

二甲双胍对胰腺癌细胞转移相关基因S100A4和MMP-9 mRNA表达的影响

王璇, 张玉彪, 刘江伟, 李鹏

■背景资料

胰腺癌是极具侵袭潜能的恶性肿瘤, 早期可发生淋巴转移和远处转移, 胰腺癌已成为全球第4大死因, 由于诊断困难、预后差、发生率高成为了一个世界性的健康问题。二甲双胍是治疗二型糖尿的一线药物, 近年来发现其具有明显的抗肿瘤作用, 从而成为研究的热点。

王璇, 新疆军区总医院干部病房老年病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

张玉彪, 解放军69220部队医院, 新疆维吾尔自治区库车县 842000

刘江伟, 李鹏, 新疆军区总医院肝胆外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

王璇, 副主任医师, 主要从事消化疾病的诊治工作。

基金项目: 新疆自然科学基金资助项目, No. 2013211A073.

作者贡献分布: 王璇与刘江伟对此文所作贡献均等; 此课题由刘江伟与王璇设计; 研究过程由王璇、张玉彪及李鹏操作完成; 研究所用试剂由刘江伟提供; 数据分析由李鹏完成; 本文写作由王璇与刘江伟完成。

通讯作者: 刘江伟, 主任医师, 博士生导师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市友好北路359号, 新疆军区总医院肝胆外科。
ljw273273@163.com

收稿日期: 2016-10-29
修回日期: 2016-11-27
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-02-08

Expression of metastasis related genes S100A4 and MMP-9 in pancreatic cancer cells treated with metformin

Xuan Wang, Yu-Biao Zhang, Jiang-Wei Liu, Peng Li

Xuan Wang, Department of Gerontology, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yu-Biao Zhang, Hospital of No. 69220 Army, PLA, Kuche 842000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Jiang-Wei Liu, Peng Li, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Xinjiang Military Region,

Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Xinjiang Natural Science Foundation, No. 2013211A073.

Correspondence to: Jiang-Wei Liu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Xinjiang Military Region, 359 Youhao North Road, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ljw273273@163.com

Received: 2016-10-29
Revised: 2016-11-27
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-02-08

Abstract

AIM

To investigate the expression of metastasis related genes S100A4 and matrix metalloproteinase (MMP)-9 in pancreatic cancer cell lines BxPC-3 and AsPC-1 treated with metformin.

METHODS

Cells were incubated with metformin at different concentrations for 24, 48, or 72 h. Then, cell viability was measured by MTT assay, and IC₅₀ values were calculated. The two cell lines were then treated with metformin at IC₅₀ concentrations for 48 h, and RT-PCR was used to detect the expression of S100A4 and MMP-9 mRNAs.

RESULTS

Cell viability was apparently inhibited by metformin in both cell lines, and the inhibitory effect showed a time- and dose-dependent manner. The IC₅₀ values for BxPC-3 cells at

□同行评议者

杜奕奇, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院; 王雅棣, 教授, 主任医师, 北京军区总医院放疗科

24, 48, and 72 h were 12.13 mmol/L, 10.43 mmol/L, and 9.55 mmol/L, respectively, and the corresponding values for AsPC-1 cells were 23.45 mmol/L, 15.44 mmol/L, and 11.30 mmol/L. After treatment with metformin for 48 h, the expression of S100A4 and MMP-9 mRNAs in the two cell lines was significantly decreased compared with control cells ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Metformin inhibits pancreatic cancer cell growth in a time- and dose-dependent manner. Metformin may exert anti-metastasis effects by decreasing the expression of S100A4 and MMP-9 in pancreatic cancer cell lines.

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

Key Words: Metformin; Pancreatic cancer; S100A4; MMP-9

Wang X, Zhang YB, Liu JW, Li P. Expression of metastasis related genes S100A4 and MMP-9 in pancreatic cancer cells treated with metformin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(4): 334-339 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/334.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i4.334>

摘要

目的

研究二甲双胍对人胰腺癌细胞系BxPC-3、AsPC-1的侵袭和转移相关基因S100A4和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 mRNA表达的影响。

方法

体外培养胰腺癌BxPC-3、AsPC-1细胞, 用不同浓度二甲双胍与细胞培养液孵育后, 利用四甲基偶氮唑盐法测定细胞活性, 计算 IC_{50} 值后, 应用 IC_{50} 浓度二甲双胍作用于胰腺癌细胞48 h, 应用RT-PCR测定S100A4和MMP-9 mRNA表达的变化。

