤发生率明显降低,风险比(HR)=0.63(0.53~0.75, P<0.05)。另一项对住院患者病例对照研究结果显示^[9],使用二甲双胍治疗5年后胰腺癌发生率下降了62.0%(0.22~0.69, P=0.01)。最近Monami等^[14]在随访75.9个月后比较112例发生肿瘤的患者和370例对照,发现校正了甘精胰岛素的使用及胰岛素的用量后,二甲双胍较磺脲类肿瘤发生风险降低54.0%(0.25~0.85)。Bodmer等^[15]进行的病例对照研究,分析英国22 621例2型糖尿病妇女口服不同降糖药对乳腺癌发生的影响。结果发现长期服用二甲双胍(超过5年)后乳腺癌发生风险较未使用者降低了56.0%(0.24~0.82),而短期使用二甲双胍、磺脲类或其他类型的口服降糖药对乳腺癌没有影响。但是Home等^[16]根据ADOPT(A Diabetes Outcome Progression Trial)和RECORD(Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes)两项随机对照的研究结果认为,相较于罗格列酮,二甲双胍并没有降低肿瘤发生的优势。

Jiralerspong等^[8]对美国安德森癌症中心从1990—2007年间乳腺癌管理系统数据资料分析发现,二甲双胍的使用有助于早期乳腺癌对新辅助化疗的疗效。68例使用二甲双胍的糖尿病患者,其病理完全缓解率(pathologic complete response rates, pCR)为24.0%,87例未使用二甲双胍的糖尿病患者的pCR为8.0%,而2374例非糖尿病乳腺癌患者组的pCR为16.0%,二甲双胍的使用增加乳腺癌对新辅助化疗1.95倍的pCR。目前,二甲双胍作为手术治疗乳腺癌的辅助治疗的随机对照研究已经在全球多个研究中心展开,以期获取更多循证医学证据。

Landman等^[17]在荷兰名为ZODIAC(Zwolle Outpatient Diabetes Project Integrating Available Care)的临床观察研究中发现,随访9.6年后,289例服用二甲双胍的糖尿病患者较1064例未服用二甲双胍的患者,校正后的癌症相关死亡率降低57.0%(0.23~0.80),同时肿瘤发生的风险随二甲双胍剂量的增大而减少。加拿大Bowker等^[18]进行的由10 309名糖尿病患者参与的5.4年的回顾性队列研究中发现,磺脲类组肿瘤相关死亡率为4.9%,二甲双胍组为3.5%,胰岛素组为

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.11.026

基金项目:上海市科学计划委员会重大项目(09DZ1950202)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科
上海市糖尿病研究所 上海市糖尿病重点实验室 上海市糖尿病临床医学中心(顾云娟、贾伟平);南通大学附属医院内分泌代谢科(顾云娟)

通信作者:贾伟平, Email: wpjia@yahoo.com

5.8%;磺脲类组肿瘤相关死亡风险是二甲双胍组的1.3倍(1.1~1.6, $P<0.012$),而胰岛素组是二甲双胍组的1.9倍(1.5~2.4, $P<0.0001$)。

总之,目前多数回顾性研究支持二甲双胍,尤其长期使用可以降低肿瘤发生风险,改善肿瘤预后,降低糖尿病患者肿瘤的相关死亡率。但以上的研究中,二甲双胍多被用于病情较轻,病程短,而且没有使用禁忌证的患者(如老年,或伴发肝、肾、心脏疾病等),故其抗肿瘤的作用还需在更广泛的人群中进行长期的随机对照研究以进一步证实。

