

## 甲状腺疾病专题

## · 综述 ·

# 二甲双胍抑制分化型甲状腺癌的作用及机制

李静<sup>1,2</sup> 李曙光<sup>1</sup> 乐岭<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>中国人民解放军中部战区总医院内分泌科,武汉 430070; <sup>2</sup>南方医科大学第一临床医学院,广州 510515

通信作者:乐岭,Email: yuelingwh@163.com

**【摘要】** 二甲双胍是治疗糖尿病的一线药物,晚近其抗肿瘤效应受到广泛关注。研究发现,服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)的风险降低,其机制可能与一方面通过改善胰岛素抵抗、下调促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)和激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路抑制 DTC 细胞增殖,一方面通过促进自噬与内质网应激诱导 DTC 细胞凋亡以及通过信号转导和转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路、抑制炎症反应、抑制肿瘤细胞能量代谢、抑制 DTC 细胞侵袭等有关。二甲双胍有望成为 DTC 治疗新的辅助治疗方法。

**【关键词】** 二甲双胍;分化型甲状腺癌;腺苷酸活化蛋白激酶

**基金项目:**甲状腺中青年医生研究项目(2017-N-14);湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018H0063)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200514-05032

**Effects and mechanisms of metformin on differentiated thyroid cancer** Li Jing<sup>1,2</sup>, Li Shuguang<sup>1</sup>, Yue Ling<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Central Theater Command General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, China; <sup>2</sup>the First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Yue Ling, Email: yuelingwh@163.com

**【Abstract】** Metformin is a first-line drug in the treatment of diabetes. Recently, its anti-tumor effect has attracted wide attention. Some studies have found that the risk of differentiated thyroid cancer (DTC) is reduced in patients with type 2 diabetes taking metformin. The mechanisms may be associating with improving insulin resistance, regulating thyroid-stimulating hormone (TSH) and activating the AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway to inhibit the proliferation of DTC cells; promoting autophagy and endoplasmic reticulum stress to induce apoptosis of DTC cells; inhibiting signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway and inflammation, inhibiting energy metabolism of tumor cells to suppress DTC cell invasion. Metformin is expected to be a neoadjuvant therapy for DTC.

**【Key words】** Metformin; Differentiated thyroid cancer; AMP-activated protein kinase

**Fund program:** Thyroid Research Program of Young and Middle-aged Physicians (2017-N-14); Hubei Provincial Health and Family Planning Commission Joint Fund Project (WJ2018H0063)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200514-05032

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)是甲状腺癌常见的病理类型,主要包括甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状癌。目前 DTC 发病率激增,尤其隐匿型 DTC 的增加更加明显,而临床非手

