

VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡的作用

叶艳清, 张 蕾, 谢 军, 朱海燕, 谢 云, 曾 斌

背景资料

肝癌是常见的恶性肿瘤, 居恶性肿瘤相关性死因第3位。目前肝癌的治疗方法为手术、介入及放化疗, 但效果均欠佳。二甲双胍是一种临床上最常用的降血糖药物, 近年来其抗肿瘤作用及减少肿瘤相关性死亡引起了研究者的关注。

叶艳清, 张蕾, 谢军, 朱海燕, 谢云, 曾斌, 赣南医学院第一附属医院消化内科 江西省赣州市 341000

叶艳清, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床及消化系统肿瘤研究。

基金项目: 赣州市指导性科技计划基金资助项目, No. GZ2015ZSF013; 江西省卫生计生委科技计划基金资助项目, No. 20175355。

作者贡献分布: 叶艳清、张蕾、谢军、朱海燕、谢云及曾斌对此文所作贡献均等; 此课题由叶艳清与谢军设计; 研究过程由叶艳清、张蕾及朱海燕操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由谢云与曾斌提供; 数据分析由叶艳清完成; 本论文写作由叶艳清与谢军完成。

通讯作者: 叶艳清, 主治医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院消化内科。gnmu2002@126.com
电话: 0797-8285605

收稿日期: 2016-12-23
修回日期: 2017-03-02
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Role of VEGF in metformin induced apoptosis of HepG2 cells

Yan-Qing Ye, Lei Zhang, Jun Xie, Hai-Yan Zhu, Yun Xie, Bin Zeng

Yan-Qing Ye, Lei Zhang, Jun Xie, Hai-Yan Zhu, Yun Xie, Bin Zeng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Supported by: the Technology Guidance Program of Ganzhou, No. GZ2015ZSF013; and Jiangxi Provincial Health and Family Planning Commission Science and Technology Project, No. 20175355.

Correspondence to: Yan-Qing Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, 23 Qingnian Road,

Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. gnm2002@126.com

Received: 2016-12-23
Revised: 2017-03-02
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To investigate the molecular mechanism of metformin induced apoptosis of HepG2 cells.

METHODS

HepG2 cells were treated with different concentrations (0-20 mmol/L) of metformin (MET) for 24 h or 10 mmol/L MET for different times (0-48 h), and the effect of MET on cell proliferation was measured by MTT assay. Annexin V-FITC/PI flow cytometry was used to determine the apoptosis rate. RT-PCR was used to analyze the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in HepG2 cells treated with MET.

RESULTS

MET had an obvious inhibitory effect on HepG2 cell proliferation. After treatment with 0, 5, 10, 15, and 20 mmol/L MET for 24 h, the relative cell viability rates of HepG2 cells were 100%, $80.56\% \pm 0.72\%$, $71.06\% \pm 0.70\%$, $64.73\% \pm 0.35\%$, and $54.73\% \pm 0.40\%$, respectively, showing a dose-dependent manner. After treatment with 10 mmol/L MET for 0, 12, 24, 36, and 48 h, the relative cell viability rates of HepG2 cells were 100%, $83.40\% \pm 0.70\%$, $69.86\% \pm 0.45\%$, $60.40\% \pm 0.88\%$, and $50.70\% \pm 0.45\%$, respectively, showing a time-dependent manner. Annexin V-FITC/PI flow cytometry

同行评议者

向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院; 许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

revealed that the apoptosis rates of HepG2 cell were increased after treatment with 0, 5, 10, 15, and 20 mmol/L MET for 24 h, and the apoptosis rates were $2.78\% \pm 0.68\%$, $9.33\% \pm 0.22\%$, $17.13\% \pm 0.10\%$, $21.61\% \pm 0.20\%$, and $25.26\% \pm 1.09\%$, respectively, showing a dose-dependent manner. The apoptosis rates of HepG2 cells were increased after treatment with 10 mmol/L for 0, 12, 24, 36, 48 h, and the apoptosis rates were $2.05\% \pm 0.04\%$, $8.10\% \pm 0.08\%$, $16.53\% \pm 0.93\%$, $20.95\% \pm 0.16\%$, and $25.65\% \pm 0.44\%$, showing a time-dependent manner. The expression of VEGF decreased after treatment with different concentrations of MET for 24 h or 10 mmol/L MET for different times, showing a dose- and time-dependent manner.

