

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.032>

## 二甲双胍治疗原发性肝癌的研究进展

孔顺, 杨志叶, 强云沐 综述 刘彪, 孙娟君 审校

(芜湖市第二人民医院药剂科, 安徽 芜湖 241000)

**[摘要]** 原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是一种常见的恶性肿瘤, 其危害性较大。针对PHC的药物研发, 对于肝癌的防治具有重要意义。近年来研究发现, 糖尿病患者使用二甲双胍后, 其PHC发病率下降。因此, 二甲双胍对于PHC具有一定的治疗作用。

**[关键词]** 原发性肝癌; 二甲双胍; 治疗; 分子机制

## Advances in the treatment of primary hepatocellular carcinoma treatment with metformin

KONG Shun, YANG Zhiye, QIANG Yunmu, LIU Biao, SUN Juanjun

(Department of Pharmacy, Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu Anhui 241000, China)

**Abstract** Primary hepatocellular carcinoma (PHC) is a common malignant tumor with greater harmfulness. The research and development of drugs against PHC is of great significance for the prevention and treatment of PHC. Studies in recent years have found that the incidence of PHC in diabetic patients treated with metformin was decreased. Therefore, metformin has certain therapeutic and preventive effects on PHC.

**Keywords** primary hepatocellular carcinoma; metformin; treatment; molecular mechanism

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是起源于上皮或间叶组织的肝恶性肿瘤, 其病死率在消化系统恶性肿瘤中仅次于胃癌和食道癌, 是我国比较常见和危害性较大的恶性肿瘤之一。PHC的主要诱因包括慢性肝病(如病毒性肝炎、肝硬化等)以及化学致癌物质(如黄曲霉素、酒精)等。PHC可以通过手术切除、化疗药物和肝移植进行治疗, 但极易发生转移, 故PHC手术切除的患者, 往往在2年内复发。而目前的化学治疗(以下简称化疗)药物也并不能有效控制PHC的进展, 耐药性也很普遍。因此, 迫切需要新的药物

来抑制PHC。

二甲双胍(metformin)是在临床广泛使用的口服降糖药物, 其疗效和安全性均已得到充分证实, 且价格便宜, 极具经济性。近来, 基于老药新用的思路, 二甲双胍对肿瘤的治疗作用得到了持续关注, 众多研究<sup>[1-4]</sup>表明二甲双胍也具有治疗肿瘤(如肺癌、乳腺癌、结肠癌、和前列腺癌等)的作用。2013年, 2项Meta分析<sup>[5-6]</sup>均表明二甲双胍可降低糖尿病患者PHC的发病风险, 由此提示二甲双胍可能也具有治疗PHC的作用。

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-24

通信作者 (Corresponding author): 孔顺, Email: cqxiang8@163.com

## 1 二甲双胍降低 PHC 风险——Meta 分析与队列研究

多项Meta分析<sup>[5-9]</sup>对二甲双胍是否降低糖尿病患者PHC风险进行了探讨, 结果表明二甲双胍可降低糖尿病患者罹患PHC的风险, 提示二甲双胍可能对PHC有治疗作用。Zhang等<sup>[5]</sup>主导的Meta分析共纳入7个研究(3项队列研究和4项病例对照研究), 结果表明二甲双胍可使糖尿病患者罹患PHC风险降低约76%(95%CI 0.13~0.46)。而Singh等<sup>[6]</sup>进行的Meta分析纳入了8个研究, 发现二甲双胍可使糖尿病患者PHC风险减少50%(95%CI 0.34~0.73)。这2项Meta分析虽然都确认了二甲双胍可降低PHC风险, 但其预估的PHC风险降低幅度却有明显差异, 可能因为两者纳入文献标准有差异。Lee等<sup>[7]</sup>的一项队列研究显示二甲双胍仅使PHC发病风险有6%的轻微降低(95%CI 0.02~0.16)。此后, Zhou等<sup>[8]</sup>在2016年完成了另一项Meta分析(共纳入13项研究), 最终分析显示二甲双胍可使糖尿病患者患PHC风险降低约49%(95%CI 0.25~0.97)。最新的一项Meta分析由Ma等<sup>[9]</sup>在2017年完成, 共纳入包括19项研究, 最终表明二甲双胍可使PHC风险降低约52%(95%CI 0.40~0.68), 其分析所得结果与Zhou等<sup>[8]</sup>非常相似。