术治疗方法十分有限<sup>[1]</sup>。

糖尿病患者是罹患肿瘤的高危人群。研究发现,二甲双胍作为一线降糖药物,其可以延缓前列腺癌、肺癌、乳腺癌和结肠癌等肿瘤进展,提高癌细胞

对放化疗的敏感性,在靶向肿瘤干细胞和逆转上皮-间质转化中也起重要作用<sup>[2]</sup>。二甲双胍在甲状腺癌防治中同样具有潜在价值。

## 1 临床研究

1.1 二甲双胍可减少 DTC 患病风险 一系列临床研究发现,服用二甲双胍的患者 DTC 患病率明显降低。Tseng<sup>[3]</sup>对超过 140 万中国台湾地区 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者进行随访,发现服用二甲双胍的 T2DM 患者与未服用二甲双胍的 T2DM 患者相比,每年甲状腺癌发病率明显降低(24.09/10 万人比 87.33/10 万人),校正后的风险比为 0.683 (95% CI: 0.598 ~ 0.780)。Cho 等<sup>[4]</sup>分析了韩国服用二甲双胍的 T2DM 患者和未服用二甲双胍的 T2DM 患者(各 128 453 例)的甲状腺癌发病率,发现服用二甲双胍组每年甲状腺癌发病率明显降低(31.6/10 万人比 51.6/10 万人),校正后的风险比为 0.69 (95% CI: 0.60 ~ 0.79,  $P < 0.001$ ),且甲状腺癌的发病率随应用二甲双胍剂量和时间的增加而降低。也有研究得出不同的结果。Becker 等<sup>[5]</sup>研究了英国 Clinical Practice Research Datalink 数据库中甲状腺癌患者 1 229 例和非甲状腺癌患者 7 374 例,所有患者中服用二甲双胍者 257 例(甲状腺癌患者 49 例、非甲状腺癌患者 208 例),服用二甲双胍者患甲状腺癌风险比为 1.48 (95% CI: 0.86 ~ 2.54),其中短期服用者风险比为 1.31 (95% CI: 0.71 ~ 2.40)、长期服用者风险比为 1.83 (95% CI: 0.92 ~ 3.65),因此认为服用二甲双胍可能与甲状腺癌发病率无关。但该研究病例数较少,二甲双胍对糖尿病患者患甲状腺癌的预防作用还需要更多的研究来证实。

1.2 二甲双胍改善 DTC 疗效和预后 二甲双胍治疗后,甲状腺癌患者显示出较高的缓解率和较长的无进展生存期。Klubo-Gwiedzinska 等<sup>[6]</sup>将术后确诊的 DTC 合并糖尿病的患者按是否服用二甲双胍分为二甲双胍组( $n = 34$ )和非二甲双胍组( $n = 21$ ),并设 DTC 非糖尿病对照组( $n = 185$ ),发现二甲双胍组肿瘤体积明显小于非二甲双胍组和对照组[分别为( $1.37 \pm 0.97$ ) cm、( $2.44 \pm 1.49$ ) cm、( $2.39 \pm 1.73$ ) cm,  $P = 0.026$ ];多因素模型显示非二甲双胍组完全缓解率低于二甲双胍组( $OR = 0.030$ , 95% CI: 0.005 ~ 0.182,  $P = 0.0001$ ),且该组患者无进展生存期缩短( $HR = 9.218$ , 95% CI: 1.563 ~

54.366,  $P = 0.014$ )。Jang 等<sup>[7]</sup>对 DTC 合并糖尿病患者 60 例进行前瞻性研究,其中 35 例使用二甲双胍治疗,二甲双胍组与未服用二甲双胍组相比,可达到较长的无进展生存期( $HR = 0.03$ ,  $P = 0.035$ );在发生淋巴结转移的患者中,二甲双胍组无进展生存期长于非二甲双胍组(17.1 年比 8.6 年,  $HR = 0.16$ ,  $P = 0.021$ ),提示二甲双胍治疗可延长 T2DM 伴 DTC 淋巴结转移患者无进展生存期。此外,还有研究发现,二甲双胍可改善甲状腺癌术后放射性碘(radioactive iodine, RAI)治疗引起的外周血细胞下降。Bikas 等<sup>[8]</sup>根据是否服用二甲双胍将 DTC 患者分为二甲双胍组(40 例)及对照组(39 例),记录基线和 RAI 后 1、6 和 12 个月的平均白细胞(white blood cell, WBC)计数值,发现与基线比较,对照组 WBC 于 1、6 和 12 个月分别下降 35.8%、21.8% 和 19.4%,二甲双胍组仅分别下降 17.1%、8.6% 和 0.2%,提示服用二甲双胍可减少患者 RAI 后 WBC 的下降幅度。

上述研究表明,服用二甲双胍可减少糖尿病患者 DTC 患病风险,延长糖尿病合并 DTC 伴颈部淋巴结转移患者的无进展生存期,同时还有改善甲状腺癌术后 RAI 治疗中白细胞减少的作用。