CONCLUSION

MET can inhibit HepG2 cell proliferation via inducing apoptosis, which may involve the expression of VEGF.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metformin; Apoptosis; HepG2 cell; Vascular endothelial growth factor

Ye YQ, Zhang L, Xie J, Zhu HY, Xie Y, Zeng B. Role of VEGF in metformin induced apoptosis of HepG2 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 966-973 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/966.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.966>

摘要

目的

初步探讨二甲双胍(metformin, MET)诱导人肝癌HepG2细胞凋亡的分子机制。

方法

将不同浓度的MET(0-20 mmol/L)作用于HepG2细胞24 h或10 mmol/L MET作用于HepG2细胞不同时间(0-48 h), 采用MTT法测定MET抑制细胞增殖效应。将HepG2细胞暴露于不同浓度的MET(0-20 mmol/L)作用24 h或10 mmol/L MET不同时间(0-48 h), 用Annexin V-FITC/PI流式双染来测定其细胞凋亡率; 用RT-PCR检测不同浓度MET作用于HepG2细胞或相同浓度作用于HepG2细胞不同时间后血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的变化, 以了解MET诱导HepG2细胞凋亡与VEGF的关系。

结果

MET对HepG2细胞生长有明显的抑制作用。不同浓度MET(0、5、10、15、20 mmol/L)处理HepG2细胞24 h后, 其相对细胞活力分别为100%、 $80.56\% \pm 0.72\%$ 、 $71.06\% \pm 0.70\%$ 、 $64.73\% \pm 0.35\%$ 、 $54.73\% \pm 0.40\%$, 呈现浓度依赖性; 10 mmol/L MET作用于HepG2细胞0、12、24、36、48 h后, 其相对相对细胞活力分别为100%、 $83.40\% \pm 0.70\%$ 、 $69.86\% \pm 0.45\%$ 、 $60.40\% \pm 0.88\%$ 、 $50.70\% \pm 0.45\%$, 呈现时间依赖性。不同浓度MET(0、5、10、15、20 mmol/L)处理HepG2细胞24 h后, Annexin V-FITC/PI流式双染提示细胞凋亡明显增加, 其凋亡率分别为 $2.78\% \pm 0.68\%$ 、 $9.33\% \pm 0.22\%$ 、 $17.13\% \pm 0.10\%$ 、 $21.61\% \pm 0.20\%$ 、 $25.26\% \pm 1.09\%$, 呈现浓度依赖性; 10 mmol/L MET作用于HepG2细胞12、24、36、48 h后, Annexin V-FITC/PI流式双染提示细胞凋亡明显增加, 其凋亡率分别为 $2.05\% \pm 0.04\%$ 、 $8.10\% \pm 0.08\%$ 、 $16.53\% \pm 0.93\%$ 、 $20.95\% \pm 0.16\%$ 、 $25.65\% \pm 0.44\%$, 呈现时间依赖性。随着MET浓度的升高或作用时间延长, VEGF的表达均减少, 呈现剂量或时间依赖性。

结论

二甲双胍可以通过诱导HepG2细胞凋亡来抑制其增殖, 其过程可能与抑制VEGF的表达有关。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 二甲双胍; 凋亡; HepG2细胞; 血管内皮生长因子

核心提要: 二甲双胍可以减少多种恶性肿瘤的发生及肿瘤相关性死亡已得广泛证实。本文通过体外实验证实二甲双胍可以诱导HepG2细胞凋亡, 对未来肝癌的治疗提供新思路。

叶艳清, 张蕾, 谢军, 朱海燕, 谢云, 曾斌. VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡的作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 966-973 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/966.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.966>

0 引言

肝癌的发病率居常见恶性肿瘤第5位, 居恶性肿瘤相关死因第3位^[1]。在发达国家, 由于生活

■ 研究前沿

本研究发现, 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡可能与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)有关, 提示肝癌的发生及发展与VEGF密切相关, 为以后研发新的药物提供一定参考。

■ 相关报道

Zhang等通过大量流行病学证实, 与不服用二甲双胍相比, 服用二甲双胍可以减少糖尿病患者发生肝癌, 但机制不明. 本研究通过体外实验, 拟进一步揭示其可能机制.

水平高及西方生活习惯, 酒精性及非酒精性脂肪性肝病急剧增加, 使肝癌的发病率持续攀升; 而在发展中国家, 则由于乙肝和丙肝病毒的感染率较高, 肝癌的新发病例也持续增加, 其中中国占一半以上. 肝癌的治疗主要分为手术治疗、介入治疗、放射治疗、生物治疗、中医中药治疗及综合治疗等^[2]. 手术切除是早期肝癌的唯一有效方法. 但早期肝癌往往没有明显的症状, 而当患者出现症状就诊时大多数已经丧失了手术治疗的机会. 因此, 寻找综合治疗尤其是化学治疗的新方法显得十分重要.