尽管所有Meta分析提示二甲双胍显著降低了PHC的风险, 但在基于临床数据的队列研究中却并未取得一致性结论。例如, Hagberg等<sup>[10]</sup>完成的一项基于临床数据的队列研究并不支持二甲双胍降低PHC风险的结论。Singh等<sup>[6]</sup>分析了相关原因后指出: 队列研究结果间存在较大差异是因为研究队列的设置不同、以及其他糖尿病药物也存在抗PHC作用。因此, 对二甲双胍降低PHC风险探讨需要更深入的研究予以确认, 并充分考虑到其他干扰因素的影响。基于此, Tseng等<sup>[11]</sup>在分析二甲双胍是否可降低2型糖尿病患者PHC的风险时, 充分考虑了各种干扰因素的影响, 尤其分析了阿司匹林与他汀类药物在其中的潜在作用, 最终发现: 二甲双胍可使糖尿病患者PHC风险降低76%(95%CI 0.165~0.91), 且二甲双胍与阿司匹林及他汀类药物还具有协同作用。综上, 众多Meta分析及多队列研究均支持二甲双胍降低PHC风险的积极作用, 并进一步提示了二甲双胍对PHC的直接治疗作用。

## 2 二甲双胍对 PHC 的治疗作用——动物实验

目前并无二甲双胍直接治疗PHC的临床试验报道, 二甲双胍对PHC的直接治疗作用的研究均在动物体内进行。2014年, Miyoshi等<sup>[12]</sup>和Cheng等<sup>[13]</sup>分别建立裸鼠皮下PHC细胞异位移植瘤模型, 其中Miyoshi等<sup>[12]</sup>在裸鼠皮下接种PHC细胞株Huh7(接种细胞数量为 $5 \times 10^6$ ), 而Cheng等<sup>[13]</sup>接种的为PHC/PRF/5细胞(接种细胞数量为 $2 \times 10^6$ ), 2项研究均显示: 二甲双胍可以明显抑制PHC细胞在裸鼠皮下的生长和增殖, 使肿瘤体积和重量减小。但是这2项研究均存在局限性, 首先PHC并非原位移植或诱发, 其次裸鼠本身并不具有完整的免疫力。而Bhalla等<sup>[14]</sup>利用二乙基亚硝酸胺, 在具有完整免疫力的C57BL/6J小鼠中建立了肝原位诱导PHC的模型, 结果发现: 服用二甲双胍的小鼠, 其PHC的发病率较对照组降低约57%; 更为重要的是服用二甲双胍后仍然患PHC的小鼠, 其瘤体大小比对照组平均小37%。You等<sup>[15]</sup>和Yang等<sup>[16]</sup>则利用裸鼠建立PHC肝原位移植瘤模型, 研究二甲双胍对肿瘤靶向药物索拉非尼(Sorafenib)及瑞戈非尼(Regorafenib)的增效(增敏)作用, 结果显示: 二甲双胍联合索拉非尼、二甲双胍联合瑞戈非尼均可协同减少PHC切除手术后的复发, 并进一步降低肺部转移概率。以上研究表明二甲双胍在小鼠体内具有直接抑制PHC的作用, 对临床抗肿瘤药物也具有增效及增敏作用。