(2)胰岛素促泌剂(磺脲类及格列奈类):Currie等^[10]对英国的健康信息网络(the health information network, THIN)数据库的62 809例糖尿病患者的数据进行回顾性队列研究分析,发现二甲双胍单药组实体肿瘤发生率最低,与二甲双胍单药组相比,磺脲类单药治疗糖尿病的肿瘤发生率增加了36.0%(1.19~1.54),二甲双胍联用磺脲类组肿瘤发生的风险无明显改变($HR=1.08$, 95% CI : 0.96~1.21),胰岛素组增加了42.0%(1.27~1.60)。Hassan等^[11]报道,糖尿病患者的肝细胞癌(HCC)发生风险增加,主要与饮食控制($OR=7.8$, 95% CI : 1.5~40.0)、磺脲类药物($OR=7.1$, 95% CI : 2.9~16.9)或者胰岛素($OR=1.9$, 95% CI : 0.8~4.6)的使用相关,而双胍类($OR=0.3$, 95% CI : 0.2~0.6)或者噻唑烷二酮(TZD)($OR=0.3$, 95% CI : 0.1~0.7)可以减少HCC的发生风险。Donadon等^[19]在HCC和糖尿病相关性的研究中发现,糖尿病患者使用胰岛素或磺脲类治疗后HCC的发生风险增加($OR=2.99$, 95% CI : 1.34~6.65),而二甲双胍使该风险降低67.0%(0.1~0.7)。Bowker等^[20]继2006年报道磺脲类药物较二甲双胍致肿瘤相关死亡风险增加后,又在2010年用同样的人群再次论证了磺脲类与胰岛素呈剂量依赖性的增加糖尿病患者肿瘤相关性的死亡率。

但是香港的Yang等^[21]对6103名中国2型糖尿病患者的研究结果显示,随访4.91年后,有271人发生肿瘤,其中格列齐特和格列美脲可以降低肿瘤发生风险。Monami等^[22]在一项5年的回顾性、观察性的研究中发现,568例门诊2型糖尿病患者应用格列本脲($n=378$)后的恶性肿瘤相关死亡率是格列齐特($n=190$)的3.6倍(1.1~11.9)。该研究小组在另一项36个月的病例对照研究中还发现^[23],格列齐特($OR=0.28$, 95% CI : 0.13~0.57)和二甲双胍($OR=0.4$, 95% CI : 0.21~0.57)均可以降低癌症的发生;而格列本脲却增加患癌症的风险($OR=2.62$, 95% CI : 1.26~5.42)。

对于磺脲类药物与肿瘤相关风险的流行病学研究迄今为止已有12项临床研究。但目前已有的研究中多数是几种降糖药间的比较,有的采用二甲双胍作为对照药物,而二甲双胍本身可能有降低肿瘤发生的作用,所以还需要更加设计严谨的大样本随机对照研究来证实。关于格列奈类与肿瘤关系的研究,目前还没有报道。

(3)TZD:不管在体外还是体内,作为PPAR γ 受体激动剂的TZD类药物对肿瘤的影响一直存有争议。早在20世纪90年代末就有学者在细胞和动物实验中发现曲格列酮可以

抑制乳腺癌、前列腺癌以及结肠癌的作用^[24]。随后有研究发现TZD可抑制甲状腺癌、神经胶质瘤、肺癌等肿瘤细胞株^[25]。迄今为止,有很多关于TZD对肿瘤发生的影响机制学方面的研究,但人群流行病学研究目前仅约有12项。近来有研究证实TZD具有肿瘤化学预防与治疗的作用^[26,27]。Govindarajan等^[28]对美国退伍军人医学中心的一项6年回顾性研究进行分析,>40岁的男性糖尿病患者,使用TZD者较未使用者肺癌发生率下降33.0%(0.51~0.87),而肠癌和前列腺癌没有统计学意义。Monami等^[29]在一项罗格列酮与癌症发生关系的临床随机对照Meta分析中发现,被分析的8项研究中,16 332例使用罗格列酮的患者与12 522例对照组相比,肿瘤总体发生风险并没有增加($OR=0.91$, 95% CI : 0.71~1.16);而使用罗格列酮的患者恶性肿瘤发生率较对照组有所减少(0.23/100人年 vs. 0.44/100人年, $P<0.05$)。Nemenoff^[30]经过荟萃分析,认为罗格列酮在降低肺癌发生风险的同时增加心血管事件的副作用。