近年来, 由于生活水平的提高, 肥胖、代谢综合征及糖尿病等慢性病成为全世界的常见病、多发病; 大量的流行病学调查表明, 糖尿病不仅与血管病变的发展有关, 而且与多种恶性肿瘤如胰腺癌、乳腺癌、肝癌、结直肠癌发生密切相关^[3-6]. 有趣的是, 流行病学与临床观察显示二甲双胍降低多种肿瘤的发病率, 改善合并2型糖尿病的肿瘤患者的预后并能提高生存率^[7]. 大量前瞻性及回顾性研究均证实, 与不用二甲双胍的糖尿病患者比较, 用二甲双胍治疗的糖尿病患者发生肝癌、肺癌、胰腺癌等恶性肿瘤风险降低, 还发现二甲双胍应用可减少多种恶性肿瘤死亡风险, 延长生存时间, 改善预后; 另外, 在正常剂量范围内, 使用时间越长及剂量越大, 肿瘤的发生率进一步降低. 因此, 二甲双胍有望成为一个新的肿瘤治疗药物或辅助抗肿瘤药物. 新近, 体外实验也证实, 二甲双胍抑制多种肝癌细胞株如HepG2、SMC-7721、Huh-7、Bel-7402等的增殖, 甚至诱导其凋亡, 其机制却不完全清楚, 可能与细胞周期阻滞、激活MAPK、抑制mTOR通路等相关^[8-10]. 肿瘤的主要特征是肿瘤细胞的快速生长并伴有远处转移. 肿瘤的生长、侵袭、转移与肿瘤的新生血管密切相关. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知作用最强的血管生成诱导因子, VEGF有抑制肿瘤细胞凋亡的作用^[11]. 例如VEGF可诱导抗凋亡蛋白Bcl-2的表达, 直接抑制肿瘤细胞的凋亡, 同时增强肿瘤细胞对放疗的耐受性及影响免疫功能. 肝癌是典型的富血管肿瘤, 理论上通过抑制VEGF对抗肿瘤意义重大. 大量的临床流行病学研究证实, 二甲双胍可减少肝癌的发生及肝癌相关死亡. 我们早期体外研究也证实, 二甲双胍可抑制HepG2

增殖, 但其机制仍不明确.

本研究通过观察不同浓度二甲双胍对肝癌HepG2细胞凋亡、VEGF及相关凋亡蛋白表达的影响, 初步探讨VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡中的作用, 为其成为未来安全有效的肝癌预防与治疗药物提供初步理论依据, 为肝癌的防治及转移提供新思路.

1 材料和方法

1.1 材料 DMEM培养基(GIBCO公司, 美国); 胎牛血清(BI生物有限公司); 二甲双胍(metformin, Amerco公司); 0.25%胰蛋白酶(凯基生物有限公司); Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒(Yeasen, 美国); Zon Reagent TRIzol总RNA提取试剂盒、HiFiScript cDNA第一链合成试剂盒(CWBIO康为世纪).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: HepG2细胞培养于含10%胎牛血清的DMEM培养基(含青、链霉素各100 IU/L)中, 3 d传代1次, 用0.25%的胰酶和0.01% EDTA溶液消化后, 按一比三传代到25 cm²培养瓶中培养, 单层培养和孵化于培养箱中, 在37℃、95%湿度和50 mL/L CO₂的条件下进行培养, 24 h后进行各项预处理. MTT细胞存活力测定则传代于96孔板中.

1.2.2 细胞存活率测定: 细胞按每孔 5×10^3 个细胞在200 μ L培养基中传代至96孔板中, 生长12 h后弃原培养基, 不同浓度组分别加入0、5、10、15、20 mmol/L MET培养基进行培养, 每孔设6个复孔, 并设调零孔; 24 h后每孔分别加入20 μ L MTT(5 g/L), 继续孵育4 h后弃培养基, 加入150 μ L DMSO, 避光剧烈振荡5 min后, 用酶标仪在492 nm处测吸光值; 不同时间组则分别在培养12 h后弃原培养基后, 每孔设6个复孔, 并设调零孔, 48 h组加入含10 mmol/L MET培养基, 以后每隔12 h分别再次取1组加入后含10 mmol/L MET培养基, 直至48 h后每孔分别加入20 μ L MTT(5 g/L), 继续孵育4 h后弃培养基, 加入150 μ L DMSO, 避光剧烈振荡5 min后, 用酶标仪在492 nm处测吸光值, 相对细胞活力计算为加药处理组的吸光值与未加药正常组吸光值的比值.