Afzal等<sup>[17]</sup>则利用二乙基亚硝酸胺在大鼠中诱发原位PHC, 结果显示: 较低剂量(125 mg/kg)的二甲双胍即可抑制二乙基亚硝酸胺诱发的PHC, 使PHC瘤体减小。Jo等<sup>[18]</sup>采用二乙基亚硝酸胺诱导的大鼠肝癌模型, 通过对肿瘤发病率, 瘤体大小、组织病理学特征, 包括细胞增殖、肝祖细胞含量和肝癌特异性分子标志物的表达, 研究二甲双胍对PHC发展及复发的影响, 结果发现: 二甲双胍可抑制PHC的发生和发展, 同时二甲双胍在体内极可能通过AMPK信号通路抑制PHC的发生。DePeralta等<sup>[19]</sup>建立肝硬化的大鼠模型, 发现在慢性炎症和肝纤维化状态下, 二甲双胍可延缓肝硬化进程、改善肝炎炎症状态, 使肝硬化大鼠PHC发生率降低44%。这些结果均提示二甲双胍对大鼠早期肝癌有较好的治疗作用。

### 3 二甲双胍对PHC的治疗作用——机制研究

目前对二甲双胍治疗PHC的分子机制的解析主要以细胞实验为主(结合部分动物实验),其治疗机制主要涉及抑制PHC肿瘤干细胞的增殖活化、激活AMPK信号途径、激活抑癌基因并抑制原癌基因、促进PHC细胞凋亡以及在表观遗传方面的影响等。

#### 3.1 抑制PHC肿瘤干细胞的增殖和活化

二甲双胍治疗PHC的机制之一可能是抑制肿瘤干细胞异常活化和增殖。Saito等<sup>[20]</sup>的大鼠的体内研究表明:二甲双胍可减少大鼠体内EpCAM(+ )的PHC肿瘤干细胞数量,并减弱其自我更新能力,从而抑制肿瘤生长和复发。DePeralta等<sup>[19]</sup>进行的二甲双胍抗PHC的大鼠实验,不仅证实了二甲双胍对PHC的直接抑制作用,更为重要的是,该研究首次发现二甲双胍可抑制肝干细胞异常活化为肿瘤干细胞,从而抑制PHC的发生。Feng等<sup>[21]</sup>在PHC细胞株HepG2中富集了肿瘤干细胞样的细胞球体,这些细胞球体对临床抗肿瘤药物索拉非尼的抗性明显增强,而低剂量的二甲双胍即可逆转肿瘤干细胞样的细胞球体的上皮-间充质转化过程,减少球体的直径和数量,增加其对索拉非尼的敏感性。这些结果提示二甲双胍可抑制PHC肿瘤干细胞的增殖和活化。

#### 3.2 激活AMPK信号途径

AMPK在PHC患者中活性异常减低,与PHC侵袭性及预后不良相关。二甲双胍可激活AMPK信号途径,并进一步影响其下游的各种信号途径,从而发挥抑制PHC的作用。国内研究团队<sup>[22]</sup>证实:二甲双胍可以激活AMPK信号途径,AMPK激活后,可以进一步抑制下游的肿瘤相关NF- $\kappa$ B信号,从而抑制PHC细胞在体外和动物体内的生长,同时还能进一步增强顺铂对PHC细胞生长的抑制作用。Zhang等<sup>[23]</sup>则证明:二甲双胍激活AMPK后,可进一步通过上调PTEN表达来抑制AKT信号途径,从而抑制PHC细胞HepG2和SMC7721的增殖和侵袭。二甲双胍亦可激活AMPK信号,进而抑制MTOR和AKT信号,最终而发挥对 $\gamma$ 射线及质子重离子(碳离子)放疗的增敏作用<sup>[24]</sup>。以上研究表明二甲双胍可通过活化AMPK信号途径抑制PHC细胞的增殖、侵袭和凋亡。