结果

二甲双胍对2种细胞生长呈时间和剂量依赖性抑制; 二甲双胍处理后2种细胞在24、48、72 h的 IC_{50} 值: BxPC-3细胞分别为12.13、10.43、9.55 mmol/L; AsPC-1的细胞分别为23.45、15.44、11.30 mmol/L。 IC_{50} 浓度的二甲双胍作用48 h, BxPC-3、AsPC-1细胞S100A4和MMP-9 mRNA均较对照组明显下降($P < 0.01$)。

结论

二甲双胍可抑制胰腺癌细胞生长呈时间和剂量依赖性, 二甲双胍可能通过抑制转移相关基因S100A4和MMP-9的表达来抑制胰腺癌的侵袭和转移。

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

关键词: 二甲双胍; 胰腺癌; S100A4; 基质金属蛋白酶-9

核心提要: 本研究探讨二甲双胍抑制胰腺癌细胞的侵袭和转移是否通过抑制转移相关基因S100A4和MMP-9来实现。

王璇, 张玉彪, 刘江伟, 李鹏. 二甲双胍对胰腺癌细胞转移相关基因S100A4和MMP-9 mRNA表达的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(4): 334-339 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/334.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i4.334>

0 引言

胰腺癌是极具侵袭潜能的恶性肿瘤, 早期可发生淋巴转移和远处转移, 即使早期行根治性切除其5年生存率仅24%, 不能行根治性切除的胰腺癌5年生存率低于2%。胰腺癌患者中位生存时间<6 mo, 在西方国家, 肿瘤引起的死亡中, 胰腺癌继肺癌、大肠癌、乳腺癌之后居第4位^[1-3], 胰腺癌预后较差的主要原因除了胰腺癌固有的对放疗、化疗的不敏感性, 还可能与其易侵袭、转移的自然特性有关, 因此如何抑制胰腺癌侵袭和转移可能是提高胰腺癌治疗效果的重要战略。

二甲双胍为一种胰岛素增敏剂被广泛用于Ⅱ型糖尿病的一线治疗, 近年来发现二甲双胍可明显降低乳腺癌, 前列腺癌, 胰腺癌, 肝细胞癌等的发生率, 并与抑制肿瘤的增殖、侵袭、转移和促进肿瘤细胞凋亡关系密切^[3-7]。S100A4是S100家族的成员, 因其主要参与肿瘤的侵袭和转移为特征, 故又名转移素^[8,9], S100A4在乳腺癌, 尤其是消化系统肿瘤包括结肠癌、胃癌、食管癌和胰腺癌中高表达, 其高表达与肿瘤的转移和预后不良密切相关^[10-15]。基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)与肿瘤的生长密切相关并被认为是肿瘤侵袭、转移和血管生成的重要候选基因^[16],

研究背景

二甲双胍抑制肿瘤的增殖、侵袭和转移是近年研究的热点, 但其在抑制胰腺癌侵袭转移的机制尚未完全阐明。

相关报道

Donadon等研究发现, 二甲双胍可明显降低乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肝细胞癌等的发生率, 并与抑制肿瘤的增殖、侵袭、转移和促进肿瘤细胞凋亡关系密切。

创新点

本研究首次发现二甲双胍可明显降低胰腺癌细胞转移相关基因S100A4和MMP-9表达。

其家族成员MMP-9是一个与肿瘤侵袭、转移和在血管生成过程中降解细胞外基质和基底膜的重要蛋白酶^[17], 胰腺癌中淋巴结转移以局部高表达的MMP-9为特征^[16]。

二甲双胍抑制肿瘤的增殖、侵袭和转移是近年研究的热点, 但其在抑制胰腺癌侵袭转移的机制尚未完全阐明, 本研究探讨其侵袭和转移是否通过抑制转移相关基因S100A4和MMP-9来实现。

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌细胞株BxPC-3、AsPC-1由新疆军区总医院动物实验科保存。二甲双胍购自Sigma公司; 胎牛血清和高糖DMEM培养基购自Gibco公司; 二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)和四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)购自Amersco; TRIzol及琼脂糖购自Invitrogen; RT-PCR试剂盒、Marker购自TaKaRa; β -actin、S100A4和MMP-9引物由上海生工合成; 所用仪器包括酶标仪、C1000核酸扩增仪、电泳槽为Bio-Rad公司产品。