## 2 二甲双胍抑制 DTC 的可能机制

### 2.1 二甲双胍可抑制 DTC 细胞增殖

2.1.1 改善胰岛素抵抗 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指体内周围组织对胰岛素的敏感性降低,机体代偿性分泌大量的胰岛素可形成高胰岛素血症。在甲状腺组织中,胰岛素通过结合胰岛素受体和胰岛素样生长因子受体激活磷脂酰肌醇 3 激酶/丝裂原活化蛋白激酶等通路,它还增强了促甲状腺激素(TSH)/TSH 受体介导的细胞增殖作用。Anli 等<sup>[9]</sup>研究了 100 例 IR 患者,发现二甲双胍干预后患者体重和腰围下降,稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)降低[( $4.5 \pm 1.9$ )比( $2.9 \pm 1.7$ ),  $P < 0.0001$ ],平均甲状腺体积[( $22.5 \pm 11.2$ ) ml 比( $20.3 \pm 10.4$ ) ml,  $P < 0.0001$ ]和平均甲状腺结节直径[( $12.9 \pm 7.6$ ) mm 比( $11.7 \pm 7.2$ ) mm,  $P < 0.0001$ ]均减小,推测二甲双胍可能通过改善 IR,下调胰岛素/胰岛素样生长因子受体通路,抑制甲状腺肿瘤的生长。

2.1.2 下调 TSH 水平 TSH 可上调环磷酸腺苷与胰岛素、胰岛素样生长因子-1 等生长因子的相互作

用,促进甲状腺滤泡上皮细胞增殖。Hu 等<sup>[10]</sup>用二甲双胍干预糖尿病大鼠,发现大鼠血清  $FT_3$  和  $FT_4$  变化不明显,TSH 水平下降[糖尿病组中未用二甲双胍组比二甲双胍组:  $(1.15 \pm 0.05)$  mIU/L 比  $(0.67 \pm 0.14)$  mIU/L,  $P < 0.05$ ;对照组中未用二甲双胍组比二甲双胍组:  $(0.49 \pm 0.08)$  mIU/L 比  $(0.40 \pm 0.05)$  mIU/L,  $P < 0.01$ ],提示二甲双胍可下调 TSH 水平,与是否患糖尿病无关。一项荟萃分析发现,二甲双胍治疗后甲状腺结节体积减小[标准化均数差 (standardized mean difference, *SMD*) =  $0.46$ , 95% *CI*:  $0.00 \sim 0.93$ ;  $P = 0.05$ ],同时伴有血清 TSH 水平下降(*SMD* =  $0.30$ , 95% *CI*:  $0.07 \sim 0.53$ ;  $P = 0.01$ ),HOMA-IR 降低(*SMD* =  $0.90$ , 95% *CI*:  $0.12 \sim 1.67$ ;  $P = 0.02$ )<sup>[11]</sup>。上述研究提示,二甲双胍可能直接下调 TSH,抑制 TSH/TSH 受体介导的 DTC 细胞增殖。

**2.1.3 激活 AMPK 信号通路** 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是细胞内一种能量稳态调节分子,正常甲状腺细胞中 AMPK 可调节碘化物和葡萄糖的摄取,当二甲双胍激活 AMPK 时可致甲状腺细胞碘化物摄取减少,激活胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate, IRS-1) 的丝氨酸残基磷酸化,从而阻断 IRS-1 对蛋白激酶 B 的信号转导,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),下调核糖体 40S 小亚基 S6 蛋白激酶(p70S6k)的激活,减少蛋白质合成,抑制癌细胞生长。Wang 等<sup>[12]</sup>对甲状腺乳头状癌患者手术切除的肿瘤标本进行基因检测,发现肉毒碱棕榈酰转移酶 1c (carnitine palmitoyltransferase 1c, Cpt1c) 的 mRNA 呈高表达,进一步研究发现,沉默 Cpt1c 后人甲状腺乳头状癌 KTC-1 和 BCPAP 细胞生长受到抑制,Cpt1c 表达受 AMPK 调控。体外研究发现,二甲双胍可以抑制不同亚型 DTC 细胞的活力,伴磷酸化 AMPK 表达增加、磷酸化 p70S6k 表达减少<sup>[13-14]</sup>。体内研究发现,服用二甲双胍的荷瘤裸鼠的移植瘤体积更小,移植瘤组织的磷酸化 AMPK/AMPK 表达增加,mTOR 和 Akt 表达减少<sup>[15]</sup>。上述研究表明,二甲双胍可能通过 AMPK 通路调控下游不同的效应蛋白,抑制 DTC 细胞的生长。近年来研究发现,持续过度激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 可促进多种肿瘤,尤其是 DTC 的发生、发展,而 Nrf2 受 AMPK 调控,二甲双胍是否通