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)被认

为是PHC肿瘤微环境的关键贡献者,并可促进PHC的发展。Qu等<sup>[25]</sup>探讨了二甲双胍对肝星状细胞与PHC细胞相互作用从而诱导肿瘤血管生成的影响,研究结果表明:PHC细胞与肝星状细胞共培养后可诱导VEGF分泌,刺激人脐静脉内皮细胞血管形成,而25  $\mu$ mol/L的二甲双胍可以通过活化AMPK通路靶向肝星状细胞,从而抑制肿瘤血管生成。

#### 3.3 激活抑癌基因,抑制原癌基因

二甲双胍可促进P53的表达和活化,从而发挥对PHC的抑制作用。Sun等<sup>[22]</sup>研究证实:在PHC细胞株HepG2细胞中,二甲双胍增加P53蛋白的表达,并抑制细胞的增殖。二甲双胍在体内外均抑制PHC细胞的生长、转移和血管生成,这些抑制效应可能与二甲双胍P53的蛋白表达增加有关<sup>[26]</sup>。除上调P53的表达外,二甲双胍也可影响P53的活性,Yi等<sup>[27]</sup>研究表明:低浓度二甲双胍(1 mmol/L)可促进P53蛋白在382位赖氨酸(Lys382)的乙酰化,从而上调P53活性,并促进PHC细胞HepG2的衰老。Tsai等<sup>[28]</sup>在PHC细胞Huh7中研究发现:在二甲双胍作用下,由Src激酶介导的抑癌基因CCAAT增强子结合蛋白Delta(CEBPD)的降解减少,蛋白水平增加,CEBPD继而诱导自噬,并最终促进Huh7细胞凋亡。

在人PHC中,NANOG高表达与肿瘤转移和低生存率有关,而其下调则导致集落形成率降低和化疗敏感性增加,因此NANOG被认为是与PHC相关的癌基因<sup>[29]</sup>。而Shen等<sup>[30]</sup>研究表明:在HepG2细胞株,二甲双胍可下调NANOG的表达,抑制细胞活力,从而增强PHC细胞对5-氟尿嘧啶(5-FU)的化学敏感性。

#### 3.4 促进PHC细胞凋亡

促进肿瘤细胞凋亡是许多药物抗肿瘤的重要机制,二甲双胍对PHC细胞凋亡也具有明显的促进作用。Zhou等<sup>[31]</sup>研究发现:二甲双胍可通过上调miR-378靶向降低CDK1的表达,进而促进PHC细胞株HepG2和Hep3B的凋亡。Rogalska等<sup>[32]</sup>则发现二甲双胍诱导促凋亡分子caspase-3, PARP-1和H2AX的表达,并最终促进PHC细胞HepG2和SKOV-3的凋亡。Tsai等<sup>[28]</sup>证实二甲双胍可通过影响细胞自噬而促进PHC细胞凋亡:在二甲双胍作用下,抑癌基因CEBPD的降解减少,继而诱导自噬,并最终促进Huh7细胞凋亡。而Xiong等<sup>[33]</sup>的研究则表明:用10 mmol/L的二甲双胍处理HepG2

细胞后, 细胞色素从线粒体内释放到细胞质内, 导致线粒体细胞色素减少, 细胞质内细胞色素增多, 从而启动线粒体(内源性)凋亡途径, 提示二甲双胍可能主要通过活化线粒体(内源性)凋亡途径来促进PHC细胞凋亡。