1.2 方法

1.2.1 细胞系和细胞培养: BxPC-3、AsPC-1在37 °C、50 mL/L CO₂、95%湿度培养箱中培养。培养液为含10%胎牛血清和双抗(100 U/mL链霉素和100 U/mL青霉素)的DMEM高糖培养基。当细胞融合90%时, 用0.25%胰酶消化传代, 取对数生长期的细胞进行实验。

1.2.2 二甲双胍药液配置: 二甲双胍用高糖DMEM稀释为5、10、15、20、30 mmol/L不同浓度, 针式过滤后, 4 °C保存。

1.2.3 MTT法检测药物对细胞抑制率: 消化收集对数生长期的BxPC-3、AsPC-1细胞进行计数, 调整细胞浓度 2.5×10^4 个/mL接种于96孔板中(5×10^3 /孔)。贴壁24 h后, 分别加入含有不同浓度(5、10、15、20、30 mmol/L)二甲双胍孵育24、48、72 h, 分别加入MTT, 37 °C孵育4 h, 弃去液体, 加入DMSO 150 μ L, 震荡混匀, 在酶标仪490 nm波长处检测各孔吸光度(A)值, 抑制率 = $(1 - A_{\text{实验组}} / A_{\text{对照组}}) \times 100\%$, 同样实验重复3次, 取50%抑制率的药物浓度进行干预实验。

1.2.4 RT-PCR法检测S100A4、MMP-9的mRNA表达: 细胞接种于6孔板中, 贴壁后分别

用二甲双胍IC₅₀浓度孵育48 h。收获细胞 1×10^6 , TRIzol法提取RNA后反转录为cDNA, 反转录体系为: 5 \times PrimeScript Buffer 5 μ L, PrimeScript Enzyme Mix I 1.25 μ L, Oligo dT primer 1.25 μ L, Random 6 mers 5 μ L, RNA 500/检测浓度, dd H₂O(免酶)补齐至25 μ L。PCR反应体系: TaKaRa Ex Taq 0.125 μ L, 10 \times Ex Taq Buffer 2.5 μ L, MgCl₂ 0.5, d NTP MIX, 2 μ L, cDNA 1 μ L, Primer forward 1 μ L, Primer reverse 1 μ L, Primer reverse, 加H₂O补齐至25 μ L。S100A4引物(上游: 5'-ATCCCGTGCCCTCTGGAGAA-3'; 下游: 5'-TCATTTCTTCCTGGGCTGCT-3'), MMP-9引物(上游5'-CAACATCACCTATTGGATCC-3'; 下游: 5'-CTGTAGAGTCTCTCGCT-3'); β -actin为内参(上游: 5'-GGACTTCGAGCAGGAGATGG-3'; 下游: 5'-GCACCGTGTGGCGTAGAGG-3')。PCR产物扩增条件为: 94 °C, 5 min; 94 °C 30 s; 60.5 °C, 30 s; 72 °C 1 min, 35个循环, 72 °C, 5 min, S100A4扩增产物320 bp; MMP-9扩增产物400 bp, β -actin产物233 bp。电泳后凝胶成像仪紫外成像, Quantity One软件行灰度扫描。

统计学处理 数据采用SPSS23.0软件分析。计量资料以mean \pm SD表示, 多个样本比较采用单因素方差分析, 两样本均数采用t检验, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 二甲双胍对胰腺癌BxPC-3、AsPC-1细胞增殖的影响 随着药物浓度升高和时间延长, 2种细胞活性均明显下降, 二甲双胍干预24、48、72 h的IC₅₀值: BxPC-3细胞系分别为12.13 mmol/L \pm 1.56 mmol/L、10.43 mmol/L \pm 1.02 mmol/L、9.55 mmol/L \pm 0.67 mmol/L; AsPC-1的细胞系分别为分别为23.45 mmol/L \pm 1.35 mmol/L、15.44 mmol/L \pm 0.76 mmol/L、11.30 mmol/L \pm 0.94 mmol/L(图1)。