过 AMPK 调控 Nrf2 抑制 DTC 的发生、发展还有待进一步研究<sup>[16-17]</sup>。

## 2.2 二甲双胍可诱导 DTC 细胞凋亡

**2.2.1 促进自噬** 自噬可通过“自噬性细胞死亡”或“II 型程序性细胞死亡”促进肿瘤细胞死亡,但在部分肿瘤中自噬又作为一种保护机制。LC3 II 是自噬的标志物,P62 是一种自噬蛋白,通过 LC3 相互作用域与 LC3 相结合后进入自噬体进行降解。王乐<sup>[18]</sup>用不同浓度二甲双胍及二甲双胍 + 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)共处理 BCPAP 细胞,发现二甲双胍可增加细胞凋亡并呈剂量依赖性,且 LC3 II 的 mRNA 和蛋白表达上调,P62 的 mRNA 和蛋白表达下调,透射电镜下可见细胞内自噬体双层膜结构明显增多;加用 3-MA 后 LC3 II 的 mRNA 和蛋白表达下调、P62 的 mRNA 和蛋白表达上调,细胞内自噬小体明显减少,提示在 DTC 细胞中,二甲双胍通过促进自噬诱导细胞凋亡。但也有研究得出不同结论。齐蕾等<sup>[19]</sup>用不同浓度二甲双胍、二甲双胍 + 3-MA 共处理人甲状腺乳头状癌 TPC-1 细胞,发现二甲双胍 + 3-MA 组细胞凋亡率较二甲双胍组更高,二甲双胍组 LC3 II/LC3 I 比值升高,P62 表达下降。故二甲双胍可能通过促进自噬诱导 DTC 细胞凋亡,但二甲双胍对 DTC 自噬及细胞凋亡的影响还需更多研究证实。

**2.2.2 促进内质网应激** 内质网是蛋白质合成的场所,当未折叠或错误折叠蛋白累积时可诱发内质网应激,过度的应激反应可激活细胞凋亡信号,导致细胞凋亡。齐蕾等<sup>[20]</sup>用不同浓度二甲双胍、二甲双胍 + 4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid, 4-PBA)和二甲双胍 + 毒胡萝卜素共处理 TPC-1 细胞,发现二甲双胍上调内质网应激相关基因以及 caspase-12、CHOP 的 mRNA 和蛋白表达且呈剂量依赖关系,二甲双胍 + 4-PBA 组细胞凋亡水平较二甲双胍组低,二甲双胍 + 毒胡萝卜素组细胞凋亡水平较二甲双胍组高;他们还构建了荷瘤裸鼠模型,分别给予二甲双胍或磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)灌胃 6 周,发现二甲双胍组移植瘤的体积及重量明显低于 PBS 组,肿瘤 Bip 蛋白表达高于 PBS 组。董丽儒等<sup>[21]</sup>用不同浓度二甲双胍、二甲双胍 + eIF2 $\alpha$  去磷酸化抑制剂(salubrinal)共处理 BCPAP 细胞,发现二甲双胍可抑制细胞活性,并上调 GRP78、凋亡蛋白表达,二甲双胍 + salubrinal 组的 GRP78、凋亡蛋白表达