但也有研究认为TZD有致癌前病变作用,如增加小鼠的结肠息肉数目^[31]。另外,啮齿类动物研究中也证实TZD具有潜在的致肿瘤风险^[32]。Ramos-Nino和MacLean^[33]在一项1003例糖尿病患者参与的横断面研究中发现,TZD的总体致肿瘤风险增高了59.0%(1.03~2.44),其中罗格列酮组尤为明显($OR=1.89$, 95% CI : 1.11~3.19),但是在吡格列酮组该风险却没有增加($OR=1.09$, 95% CI : 0.62~1.94)。另外还发现TZD的这种致肿瘤风险在妇女中更为显著($OR=2.07$, 95% CI : 1.18~3.63)。

另外有一些研究发现TZD对肿瘤的影响是中立的,如Burstein等^[34]的研究发现,曲格列酮并没有抑制难治性乳腺癌进展的作用,同样Kulke等^[35]也没有证实曲格列酮可以抑制转移性结肠癌的作用。Smith等^[36]在前列腺癌根治术后和(或)放射治疗后的患者使用罗格列酮治疗(4 mg, 每日2次),平均治疗时间为338 d后,肿瘤复发或转移与安慰剂组没有差异。Koro等^[37]对三项巢式病例对照研究进行分析,旨在评估126 971例糖尿病患者使用TZD及其他降糖药物对肿瘤发生的影响。他们发现TZD相对于其他口服降糖药单用、两种联用、三种联用、胰岛素单用及胰岛素与口服降糖药联用等,其致乳腺癌、结肠直肠癌以及前列腺癌发生的风险并无差异。针对以上互相矛盾的研究结果,关于TZD安全性的研究还有待于进一步的临床随机对照试验的验证。

2. 肠促胰岛素激素及二肽基肽酶抑制剂与肿瘤发生风险的关系:目前新上市的肠促胰岛素激素包括长效胰高糖素样肽1类似物(GLP-1,艾塞那肽和利拉鲁肽),二肽基肽酶(DPP-4)抑制剂(西格列汀和维格列汀)。近来发现利拉鲁肽可以增加鼠类临床前期甲状腺髓样癌的发生,并且轻度增加人血清降钙素水平^[4]。动物实验发现艾塞那肽、利拉鲁肽和DPP-4抑制剂可以增加细胞增殖,DPP-4抑制剂西格列汀还可以增加胰腺导管的增生^[38]。但是在人类中关于肠促胰岛素激素与肿瘤关系的研究暂时还没有报道,主要原因为此类药物上市时间较短,使用人群数较少,还不足以评估其在