### 3.5 二甲双胍抑制PHC的表观遗传机制(LncRNA与microRNA)

PHC常伴随表观遗传如DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA(non-coding RNA)等方面的异常, 而二甲双胍可通过调控长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)和microRNA(miRNA)来抑制PHC。HULC是在PHC细胞中高表达的一种长链非编码RNA, 并在PHC中发挥促增殖作用<sup>[34]</sup>。而二甲双胍可降低HULC在PHC细胞HepG2, SNU-449和SK-Hep-1中的表达, 并抑制细胞增殖<sup>[35]</sup>, 由此表明二甲双胍可靶向抑制HULC, 从而发挥抑制PHC的作用。二甲双胍也可通过miRNA发挥抑制PHC作用。Zhou等<sup>[31]</sup>研究发现: 二甲双胍可上调HepG2和Hep3B细胞中miR-378水平, 随后miR-378通过直接靶向CDK1的3'非编码区, 下调CDK1的mRNA和蛋白水平, 从而诱导G<sub>2</sub>/M细胞周期阻滞, 最终抑制PHC细胞增殖和肿瘤生长。Sun等<sup>[22]</sup>发现: 二甲双胍可显著诱导miR-23a表达上调, 抑制miR-23a可以减弱二甲双胍对HepG2细胞凋亡的促进作用, 表明二甲双胍对PHC细胞的促凋亡作用与上调miR-23a表达有关。

## 4 结语

多项队列研究和Meta分析发现, 在常规使用二甲双胍进行治疗的糖尿病患者中, PHC的发病风险呈现出明显的降低, 提示二甲双胍可能具有治疗PHC的作用。而在小鼠和大鼠PHC动物模型中, 均已证实二甲双胍可抑制PHC在裸鼠皮下成瘤, 也可抑制由二乙基亚硝胺诱导的肝原位PHC肿瘤形成及转移。在机制解析方面, 二甲双胍治疗PHC主要与抑制PHC肿瘤干细胞增殖活化、活化AMPK信号、激活抑癌基因、抑制原癌基因、促进肿瘤细胞凋亡有关, 同时表观遗传因素(LncRNA和miRNA)也与二甲双胍治疗PHC有密切关系。二甲双胍在临床的安全性已经得到广泛证实, 且价格低廉, 未来仍需对其治疗PHC作用进行深入研究(包括临床试验), 为PHC的治疗提供新的思路。

## 参考文献

1. Davies G, Lobanova L, Dawicki W, et al. Metformin inhibits the development, and promotes the resensitization, of treatment-resistant breast cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0187191.
2. Jin DH, Kim Y, Lee BB, et al. Metformin induces cell cycle arrest at the G1 phase through E2F8 suppression in lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101509-101519.
3. Henderson D, Frieson D, Zuber J, et al. Metformin has positive therapeutic effects in colon cancer and lung cancer[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(3): 246-251.
4. Whitburn J, Edwards CM, Sooriakumaran P. Metformin and prostate cancer: a new role for an old drug[J]. *Curr Urol Rep*, 2017, 18(6): 46.
5. Zhang H, Gao C, Fang L, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(1): 78-87.
6. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(6): 881-891.
7. Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 20.
8. Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, et al. Systematic review with network meta-analysis: antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33743.
9. Ma S, Zheng Y, Xiao Y, et al. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e6888.
10. Hagberg KW, McGlynn KA, Sahasrabudhe VV, et al. Anti-diabetic medications and risk of primary liver cancer in persons with type II diabetes[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(9): 1710-1717.
11. Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes[J]. *Liver Int*, 2018, 38(11): 2018-2027.
12. Miyoshi H, Kato K, Iwama H, et al. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(1): 322-332.
13. Cheng J, Huang T, Li Y, et al. AMP-activated protein kinase suppresses the in vitro and in vivo proliferation of hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93256.
14. Bhalla K, Hwang BJ, Dewi RE, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(4): 544-552.
15. You A, Cao M, Guo Z, et al. Metformin sensitizes sorafenib to inhibit postoperative recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma in