下调。上述研究提示二甲双胍可能通过促进 DTC 细胞内质网应激,诱导细胞凋亡。

### 2.3 二甲双胍可抑制 DTC 肿瘤侵袭性

2.3.1 抑制 STAT3/ERK 信号通路 信号转导和转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是细胞信号转导途径之一,生理状态下,STAT3 蛋白的激活短暂而迅速,一旦其过度表达或持续激活,则可通过上调基质金属蛋白酶、抑制缺氧诱导因子促进肿瘤转移。Park 等<sup>[22]</sup> 以  $\text{Thrb}^{\text{pv/pv}} \text{Pten}^{+/-}$  小鼠 (自发性侵袭性甲状腺滤泡状癌小鼠) 为研究对象,分为低脂、低脂 + 二甲双胍、高脂、高脂 + 二甲双胍 4 组,观察 15 周,发现与低脂组相比,高脂组小鼠生存期更短,体重增加,甲状腺增大,而高脂 + 二甲双胍组小鼠的生存率、体重及甲状腺质量与低脂组相似;取甲状腺组织进行 HE 染色,可见高脂组出现血管浸润、细胞间变,STAT3、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)、波形蛋白、纤连蛋白、整合素蛋白表达均上调,高脂 + 二甲双胍组未见上述改变,提示二甲双胍可能通过抑制 STAT3/ERK 通路、纤连蛋白/整合素通路进而抑制  $\text{Thrb}^{\text{pv/pv}} \text{Pten}^{+/-}$  小鼠甲状腺肿瘤的侵袭性生长。他们还观察到二甲双胍可促进  $\text{Thrb}^{\text{pv/pv}} \text{Pten}^{+/-}$  小鼠甲状腺组织促凋亡因子表达,抑制调节上皮-间质转化的信号通路蛋白表达,从而抑制 DTC 细胞侵袭和转移<sup>[23]</sup>。上述研究提示,二甲双胍可能通过抑制 STAT3/ERK、上皮-间质转化通路等抑制 DTC 小鼠的肿瘤侵袭性生长。

2.3.2 抑制 DTC 细胞炎性反应 白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8/CXCL8) 是与甲状腺癌进展相关的核转录因子- $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 通路的下游调节因子,它受肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 诱导产生。研究发现,多种甲状腺癌细胞可分泌 CXCL8。Rotondi 等<sup>[24-25]</sup> 体外实验发现,CXCL8 干预 BCPAP 细胞后侵袭细胞数量增多,迁移距离增加,加入干扰素 (IFN)- $\gamma$  后可抑制上述改变,进一步用 TNF- $\alpha$  或二甲双胍处理人甲状腺乳头状癌原代细胞,发现二甲双胍可抑制 TNF- $\alpha$  诱导的肿瘤细胞 CXCL8 表达 ( $F=21.691$ ,  $P<0.0001$ )。上述研究提示,二甲双胍可能通过抑制 DTC 细胞的 CXCL8 表达,从而抑制 DTC 细胞的侵袭、转移。

### 2.4 二甲双胍可负向调节 DTC 细胞能量供应 癌

细胞能量代谢主要依赖于糖酵解和氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 途径,线粒体甘油磷酸脱氢酶 (mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase, MGPDH) 是连接糖酵解和 OXPHOS 的关键酶。Shen 等<sup>[26]</sup> 研究发现,二甲双胍处理后 BCPAP 和 KTC1 细胞活性、<sup>(18)</sup>F-FDG 摄取下降,己糖激酶 2 和葡萄糖转运蛋白 1 表达下调;他们进一步构建了荷瘤裸鼠模型,发现服用二甲双胍组荷瘤裸鼠移植瘤 <sup>(18)</sup>F-FDG 摄取值降低,瘤组织中己糖激酶 2 和葡萄糖转运蛋白 1 表达下调。Thakur 等<sup>[27]</sup> 通过加入二甲双胍、二甲双胍联合或不联合沉默或过表达 MGPDH 等方式处理人甲状腺滤泡状癌 FTC133 细胞和 BCPAP 细胞,发现二甲双胍组与沉默 MGPDH 组的 MGPDH 基因的 mRNA 和蛋白表达受抑制,伴细胞活性、OXPHOS 下降,二甲双胍 + 沉默 MGPDH 干预后细胞活性、OXPHOS 进一步下降;过表达 MGPDH 后细胞活性、OXPHOS 有所恢复;研究者还予以二甲双胍灌胃干预  $\text{Thrb}^{\text{pv/pv}} \text{Pten}^{+/-}$  小鼠,4 周后处死动物取移植瘤组织行免疫组织化学检测,发现与不用二甲双胍组小鼠相比,二甲双胍组 MGPDH 蛋白阳性表达更低 ( $P=0.001$ )。上述研究提示,二甲双胍可能通过抑制葡萄糖向细胞内转运、抑制糖酵解代谢酶及 MGPDH 活性,负向调节 DTC 细胞生长的能量供应,抑制 DTC 细胞活性。