肿瘤发生中的作用。

3. 胰岛素及胰岛素类似物与肿瘤发生风险的关系:早在 2004 年 Yang 等^[39]就已报道长期的胰岛素治疗增加了结肠癌的发生率,每增加一年的使用,肿瘤发生风险就增加 21% (95% CI: 1.03 ~ 1.42)。其后德国 Schiel 等^[40]在 2005 年报道了一项由 291 例糖尿病患者参加的名为 JEVIN (Jena's St. Vincent) 前瞻性的研究结果,发现 10 年随访后胰岛素治疗与结直肠癌的发生风险增加相关。Chung 等^[41]在 2008 年的一项回顾性研究结果认为胰岛素治疗超过 1 年的 2 型糖尿病患者,其结肠腺癌发生风险较非胰岛素治疗组增加了近 3 倍 (OR=3.95, 95% CI: 1.1 ~ 8.9)。近 2 年来胰岛素尤其是胰岛素类似物在糖尿病肿瘤发生中的作用开始受到关注。至今已有超过 13 项规模较大的流行病学研究报道。2009 年 6 月 *Diabetologia* 杂志上发表了 4 篇分别来自于德国、瑞典、苏格兰和英国的关于胰岛素与肿瘤关系的登记性研究结果,引起了学术界激烈的争论。其中,德国 Hemkens 等^[42]的研究表明,127 031 例糖尿病患者分别使用人胰岛素和胰岛素类似物(门冬胰岛素、赖脯胰岛素以及甘精胰岛素)1.63 年后,与相似剂量的人胰岛素相比,甘精胰岛素组的肿瘤发生风险随着胰岛素剂量的增加而增加:10 IU/d, HR=1.09 (95% CI: 1.00 ~ 1.19); 30 IU/d, HR=1.19 (95% CI: 1.10 ~ 1.30); 50 IU/d, HR=1.31 (95% CI: 1.20 ~ 1.42)。而门冬胰岛素和赖脯胰岛素则没有增加肿瘤发生的风险。接着瑞典的 Jonasson 等^[43]对 114 841 例糖尿病患者使用 2 年胰岛素与肿瘤发生相关的随访研究结果显示:单用甘精胰岛素的妇女是使用其他类型胰岛素的妇女发生乳腺癌风险的 1.97 倍 (1.30 ~ 3.00),但是却没有增加消化道肿瘤 (RR=0.90, 95% CI: 0.61 ~ 1.38) 和前列腺癌 (RR=1.26, 95% CI: 0.88 ~ 1.80) 以及其他类型的恶性肿瘤的发生风险。Colhoun^[44]利用苏格兰保健信息-糖尿病合作组织 (Scottish Care Information-Diabetes Collaboration SCI-DC) 的数据库数据对胰岛素和肿瘤发生进行相关性研究,4 年的随访结果发现,单用甘精胰岛素组 ($n=447$) 较其他胰岛素单用组 ($n=32\ 295$) 的癌症总体 (前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、肺癌) 发生率增高了 55.0% (1.01 ~ 2.37), 但并没有增加乳腺癌发生的风险。英国 Currie 和 Poole CDGale^[10] 的回顾性队列研究分析,62 809 例糖尿病患者被分为 4 个队列:二甲双胍单用组、磺脲类单用组、二甲双胍联用磺脲类组;胰岛素单用组 (甘精胰岛素、长效人胰岛素、双相胰岛素类似物及双相人胰岛素)。结果显示,二甲双胍组致肿瘤发生率最低;而胰岛素组致肿瘤发生风险最高 (HR=1.42, 95% CI: 1.27 ~ 1.60); 二甲双胍联合胰岛素可降低肿瘤发生风险 (HR=0.54, 95% CI: 0.43 ~ 0.66); 单用长效人胰岛素致肿瘤风险是单用甘精胰岛素的 1.24 倍 (95% CI: 0.90 ~ 1.70)。相对于二甲双胍,胰岛素增加了结肠癌 (HR=1.69, 95% CI: 1.23 ~ 2.33) 和胰腺癌 (HR=4.63, 95% CI: 2.64 ~ 8.10) 的风险,但是对乳腺癌和前列腺癌却没有影响。

同期发表在 *Diabetologia* 杂志上的还有 Rosenstock 等^[45] 的前瞻、多中心的 5 年随机对照研究。该研究设计时旨在观察甘精胰岛素和中性低精蛋白锌人胰岛素 (NPH) 治疗对糖