1.2.3 Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测细胞凋亡率: 用Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪测定细胞凋亡率, 分不同浓度MET作用

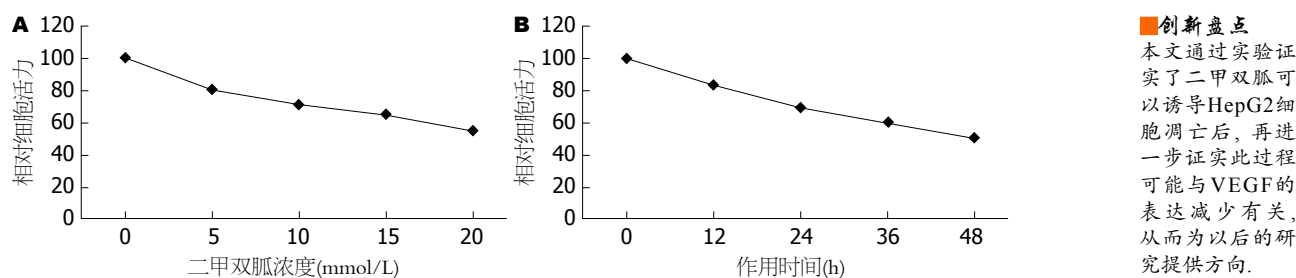


图1 MTT测定二甲双胍作用HepG2细胞后细胞活力的变. A: 二甲双胍浓度; B: 二甲双胍作用时间.

24 h组及10 mmol/L处理不同时间组. 按要求对细胞进行预处理后, 用0.25%的胰酶消化细胞后收集细胞. 加入300 μ L的1 \times Binding Buffer悬浮细胞; 加入5 μ L的Annexin V-FITC混匀后, 避光, 室温孵育15 min; 上机前5 min再加入5 μ L的PI染色; 最后补加200 μ L的1 \times Binding Buffer进行上机检测细胞凋亡率.

1.2.4 荧光定量PCR测定VEGF相对表达量情况: 从UCSC基因组数据库网站(<http://genome.ucsc.edu/index.html>)检索VEGF基因序列, 引物设计使用Primer 3.0在线软件, 并委托上海生工公司合成(序列如下: VEGF正向引物序列: GCACATAGAGAGAATGAGCTTCC; 反向引物序列: CTCCGCTCTGAACAAGGCT; β -actin正向引物序列: ATCGTCCACCGTAAATGC; 反向引物序列: TGAAGTGGTAGTCGGGTG). 不同浓度MET(0、5、10、15、20 mmol/L)与细胞孵育24 h或用10 mmol/L MET处理细胞0-48 h. 在细胞被处理后, 经过以下步骤: 总RNA的提取(Zon Reagent TRIzol总RNA提取试剂盒)、cDNA的合成(HiFiScript cDNA试剂盒)、用合成的cDNA进行荧光定量PCR. 荧光定量PCR步骤: (1)向96孔板中加入反应混合液10 μ L、相应引物0.5 μ L、cDNA 2 μ L、水7.5 μ L; (2)每个反应在同一块反应板中至少重复2次; (3)加样后, 在RT-PCR仪中按以下反应: 95 $^{\circ}$ C 3 min、95 $^{\circ}$ C 10 s、50 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 30 s、40个循环. 反应完成后, 荧光定量PCR仪反应程序将提供每个反应孔在同一“门槛”下的Ct值.

统计学处理 所有的实验均重复3次, 各组数据均用mean \pm SD表示, 各组均数用SPSS16.0软件进行非配对t检验或单因素方差分析. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 二甲双胍抑制HepG2细胞增殖 MET处理HepG2细胞后, 细胞相对存活率明显下降, 并

且呈现剂量和时间依赖性. 从图1可以看出, 0、5、10、15、20 mmol/L MET浓度组细胞相对活力分别为100%、80.56% \pm 0.72%、71.06% \pm 0.70%、64.73% \pm 0.35%、54.73% \pm 0.40% ($P < 0.05$); 从图1可以看出, 10 mmol/L MET处理细胞0、12、24、36、48 h后, 其细胞相对活力分别为100%、83.40% \pm 0.70%、69.86% \pm 0.45%、60.40% \pm 0.88%、50.70% \pm 0.45% ($P < 0.05$).

2.2 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡 不同浓度的MET(0、5、10、15、20 mmol/L)处理HepG2细胞24 h后, 随着MET浓度的升高, Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测细胞凋亡率明显增加, 其凋亡率分别为2.78% \pm 0.68%、9.33% \pm 0.22%、17.13% \pm 0.10%、21.61% \pm 0.20%、25.26% \pm 1.09% ($P < 0.05$, 图2), 呈现剂量依赖性; 用10 mmol/L MET处理HepG2细胞不同的时间(0、12、24、36、48 h)后, Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测细胞凋亡率明显增加, 其凋亡率分别为2.05% \pm 0.04%、8.10% \pm 0.08%、16.53% \pm 0.93%、20.95% \pm 0.16%、25.65% \pm 0.44% ($P < 0.05$, 图3), 呈现剂量依赖性.