综上所述,二甲双胍可降低糖尿病患者罹患 DTC 的风险、提高糖尿病伴 DTC 及颈部淋巴结转移患者的无病生存率、改善甲状腺癌术后 RAI 治疗引起的白细胞减少等。二甲双胍抗肿瘤机制复杂,涉及多个信号通路,尚需更多基础研究来证实,临床应用于 DTC 患者的非手术治疗能否有效仍需更多前瞻性临床研究来验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, et al. Controversies in the management of low-risk differentiated thyroid cancer [J]. Endocr Rev, 2017, 38 (4): 351-378. DOI: 10.1210/er.2017-00067.
- [2] Thakur S, Daley B, Klubo-Gwiedzinska J. The role of an anti-diabetic drug metformin in the treatment of endocrine tumors [J]. J Mol Endocrinol, 2019, 63 (2): R17-R35. DOI: 10.1530/JME-19-0083.

- [3] Tseng CH. Metformin reduces thyroid cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2014, 9 ( 10 ) : e109852. DOI:10.1371/journal.pone.0109852.
- [4] Cho YY, Kang MJ, Kim SK, et al. Protective effect of metformin against thyroid cancer development; a population-based study in Korea [J]. *Thyroid*, 2018, 28 ( 7 ) : 864-870. DOI:10.1089/thy.2017.0550.
- [5] Becker C, Jick SS, Meier CR, et al. No evidence for a decreased risk of thyroid cancer in association with use of metformin or other antidiabetic drugs; a case-control study [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15 ( 1 ) : 719. DOI:10.1186/s12885-015-1719-6.
- [6] Klubo-Gwiedzinska J, Costello Jr J, Patel A, et al. Treatment with metformin is associated with higher remission rate in diabetic patients with thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 ( 8 ) : 3269-3279. DOI:10.1210/jc.2012-3799.
- [7] Jang EK, Kim WG, Kwon H, et al. Metformin is associated with a favorable outcome in diabetic patients with cervical lymph node metastasis of differentiated thyroid cancer [J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4 ( 3 ) : 181-188. DOI:10.1159/000437365.
- [8] Bikas A, Van Nostrand D, Jensen K, et al. Metformin attenuates <sup>131</sup>I-induced decrease in peripheral blood cells in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26 ( 2 ) : 280-286. DOI:10.1089/thy.2015.0413.
- [9] Anil C, Kut A, Atesagaoglu B, et al. Metformin decreases thyroid volume and nodule size in subjects with insulin resistance; a preliminary study [J]. *Med Princ Pract*, 2016, 25 ( 3 ) : 233-236. DOI:10.1159/000442821.
- [10] Hu X, Liu Y, Wang CM, et al. Metformin affects thyroid function in male rats [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 ( 64 ) : 107589-107595. DOI:10.18632/oncotarget.22536.
- [11] He XW, Wu D, Hu CN, et al. Role of metformin in the treatment of patients with thyroid nodule-s and insulin resistance; a systematic review and meta-analysis [J]. *Thyroid*, 2019, 29 ( 3 ) : 359-367. DOI:10.1089/thy.2017.0707.
- [12] Wang R, Cheng YJ, Su DW, et al. Cpt1c regulated by AMPK promotes papillary thyroid carcinomas cells survival under metabolic stress conditions [J]. *J Cancer*, 2017, 8 ( 18 ) : 3675-3681. DOI:10.7150/jca.21148.
- [13] Klubo-Gwiedzinska J, Jensen K, Costello J, et al. metformin inhibits growth and decreases resistance to anoikis in medullary thyroid cancer cells [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19 ( 3 ) : 447-456. DOI:10.1530/ERC-12-0046.