尿病视网膜病变的影响,结果显示两组视网膜病变差异无统计学意义。进一步分析这两种胰岛素对肿瘤发生的风险,发现甘精胰岛素组 514 人中肿瘤发生率为 11.1% ($n=57$), NPH 组 503 人中肿瘤发生率为 12.3% ($n=62$), 甘精胰岛素较 NPH 没有增加致肿瘤风险 (RR=0.90, 95% CI: 0.64 ~ 1.26)。近期还有 Mannucci 等^[46] 的巢式病例对照研究,认为长期使用胰岛素类似物后 (平均 75.9 个月), 肿瘤发生人群甘精胰岛素每日使用剂量较对照组高 (0.24 IU·kg⁻¹·d⁻¹ vs. 0.16 IU·kg⁻¹·d⁻¹, $P=0.036$)。在校正了其他类型胰岛素和二甲双胍后,甘精胰岛素的用量超过 0.3 IU·kg⁻¹·d⁻¹ 时与肿瘤发生风险相关 (OR=5.43, 95% CI: 2.18 ~ 13.53), 而人胰岛素及其他类型胰岛素类似物与肿瘤发生无相关性。

Dejgaard 等^[47] 对地特胰岛素、NPH 和甘精胰岛素致肿瘤发生风险进行了 Meta 分析,汇总了由诺和诺德公司赞助的大于 12 周的临床随机对照试验,共 8693 例 1 型和 2 型糖尿病患者资料被分析,比较了地特胰岛素、NPH 以及甘精胰岛素对肿瘤发生的影响。其中的 16 项研究中有 3983 例使用地特胰岛素,2661 例使用 NPH, NPH 致肿瘤风险是地特胰岛素的 2 倍左右。另 5 项研究中有 1219 例使用地特胰岛素,830 例使用甘精胰岛素,地特胰岛素与甘精胰岛素致肿瘤风险一致。

最近 Yang 等^[48] 在新使用胰岛素的 2 型糖尿病人群中的研究发现,未使用胰岛素的患者,其肿瘤发生较使用者高 (49.2 vs. 10.2/1000 人年, $P<0.0001$)。胰岛素的使用可以降低肿瘤发生风险 (HR=0.17, 95% CI: 0.09 ~ 0.32)。

综上所述,目前口服降糖药对肿瘤发生风险的影响流行病学研究中,关于二甲双胍的研究结果多数支持二甲双胍降低肿瘤发生及肿瘤相关死亡的风险的观点;而磺脲类增加肿瘤发生风险的研究还不足以得到定论;TZD 的研究结果结论相悖;其他的如 GLP-1 及 DPP-4 抑制剂的人群流行病学资料还缺如;各种胰岛素和胰岛素类似物的研究中,尤其是甘精胰岛素增加肿瘤发生风险的研究最多,但结论存在矛盾,尚不能得出定论。目前大部分的流行病学研究未能考虑到所有的混淆因素,包括病例选择的偏倚,糖尿病病程、所用药物的相互作用、代谢控制的程度以及伴发疾病等,同时糖尿病与肿瘤内在的异质性又增加了这两种疾病相关性研究的难度,因此降糖药物与肿瘤发生关系还需要更充分、更慎重、更深层次的长期随机对照研究来进一步明确,继而指导临床实践。

参 考 文 献

- [1] Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus. *Cancer Causes Control*, 1991, 2: 307-314.
- [2] Zendehele K, Nyren O, Ostenson CG, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95: 1797-1800.
- [3] Hernandez-Diaz S, Adami HO. Diabetes therapy and cancer risk: causal effects and other plausible explanations. *Diabetologia*, 2010, 53: 802-808.
- [4] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60: 207-221.
- [5] Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16: 1103-1123.
- [6] Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*, 2005, 330:

- 1304-1305.
- [7] Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*, 2009, 20: 1617-1622.
- [8] Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3297-3302.
- [9] Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2009, 137: 482-488.
- [10] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009, 52: 1766-1777.
- [11] Hassan MM, Curley SA, Li D, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2010, 116: 1938-1946.
- [12] Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and Meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3: 1451-1461.
- [13] Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, 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: 1620-1625.
- [14] Monami M, Colombi C, Balzi D, et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2011, 34: 129-131.
- [15] Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care*, 2010, 33: 1304-1308.
- [16] Home PD, Kahn SE, Jones NP, et al. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia*, 2010, 53: 1838-1845.
- [17] Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care*, 2010, 33: 322-326.
- [18] Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulphonylureas or insulin. *Diabetes Care*, 2006, 29: 254-258.
- [19] Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, et al. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 2506-2511.
- [20] Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, et al. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia*, 2010, 53: 1631-1637.
- [21] Yang X, So WY, Ma RC, et al. Use of sulphonylurea and cancer in type 2 diabetes - The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 90: 343-351.
- [22] Monami M, Balzi D, Lamanna C, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23: 479-484.
- [23] Monami M, Lamanna C, Balzi D, et al. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol*, 2009, 46: 279-284.
- [24] Fujiwara T, Horikoshi H. Troglitazone and related compounds: therapeutic potential beyond diabetes. *Life Sci*, 2000, 67: 2405-2416.
- [25] Aiello A, Pandini G, Frasca F, et al. Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology*, 2006, 147: 4463-4475.
- [26] Panigrahy D, Huang S, Kieran MW, et al. PPAR gamma as a therapeutic target for tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4: 687-693.
- [27] Ondrey F. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma pathway targeting in carcinogenesis: implications for chemoprevention. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 2-8.
- [28] Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, et al. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 1476-1481.
- [29] Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. Rosiglitazone and risk of cancer: a Meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*, 2008, 31: 1455-1460.
- [30] Nemenoff RA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in lung cancer: defining specific versus "off-target" effectors. *J Thorac Oncol*, 2007, 2: 989-992.
- [31] Saez E, Tontonoz P, Nelson MC, et al. Activators of the nuclear receptor PPARgamma enhance colon polyp formation. *Nat Med*, 1998, 4: 1058-1061.
- [32] Rubenstrunk A, Hanf R, Hum DW, et al. Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771: 1065-1081.
- [33] Ramos-Nino ME, MacLean CD, Littenberg B. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: results from the Vermont Diabetes Information System. *BMC Med*, 2007, 5: 17.
- [34] Burstein HJ, Demetri GD, Mueller E, et al. Use of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma ligand troglitazone as treatment for refractory breast cancer: a phase II study. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 79: 391-397.
- [35] Kulke MH, Demetri GD, Sharpless NE, et al. A phase II study of troglitazone, an activator of the PPARgamma receptor, in patients with chemotherapy-resistant metastatic colorectal cancer. *Cancer J*, 2002, 8: 395-399.
- [36] Smith MR, Manola J, Kaufman DS, et al. Rosiglitazone versus placebo for men with prostate carcinoma and a rising serum prostate-specific antigen level after radical prostatectomy and/or radiation therapy. *Cancer*, 2004, 101: 1569-1574.
- [37] Koro C, Barrett S, Qizilbash N. Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16: 485-492.
- [38] Butler PC. Insulin glargine controversy: a tribute to the editorial team at *Diabetologia*. *Diabetes*, 2009, 58: 2427-2428.
- [39] Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*, 2004, 127: 1044-1050.
- [40] Schiel R, Muller UA, Braun A, et al. Risk of malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus: results of a population-based trial with 10-year follow-up (JEVIN). *Eur J Med Res*, 2005, 10: 339-344.
- [41] Chung YW, Han DS, Park KH, et al. Insulin therapy and colorectal adenoma risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in Korea. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51: 593-597.
- [42] Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*, 2009, 52: 1732-1744.
- [43] Jonasson JM, Ljung R, Talback M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*, 2009, 52: 1745-1754.
- [44] Colhoun HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*, 2009, 52: 1755-1765.
- [45] Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia*, 2009, 52: 1971-1973.
- [46] Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2010, 33: 1997-2003.
- [47] Dejgaard A, Lynggaard H, Rastam J, et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a Meta-analysis. *Diabetologia*, 2009, 52: 2507-2512.
- [48] Yang X, Ko GT, So WY, et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes*, 2010, 59: 1254-1260.

(收稿日期: 2011-05-16)

(本文编辑: 尹廉)