2.3 二甲双胍对VEGF表达的影响 用荧光定量PCR检测不同浓度MET处理HepG2细胞24 h或10 mmol/L MET处理HepG2细胞不同时间后VEGF相对表达量的变化. 图4表明, 经不同浓度(0、5、10、15、20 mmol/L)MET处理HepG2细胞24 h后, VEGF的相对表达量明显减少, 差别有统计学意义 ($P < 0.05$); 图5表明, 用10 mmol/L MET处理HepG2细胞0-48 h后, VEGF的相对表达量明显减少, 差别有统计学意义 ($P < 0.05$).

3 讨论

二甲双胍作为一种非常有效的降血糖药物, 数十年来广泛用于治疗2型糖尿病. 相对于其他口服降糖药物及胰岛素而言, 二甲双胍具有服

应用要点

本研究通过体外实验证实, 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡可能与VEGF有关, 可能为以后开发相关肝病治疗药物提供理论参考。

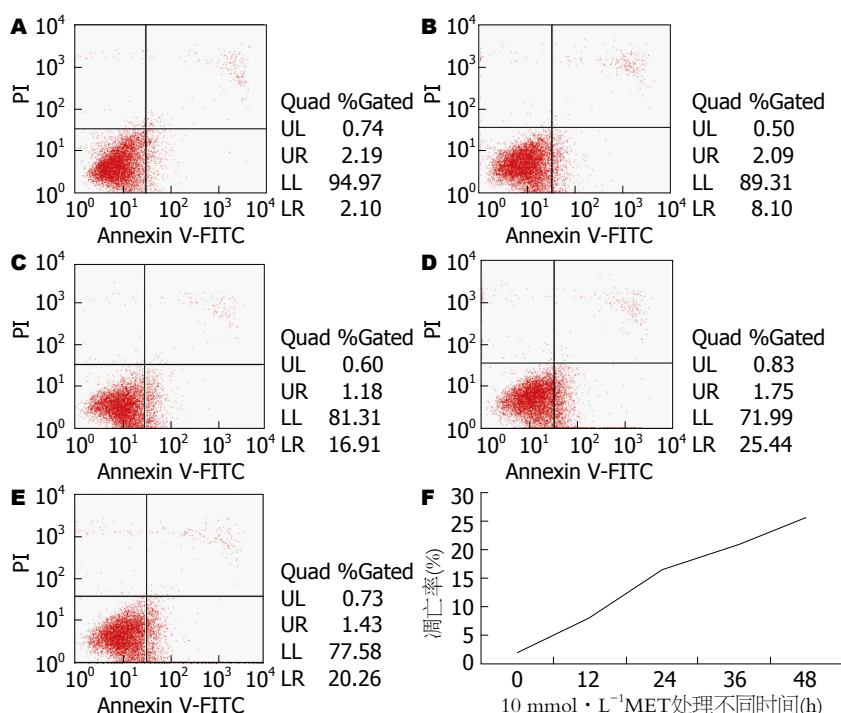


图 2 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡呈现时间依赖性. HepG2细胞暴露于10 mmol/L二甲双胍处理不同时间后Annexin V-FITC/PI双染流式图. A: 0 h; B: 12 h; C: 24 h; D: 36 h; E: 48 h; F: 统计图.

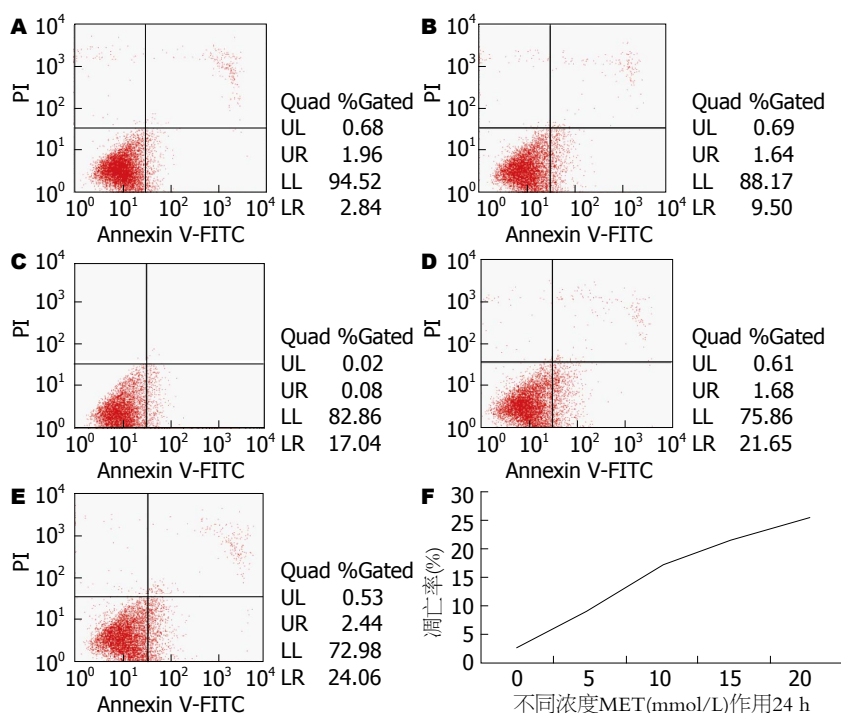


图 3 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡呈现剂量依赖性. HepG2细胞暴露不同浓度二甲双胍处理24 h后Annexin V-FITC/PI双染流式图. A: 对照组; B: 5 mmol/L; C: 10 mmol/L; D: 15 mmol/L; E: 20 mmol/L; F: 统计图.