- [14] Cho SW, Yi KH, Han SK, et al. Therapeutic potential of metformin in papillary thyroid cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 393 ( 1-2 ) : 24-29. DOI:10.1016/j.mce.2014.05.021.
- [15] 孟祥慧,徐书杭,陈国芳,等. 二甲双胍在甲状腺癌防治中的作用 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2018, 38 ( 4 ) : 237-241. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.04.005.
- [16] 朱梓依,叶丽姿,李静,等. 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/核转录因子 E2 相关因子 2 信号通路对高糖状态下人甲状腺乳头状癌 K1 细胞增殖的作用及机制 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12 ( 2 ) : 102-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2020.02.009.
- [17] Joo MS, Kim WD, Lee KY, et al. AMPK facilitates nuclear accumulation of Nrf2 by phosphorylating at serine 550 [J]. *Mol Cell Biol*, 2016, 36 ( 14 ) : 1931-1942. DOI:10.1128/MCB.00118-16.
- [18] 王乐. mTOR抑制剂对甲状腺癌BCPAP细胞增殖的影响及其机制研究 [D]. 大连:大连医科大学, 2017:1-45. DOI:CNKI:CDMD.2.1017.131950.
- [19] 齐蕾,叶健文,薛文华,等. 阿司匹林协同二甲双胍诱导甲状腺癌TPC-1细胞凋亡的作用机制 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41 ( 4 ) : 276-281. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.04.006.
- [20] 齐蕾,叶健文,唐红卫,等. 二甲双胍诱导内质网应激对甲状腺癌 TPC-1 细胞凋亡的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34 ( 3 ) : 233-238. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.03.009.
- [21] 董丽儒,李敏,李双,等. 二甲双胍诱导甲状腺乳头状癌 BCPAP 细胞的凋亡 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31 ( 12 ) : 937-940. DOI:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.12.010.
- [22] Park J, Kim WG, Zhao L, et al. Metformin blocks progression of obesity-activated thyroid cancer in a mouse model [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 ( 23 ) : 34832-34844. DOI:10.18632/oncotarget.8989.
- [23] Park S, Willingham MC, Qi J, et al. Metformin and JQ1 synergistically inhibit obesity-activated thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25 ( 10 ) : 865-877. DOI:10.1530/ERC-18-0071.
- [24] Rotondi M, Coperchini F, Pignatti P, et al. Metformin reverts the secretion of CXCL8 induced by TNF-alpha in primary cultures of human thyroid cells; an additional indirect anti-tumor effect of the drug [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 ( 3 ) : E427-E432. DOI:10.1210/jc.2014-3045.
- [25] Rotondi M, Coperchini F, Awad O, et al. Effect of interferon-gamma on the basal and the TNF alpha-stimulated secretion of CXCL8 in thyroid cancer cell lines bearing either the *RET/PTC* rearrangement or the *BRAF* V600E mutation [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:8512417. DOI:10.1155/2016/8512417.
- [26] Shen CT, Wei WJ, Qiu ZL, et al. Metformin reduces glycometabolism of papillary thyroid carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Mol Endocrinol*, 2017, 58 ( 1 ) : 15-23. DOI:10.1530/JME-16-0134.
- [27] Thakur S, Daley B, Gaskins K, et al. Metformin targets mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase to control rate of oxidative phosphorylation and growth of thyroid cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 ( 16 ) : 4030-4043. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3167.

(收稿日期:2020-05-14)

(本文编辑:乔玲)