2.2 RT-PCR检测S100A4、MMP-9 mRNA表达变化 分别用接近IC₅₀浓度的二甲双胍浓度10 mmol/L和15 mmol/L作用于BxPC-3、AsPC-1细胞, S100A4 mRNA和MMP-9 mRNA的表达均较对照组明显下降(图2), S100A4 mRNA相对灰度值: BxPC-3细胞的对照组0.683 \pm 0.025, 二甲双胍组0.362 \pm 0.054(P<0.01); AsPC-1细胞的对照组0.621 \pm 0.021, 二甲双胍组0.397 \pm

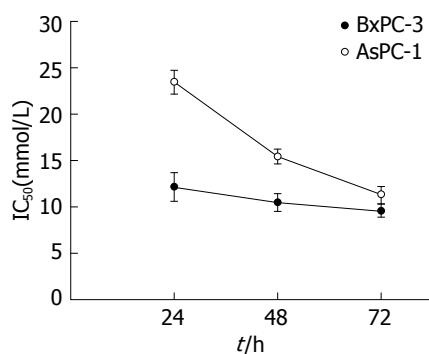


图1 二甲双胍干预后人胰腺癌BxPC-3、AsPC-1细胞IC₅₀值。

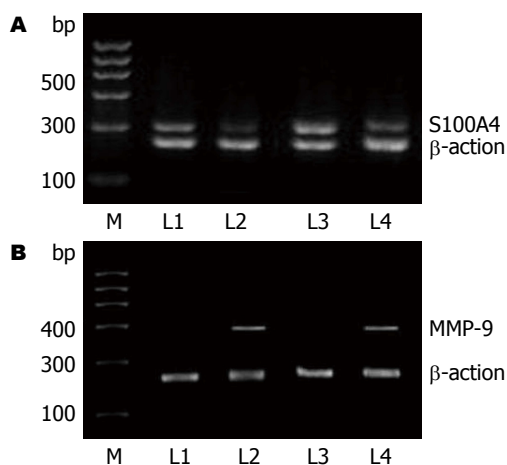


图2 二甲双胍对BxPC-3、AsPC-1细胞S100A4 mRNA和MMP-9 mRNA表达的影响。A: S100A4 mRNA(M: Marker; L1: BxPC-3正常对照组; L2: BxPC-3二甲双胍实验组; L3: AsPC-1正常对照组; L4: AsPC-1二甲双胍干预组); B: MMP-9 mRNA(M: Marker; L1: BxPC-3二甲双胍实验组; L2: BxPC-3正常对照组; L3: AsPC-1二甲双胍实验组; L4: AsPC-1正常对照组)。MMP-9: 基质金属蛋白酶-9。

0.049($P<0.01$)。MMP-9 mRNA相对灰度值: BxPC-3细胞的二甲双胍组 0.038 ± 0.017 , 对照组 0.673 ± 0.029 ($P<0.01$); AsPC-1细胞的二甲双胍组 0.041 ± 0.025 , 对照组 0.636 ± 0.031 ($P<0.01$, 图3)。

3 讨论

二甲双胍是治疗二型糖尿病的一线药物, 近年来发现其具有明显的抗肿瘤作用, 从而成为研究的热点^[18]。先前研究^[19]表明二甲双胍对包括胰腺癌在内的多种肿瘤发挥作用, 一些应用裸鼠的体内体外实验^[20-22]表明, 二甲双胍通过抑制肿瘤细胞增殖、迁徙、浸润和促进肿瘤细胞凋亡来抑制肿瘤生长。高侵袭、易复发和转移是胰腺癌的重要特征之一, 如何抑制肿瘤的生