用方便、没有低血糖的不良反应及不增加患者体质量等特点. 近年来, 随着临床流行病学研究的广泛兴起, 二甲双胍对多种恶性肿瘤患者可能有一定的保护作用; 其表现为与不服

用二甲双胍患者相比, 服用二甲双胍可以减少恶性肿瘤的发生率、延缓恶性肿瘤进展及转移、减少恶性肿瘤相关性死亡或延长恶性肿瘤患者的生命^[12,13]. 流行病学调查显示, 使用

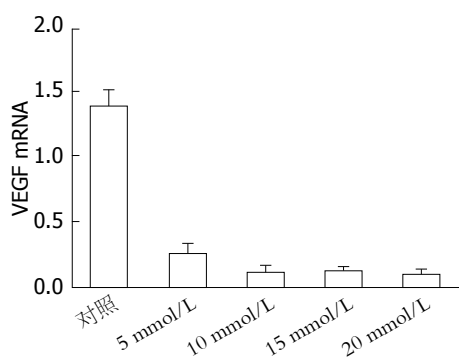


图 4 不同浓度二甲双胍处理HepG2细胞24 h VEGF表达RNA的变化. VEGF: 血管内皮生长因子.

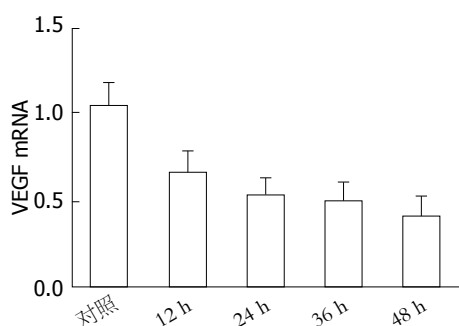


图 5 10 mmol/L二甲双胍处理HepG2细胞不同时间VEGF表达RNA的变化. VEGF: 血管内皮生长因子.

二甲双胍治疗的2型糖尿病患者发生恶性肿瘤风险明显下降, 并对恶性肿瘤患者的预后有所改善^[14,15], 研究涉及有前列腺癌, 乳腺癌, 胰腺癌, 卵巢癌, 肺癌, 胃癌及肝癌等^[16-22]. 体外实验研究也有证实, 二甲双胍可抑制多种恶性肿瘤细胞株如MDA-MB-231^[23]、ESCC^[24]及Huh7^[25]的增殖甚至发生凋亡, 但对HepG2细胞却鲜有报道. 本研究首先通过MTT法证实MET抑制HepG2细胞增殖呈现剂量和时间依赖性, 即表明MET对HepG2细胞具有增殖抑制作用. 抑制细胞增殖作用可分为诱导细胞发生坏死或凋亡, 凋亡细胞可表现为细胞膜磷脂酰丝氨酸由脂膜内侧翻向外侧, 且这一变化早于细胞皱缩、染色质浓缩、DNA片断化和细胞膜的通透性增加等凋亡现象; 本研究中, 我们为了证实抑制细胞增殖是否发生凋亡, 我们用Annexin V-FITC/PI双染处理细胞后, 通过流式细胞仪检测, 结果证实, 二甲双胍处理HepG2细胞后, 凋亡率明显增加, 提示二甲双胍抑制HepG2细胞增殖主要是通过诱导凋亡来实现.

VEGF是目前最强的促进血管生长的细胞因子之一, 在许多恶性肿瘤的发生、进展、

转移及预后起重要作用^[26,27]. 目前许多研究证实, 肿瘤组织表达VEGF明显较正常组织高; 也有研究证实, 肿瘤的转移患者表达较未转移患者明显高^[28]. 因此, 关于VEGF与肿瘤的关系成为近年研究的热点. Ersoy等^[29]发现, 二甲双胍可以减少糖尿病患者血清VEGF水平, 提示二甲双胍可能有一定抑制VEGF表达的作用. 同时也有研究^[30]发现, 二甲双胍可以增加VEGF的降解来延缓糖尿病肾病的进展. 在胰腺癌细胞中, 二甲双胍可以下调VEGF-B的表达来增强白藜芦醇的抗肿瘤作用^[31]; 提示二甲双胍抗肿瘤作用可能与下调VEGF的表达有关. 而我们的研究发现, MET处理后, HepG2细胞表达VEGF减少, 提示VEGF可能参与MET诱导HepG2细胞凋亡过程.