- orthotopic mouse models[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 20.
16. Yang Q, Guo X, Yang L. Metformin enhances the effect of regorafenib and inhibits recurrence and metastasis of hepatic carcinoma after liver resection via regulating expression of hypoxia inducible factors 2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) and 30 kDa HIV tat-interacting protein (TIP30)[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2225-2234.
  17. Afzal M, Kazmi I, Gupta G, et al. Preventive effect of Metformin against N-nitrosodiethylamine-initiated hepatocellular carcinoma in rats[J]. *Saudi Pharm J*, 2012, 20(4): 365-370.
  18. Jo W, Yu ES, Chang M, et al. Metformin inhibits early stage diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 146-152.
  19. DePeralta DK, Wei L, Ghoshal S, et al. Metformin prevents hepatocellular carcinoma development by suppressing hepatic progenitor cell activation in a rat model of cirrhosis[J]. *Cancer*, 2016, 122(8): 1216-1227.
  20. Saito T, Chiba T, Yuki K, et al. Metformin, a diabetes drug, eliminates tumor-initiating hepatocellular carcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70010.
  21. Feng Y, Guo X, Huang X, et al. Metformin reverses stem cell like HepG2 sphere formation and resistance to sorafenib by attenuating epithelial mesenchymal transformation[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3866-3872.
  22. Sun Y, Tao C, Huang X, et al. Metformin induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells by activating an AMPK/p53/miR-23a/FOXA1 pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2845-2853.
  23. Zhang Q, Kong J, Dong S, et al. Metformin exhibits the anti-proliferation and anti-invasion effects in hepatocellular carcinoma cells after insufficient radiofrequency ablation[J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 48.
  24. Kim EH, Kim MS, Furusawa Y, et al. Metformin enhances the radiosensitivity of human liver cancer cells to  $\gamma$ -rays and carbon ion beams[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 80568-80578.
  25. Qu H, Yang X. Metformin inhibits angiogenesis induced by interaction of hepatocellular carcinoma with hepatic stellate cells[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 931-936.
  26. Zhang HH, Zhang Y, Cheng YN, et al. Metformin in combination with curcumin inhibits the growth, metastasis, and angiogenesis of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(1): 44-56.
  27. Yi G, He Z, Zhou X, et al. Low concentration of metformin induces a p53-dependent senescence in hepatoma cells via activation of the AMPK pathway[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(5): 1503-1510.
  28. Tsai HH, Lai HY, Chen YC, et al. Metformin promotes apoptosis in hepatocellular carcinoma through the CEBPD-induced autophagy pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13832-13845.
  29. Yin X, Zhang BH, Zheng SS J. et al. Coexpression of gene Oct4 and Nanog initiates stem cell characteristics in hepatocellular carcinoma and promotes epithelial-mesenchymal transition through activation of Stat3/Snail signaling[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 23.
  30. Shen C, Ka SO, Kim SJ, et al. Metformin and AICAR regulate NANOG expression via the JNK pathway in HepG2 cells independently of AMPK[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 11199-11208.
  31. Zhou J, Han S, Qian W, et al. Metformin induces miR-378 to downregulate the CDK1, leading to suppression of cell proliferation in hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 4451-4459.
  32. Rogalska A, Bukowska B, Marczak A. Metformin and epothilone A treatment up regulate pro-apoptotic PARP-1, Casp-3 and H2AX genes and decrease of AKT kinase level to control cell death of human hepatocellular carcinoma and ovary adenocarcinoma cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2018, 47: 48-62.
  33. Xiong Y, Lu QJ, Zhao J, et al. Metformin inhibits growth of hepatocellular carcinoma cells by inducing apoptosis via mitochondrion-mediated pathway[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(7): 3275-3279.
  34. Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 330-342.
  35. Gandhi SU, Imanirad P, Jin UH, et al. Specificity protein (Sp) transcription factors and metformin regulate expression of the long non-coding RNA HULC[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 26359-26372.

**本文引用:** 孔顺, 杨志叶, 强云沐, 刘彪, 孙娟君. 二甲双胍治疗原发性肝癌的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(3): 652-656. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.032

**Cite this article as:** KONG Shun, YANG Zhiye, QIANG Yunmu, LIU Biao, SUN Juanjun. Advances in the treatment of primary hepatocellular carcinoma treatment with metformin[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(3): 652-656. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.032