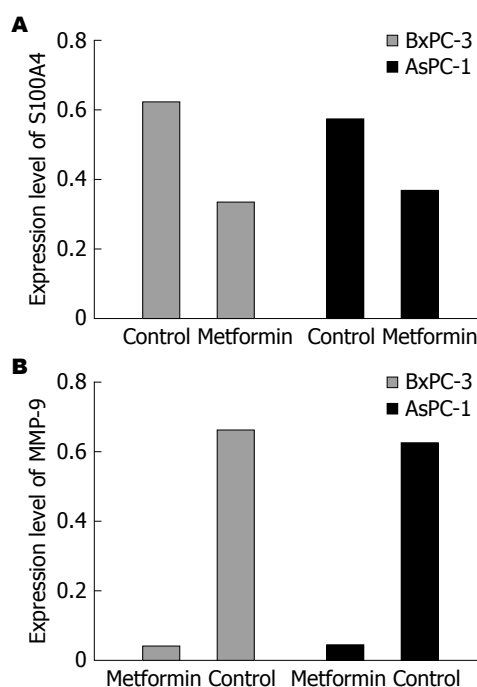


图3 BxPC-3、AsPC-1细胞S100A4 mRNA和MMP-9 mRNA灰度值比较。A: S100A4 mRNA; B: MMP-9 mRNA。MMP-9: 基质金属蛋白酶-9。

长、减少其侵袭和转移可能是肿瘤治疗的重要方向, 最新研究表明二甲双胍能够减少乳腺癌术后转移例数^[23]、减少分化型甲状腺癌颈部淋巴结的转移复发率^[24]、减少前列腺癌复发风险^[25], 能够阻止非小细胞肺癌由细胞转化生长因子- β 诱导的上皮向间质细胞转化, 从而抑制肿瘤的转移^[26], 二甲双胍还可上调E-钙黏蛋白来抑制黑色素瘤B16F10细胞的运动、迁徙和侵袭^[27]。

我们选择BxPC-3和AsPC-1细胞用于本研究, BxPC-3来源于人胰体部腺癌, 是一种中-低分化腺癌, 可在肿瘤周围出现淋巴细胞浸润^[28]; AsPC-1细胞来源于胰头腺癌患者的腹水, 分化程度为高-低分化腺癌, 可出现局部淋巴细胞浸润^[29]。本研究发现, 二甲双胍可明显降低胰腺癌BxPC-3、AsPC-1细胞S100A4和MMP-9 mRNA的表达, 由此可以推测二甲双胍可以通过抑制转移相关基因S100A4和MMP-9来发挥抑制肿瘤侵袭和转移。

S100A4蛋白与S100家族的共同特点在于其结构上具有EF双螺旋结构的氨基酸序列(手型钙离子结合区), 当此区与钙离子结合后其构象就发生变化, 暴露出其结合位点, 进而通过与相应靶蛋白的结合发挥其特定的生物学

应用要点
本文研究提示二甲双胍可能通过S100A4和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9通路发挥抗侵袭和转移机制, 为二甲双胍抗肿瘤研究和临床应用提供新思路及实验基础。

名词解释

肿瘤转移基因: 指某基因改变和表达能够促进或导致肿瘤转移的基因。主要指一些编码细胞表面受体的基因, 他们的突变或失活会导致细胞黏附能力的下降, 促使肿瘤的发生和转移。

效应, 在细胞的运动、侵袭、细胞分裂、存活中发挥重要作用。S100A4被公认为肿瘤转移的标志物, S100A4过表达与乳腺癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌的高侵袭性和预后不良有关^[30]。MMPs属于锌和钙依赖性肽链内切酶家族, 其主要功能是降解细胞外基质, 尤其是MMP-9被确认为肿瘤细胞转移的重要分子, 在人类前列腺癌细胞系研究中发现, 当S100A4因RNA干涉表达降低后, MMP-9的表达随之降低^[31], 研究表明, 人S100A4高表达可以提高MMP-9活性并使其分泌增加, 因而认为MMPs的活性与S100A4的迁移性密切相关。其他学者应用骨肉瘤细胞系和软骨细胞研究发现S100A4和MMPs活性相关, 因此S100A4能够参与控制内皮细胞基底膜降解并且破坏细胞外基质以促进肿瘤细胞的侵袭^[32], 另外, 有研究^[9]表明S100A4能够降低MMPs的抑制剂E-钙黏蛋白来促使细胞的侵袭和转移。

总之, 根据所查国内外文献报道, 我们首次发现了二甲双胍可以抑制胰腺癌细胞S100A4及MMP-9 mRNA表达, 推测二甲双胍可能通过S100A4/MMP-9途径发挥抗肿瘤侵袭和转移, 为二甲双胍抗肿瘤研究和临床应用提供新思路及实验基础。