总之, MET可以诱导HepG2细胞凋亡, 其过程可能有抑制VEGF表达的参与, 但其详细机制有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 Soldara J, Balbinot SS, Balbinot RA, Cavalcanti AG. Diagnostic and Therapeutic Approaches to Hepatocellular Carcinoma: Understanding the Barcelona Clinic Liver Cancer Protocol. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016; 9: 67-71 [PMID: 27812296 DOI: 10.4137/CGast.S30190]
- 2 Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open* 2016; 1: e000042 [PMID: 27843598 DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000042]
- 3 Bershtein LM, Ievleva AG, Vasil'ev DA, Kovalenko IM, Imianitov EN. [Potential sensitivity to metformin of the diabetics suffering and not suffering with cancer: a pharmacogenetic study]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2013; (12): 58-63 [PMID: 24741944]
- 4 Aung KL, Moore MJ. Metformin for pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2015; 16: 748-749 [PMID: 26067686 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00029-7]
- 5 Anisimov VN. Metformin for Prevention and Treatment of Colon Cancer: A Reappraisal of Experimental and Clinical Data. *Curr Drug Targets* 2016; 17: 439-446 [PMID: 25738299]
- 6 Al Hilli MM, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, Cliby WA, Mc Gree ME, Weaver AL, Dowdy SC, Podratz KC. The effect of diabetes and metformin on clinical outcomes is negligible in risk-adjusted endometrial cancer cohorts. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 270-276 [PMID: 26607780 DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.019]
- 7 Ma SJ, Zheng YX, Zhou PC, Xiao YN, Tan HZ. Metformin use improves survival of diabetic liver cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 66202-66211 [PMID: 27494848 DOI: 10.18632/oncotarget.11033]
- 8 Bao B, Azmi AS, Ali S, Zaiem F, Sarkar FH.

同行评价

本研究证实二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡可能与VEGF有关, 给未来进一步揭示二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡有一定参考, 甚至对研发相关药物提供了理论依据.

- Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med* 2014; 2: 59 [PMID: 25333034 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.05]
- 9 Cai D, Sun H, Qi Y, Zhao X, Feng M, Wu X. Insulin-Like Growth Factor 1/Mammalian Target of Rapamycin and AMP-Activated Protein Kinase Signaling Involved in the Effects of Metformin in the Human Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1667-1672 [PMID: 27654259 DOI: 10.1097/IGC.0000000000000818]
- 10 Ko JC, Chiu HC, Wo TY, Huang YJ, Tseng SC, Huang YC, Chen HJ, Syu JJ, Chen CY, Jian YT, Jian YJ, Lin YW. Inhibition of p38 MAPK-dependent MutS homologue-2 (MSH2) expression by metformin enhances gefitinib-induced cytotoxicity in human squamous lung cancer cells. *Lung Cancer* 2013; 82: 397-406 [PMID: 24138903 DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.09.011]
- 11 Ferroni P, Riordino S, Guadagni F, Roselli M. VEGF and VTE Risk in Cancer Patients--Letter. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1295 [PMID: 26933177 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2699]
- 12 Bayraktar S, Hernadez-Aya LF, Lei X, Meric-Bernstam F, Litton JK, Hsu L, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Effect of metformin on survival outcomes in diabetic patients with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer* 2012; 118: 1202-1211 [PMID: 21800293 DOI: 10.1002/cncr.26439]
- 13 Jacob L, Kostev K, Rathmann W, Kalder M. Impact of metformin on metastases in patients with breast cancer and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1056-1059 [PMID: 27130560 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.003]
- 14 Wan G, Yu X, Chen P, Wang X, Pan D, Wang X, Li L, Cai X, Cao F. Metformin therapy associated with survival benefit in lung cancer patients with diabetes. *Oncotarget* 2016; 7: 35437-35445 [PMID: 27105507 DOI: 10.18632/oncotarget.8881]
- 15 Daugan M, Dufay Wojcicki A, d'Hayer B, Boudy V. Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer. *Pharmacol Res* 2016; 113: 675-685 [PMID: 27720766 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.10.006]
- 16 Hankinson SJ, Fam M, Patel NN. A review for clinicians: Prostate cancer and the antineoplastic properties of metformin. *Urol Oncol* 2017; 35: 21-29 [PMID: 27836248 DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.10.009]
- 17 Zou J, Hong L, Luo C, Li Z, Zhu Y, Huang T, Zhang Y, Yuan H, Hu Y, Wen T, Zhuang W, Cai B, Zhang X, Huang J, Cheng J. Metformin inhibits estrogen-dependent endometrial cancer cell growth by activating the AMPK-FOXO1 signal pathway. *Cancer Sci* 2016; 107: 1806-1817 [PMID: 27636742 DOI: 10.1111/cas.13083]
- 18 De Souza A, Khawaja KI, Masud F, Saif MW. Metformin and pancreatic cancer: Is there a role? *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 235-242 [PMID: 26740120 DOI: 10.1007/s00280-015-2948-8]
- 19 Zhu J, Zheng Y, Zhang H, Sun H. Targeting cancer cell metabolism: The combination of metformin and 2-Deoxyglucose regulates apoptosis in ovarian cancer cells via p38 MAPK/JNK signaling pathway. *Am J Transl Res* 2016; 8: 4812-4821 [PMID: 27904682]
- 20 Wink KC, Belderbos JS, Dieleman EM, Rossi M, Rasch CR, Damhuis RA, Houben RM, Troost EG. Improved progression free survival for patients with diabetes and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) using metformin during concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2016; 118: 453-459 [PMID: 26861738 DOI: 10.1016/j.radonc.2016.01.012]
- 21 Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 1636-1649 [PMID: 27587088 DOI: 10.18632/aging.101019]
- 22 Seo YS, Kim YJ, Kim MS, Suh KS, Kim SB, Han CJ, Kim YJ, Jang WI, Kang SH, Tchoe HJ, Park CM, Jo AJ, Kim HJ, Choi JA, Choi HJ, Polak MN, Ko MJ. Association of Metformin Use With Cancer-Specific Mortality in Hepatocellular Carcinoma After Curative Resection: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3527 [PMID: 27124061 DOI: 10.1097/MD.0000000000003527]
- 23 Cabello P, Pineda B, Tormo E, Lluch A, Eroles P. The Antitumor Effect of Metformin Is Mediated by miR-26a in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1298 [PMID: 27517917 DOI: 10.3390/ijms17081298]
- 24 Kobayashi M, Kato K, Iwama H, Fujihara S, Nishiyama N, Mimura S, Toyota Y, Nomura T, Nomura K, Tani J, Miyoshi H, Kobara H, Mori H, Murao K, Masaki T. Antitumor effect of metformin in esophageal cancer: in vitro study. *Int J Oncol* 2013; 42: 517-524 [PMID: 23229592 DOI: 10.3892/ijo.2012.1722]
- 25 Miyoshi H, Kato K, Iwama H, Maeda E, Sakamoto T, Fujita K, Toyota Y, Tani J, Nomura T, Mimura S, Kobayashi M, Morishita A, Kobara H, Mori H, Yoneyama H, Deguchi A, Himoto T, Kurokohchi K, Okano K, Suzuki Y, Murao K, Masaki T. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2014; 45: 322-332 [PMID: 24806290 DOI: 10.3892/ijo.2014.2419]
- 26 Yang Y, Maimaitiyiming X, Jin C, Ahan N, Guo R, Peng C. Influence of Heparanase and VEGF-C mRNA Expressions in Lung Cancer. *Indian J Surg* 2015; 77: 477-480 [PMID: 26884653 DOI: 10.1007/s12262-015-1291-y]
- 27 Zhao L, Zhang D, Ma H, Jin M, Huang F, Zhang T. High VEGF-A level at baseline predicts poor treatment effect of bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Panminerva Med* 2016; 58: 48-58 [PMID: 26763741]
- 28 Wang J, Li G, Wang Y, Tang S, Sun X, Feng X, Li Y, Bao G, Li P, Mao X, Wang M, Liu P. Suppression of tumor angiogenesis by metformin treatment via a mechanism linked to targeting of HER2/HIF-1 α /VEGF secretion axis. *Oncotarget* 2015; 6: 44579-44592 [PMID: 26625311 DOI: 10.18632/oncotarget.6373]
- 29 Ersoy C, Kiyici S, Budak F, Oral B, Guclu M, Duran C, Selimoglu H, Erturk E, Tuncel E, Imamoglu S. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2

- diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 56-60 [PMID: 18358555 DOI: 10.1016/j.diabres.2008.02.006]
- 30 Yi QY, Deng G, Chen N, Bai ZS, Yuan JS, Wu GH, Wang YW, Wu SJ. Metformin inhibits development of diabetic retinopathy through inducing alternative splicing of VEGF-A. *Am J Transl Res* 2016; 8: 3947-3954 [PMID: 27725874]
- 31 Zhu M, Zhang Q, Wang X, Kang L, Yang Y, Liu Y, Yang L, Li J, Yang L, Liu J, Li Y, Zu L, Shen Y, Qi Z. Metformin potentiates anti-tumor effect of resveratrol on pancreatic cancer by down-regulation of VEGF-B signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 84190-84200 [PMID: 27705937]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