参考文献

- 1 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- 2 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
- 3 Ambe CM, Mahipal A, Fulp J, Chen L, Malafa MP. Effect of Metformin Use on Survival in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience and Review of the Literature. *PLoS One* 2016; 11: e0151632 [PMID: 26967162 DOI: 10.1371/journal.pone.0151632]
- 4 Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010; 33: 1304-1308 [PMID: 20299480 DOI: 10.2337/dc09-1791]
- 5 Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, Grazioli S, Perciaccante A, Della Valentina G, Gardenal R, Dal Mas M, Casarin P, Zanette G, Miranda C. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2506-2511 [PMID: 19469001 DOI: 10.3748/WJG.15.2506]
- 6 McAuliffe JC, Christein JD. Type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 619-627 [PMID: 23632148 DOI: 10.1016/j.suc.2013.02.003]

- 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 [PMID: 19653109 DOI: 10.1007/s10552-009-9407-y]
- 8 Salama I, Malone PS, Mihaimeed F, Jones JL. A review of the S100 proteins in cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 357-364 [PMID: 17566693 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.04.009]
- 9 Huang S, Zheng J, Huang Y, Song L, Yin Y, Ou D, He S, Chen X, Ouyang X. Impact of S100A4 Expression on Clinicopathological Characteristics and Prognosis in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Markers* 2016; 2016: 1-9 [PMID: 26903691 DOI: 10.1155/2016/8137378]
- 10 Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, Qin X, Li S. Clinicopathological and prognostic significance of S100A4 overexpression in colorectal cancer: a meta-analysis. *Diagn Pathol* 2013; 8: 181 [PMID: 24188373 DOI: 10.1186/1746-1596-8-181]
- 11 Lee SJ, Choi SY, Kim WJ, Ji M, Lee TG, Son BR, Yoon SM, Sung R, Lee EJ, Youn SJ, Park SM. Combined aberrant expression of E-cadherin and S100A4, but not β -catenin is associated with disease-free survival and overall survival in colorectal cancer patients. *Diagn Pathol* 2013; 8: 99 [PMID: 23783026 DOI: 10.1186/1746-1596-8-99]
- 12 Xuan X, Li Q, Zhang Z, Du Y, Liu P. Increased expression levels of S100A4 associated with hypoxia-induced invasion and metastasis in esophageal squamous cell cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 12535-12543 [PMID: 25217321 DOI: 10.1007/s13277-014-2573-x]
- 13 Chai J, Jamal MM. S100A4 in esophageal cancer: is this the one to blame? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3931-3935 [PMID: 22912541 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3931]
- 14 Zhai X, Zhu H, Wang W, Zhang S, Zhang Y, Mao G. Abnormal expression of EMT-related proteins, S100A4, vimentin and E-cadherin, is correlated with clinicopathological features and prognosis in HCC. *Med Oncol* 2014; 31: 970 [PMID: 24781336 DOI: 10.1007/s12032-014-0970-z]
- 15 Ji YF, Huang H, Jiang F, Ni RZ, Xiao MB. S100 family signaling network and related proteins in pancreatic cancer (Review). *Int J Mol Med* 2014; 33: 769-776 [PMID: 24481067 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1633]
- 16 Xu Y, Li Z, Jiang P, Wu G, Chen K, Zhang X, Li X. The co-expression of MMP-9 and Tenascin-C is significantly associated with the progression and prognosis of pancreatic cancer. *Diagn Pathol* 2015; 10: 211 [PMID: 26652622 DOI: 10.1186/s13000-015-0445-3]
- 17 Yang N, Cui H, Han F, Zhang L, Huang T, Zhou Y, Zhou J. Paenoniflorin inhibits human pancreatic cancer cell apoptosis via suppression of MMP-9 and ERK signaling. *Oncol Lett* 2016; 12: 1471-1476 [PMID: 27446455 DOI: 10.3892/ol.2016.4761]
- 18 He H, Ke R, Lin H, Ying Y, Liu D, Luo Z. Metformin, an old drug, brings a new era to cancer therapy. *Cancer J* 2015; 21: 70-74 [PMID: 25815846 DOI: 10.1097/PPO.000000000000103]
- 19 Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 17-29 [PMID: 25386929 DOI: 10.1146/annurev-

- med-062613-093128]
- 20 Kisfalvi K, Moro A, Sinnett-Smith J, Eibl G, Rozengurt E. Metformin inhibits the growth of human pancreatic cancer xenografts. *Pancreas* 2013; 42: 781-785 [PMID: 23462329 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31827aec40]
 - 21 Bao B, Wang Z, Ali S, Ahmad A, Azmi AS, Sarkar SH, Banerjee S, Kong D, Li Y, Thakur S, Sarkar FH. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 355-364 [PMID: 22086681 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0299]
 - 22 Wang LW, Li ZS, Zou DW, Jin ZD, Gao J, Xu GM. Metformin induces apoptosis of pancreatic cancer cells. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7192-7198 [PMID: 19084933 DOI: 10.3748/wjg.14.7192]
 - 23 El-Haggag SM, El-Shitany NA, Mostafa MF, El-Bassiouny NA. Metformin may protect nondiabetic breast cancer women from metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2016; 33: 339-357 [PMID: 26902691 DOI: 10.1007/s10585-016-9782-1]
 - 24 Jang EK, Kim WG, Kwon H, Choi YM, Jeon MJ, Kim TY, Shong YK, Kim WB, Kim EY. Metformin Is Associated with a Favorable Outcome in Diabetic Patients with Cervical Lymph Node Metastasis of Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2015; 4: 181-188 [PMID: 26558235 DOI: 10.1159/000437365]
 - 25 Raval AD, Thakker D, Vyas A, Salkini M, Madhavan S, Sambamoorthi U. Impact of metformin on clinical outcomes among men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015; 18: 110-121 [PMID: 25667109 DOI: 10.1038/pcan.2014.52]
 - 26 Koeck S, Amann A, Huber JM, Gamerith G, Hilbe W, Zwierzina H. The impact of metformin and salinomycin on transforming growth factor β -induced epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer cell lines. *Oncol Lett* 2016; 11: 2946-2952 [PMID: 27073581 DOI: 10.3892/ol.2016.4323]
 - 27 Liang G, Ding M, Lu H, Cao NA, Niu Y, Gao Y, Lu J. Metformin upregulates E-cadherin and inhibits B16F10 cell motility, invasion and migration. *Oncol Lett* 2015; 10: 1527-1532 [PMID: 26622703 DOI: 10.3892/ol.2015.3475]
 - 28 Jendrzewski J, Thomas A, Liyanarachchi S, Eiterman A, Tomsic J, He H, Radoska HS, Li W, Nagy R, Sworczak K, de la Chapelle A. PTCSC3 Is Involved in Papillary Thyroid Carcinoma Development by Modulating S100A4 Gene Expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E1370-E1377 [PMID: 26274343 DOI: 10.1210/jc.2015-2247]
 - 29 Tan MH, Nowak NJ, Loo R, Ochi H, Sandberg AA, Lopez C, Pickren JW, Berjian R, Douglass HO, Chu TM. Characterization of a new primary human pancreatic tumor line. *Cancer Invest* 1986; 4: 15-23 [PMID: 3754176 DOI: 10.3109/07357908609039823]
 - 30 Chen WH, Horoszewicz JS, Leong SS, Shimano T, Penetrante R, Sanders WH, Berjian R, Douglass HO, Martin EW, Chu TM. Human pancreatic adenocarcinoma: in vitro and in vivo morphology of a new tumor line established from ascites. *In Vitro* 1982; 18: 24-34 [PMID: 7182348 DOI: 10.1007/BF02796382]
 - 31 Huang L, Xu Y, Cai G, Guan Z, Cai S. Downregulation of S100A4 expression by RNA interference suppresses cell growth and invasion in human colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2012; 27: 917-922 [PMID: 22200787 DOI: 10.3892/or.2011.1598]
 - 32 Hernández JL, Padilla L, Dakhel S, Coll T, Hervas R, Adan J, Masa M, Mitjans F, Martinez JM, Coma S, Rodríguez L, Noé V, Ciudad CJ, Blasco F, Messegue R. Therapeutic targeting of tumor growth and angiogenesis with a novel anti-S100A4 monoclonal antibody. *PLoS One* 2013; 8: e72480 [PMID: 24023743 DOI: 10.1371/journal.pone.0072480]

□ 同行评价

本文研究了二甲双胍对胰腺癌细胞转移相关基因S100A4和MMP-9 mRNA表达的影响, 结果表明二甲双胍可抑制胰腺癌细胞生长呈时间和剂量依赖性, 在研究设计上有一定创新性。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





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

