

- binding lectin and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 2345-2350.
- [3] Siezenga MA, Shaw PK, Daha MR, et al. Low mannose-binding lectin (MBL) genotype is associated with future cardiovascular events in type 2 diabetic South Asians. A prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10:60.
- [4] Vengen IT, Madsen HO, Garred P, et al. Mannose-binding lectin deficiency is associated with myocardial infarction: the HUNT2 study in Norway. *PLoS One*, 2012;7:e42113.
- [5] 秦映芬, 方桂兴, 罗佐杰, 等. 甘露糖结合凝集素与 2 型糖尿病大血管病变的关系. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25:519-521.
- [6] Strack C, Baessler A, Wagner F, et al. Mannose-binding lectin in obesity with different degrees of metabolic syndrome abnormalities: association with atherogenic and metabolic traits. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19:539-551.
- [7] Fernández-Real JM, Straczkowski M, Vendrell J, et al. Protection from inflammatory disease in insulin resistance: the role of mannose-binding lectin. *Diabetologia*, 2006, 49:2402-2411.
- [8] Gilardini L, Pasqualinotto L, Matteo SD, et al. Factors associated with early atherosclerosis and arterial calcifications in young subjects with a benign phenotype of obesity. *Obesity*, 2011, 19:1684-1689.

(收稿日期:2012-05-03)

(本文编辑:陈文辉)

● 临床研究 ●

二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清癌胚抗原水平的影响

张丹丹 刘芳 唐峻岭 郑泰山 陆惠娟 谢君 卢逢娣 包玉倩 贾伟平

【摘要】 将 493 例 2 型糖尿病患者按照是否服用二甲双胍分为双胍组和非双胍组,比较 2 组患者血清癌胚抗原(CEA)水平和生化特征,采用 *Pearson* 或 *Spearman* 相关分析和多元逐步回归分析影响 CEA 水平的因素。结果显示双胍组血清 CEA 水平明显低于非双胍组[(2.57 ± 1.47 对 3.09 ± 1.79) mmol/L, $P < 0.01$];女性血清 CEA 水平明显低于男性[(2.48 ± 1.41 对 3.12 ± 1.78) mmol/L, $P < 0.01$],绝经后高于绝经前($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示 CEA 与 HbA_{1c}、糖化血清白蛋白、应用二甲双胍、性别和睾酮呈显著相关($P < 0.01$)。多元逐步回归分析显示 HbA_{1c}($P < 0.01$)、二甲双胍($P = 0.019$)、性别($P < 0.01$)和睾酮($P < 0.01$)是 CEA 的独立影响因素。提示 2 型糖尿病患者血清 CEA 水平存在性别差异,二甲双胍可降低 2 型糖尿病患者,尤其是女性患者的血清 CEA 水平。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 二甲双胍; 癌胚抗原; 性别

Effect of metformin on serum carcino embryonic antigen levels in type 2 diabetic patients ZHANG Dandan, LIU Fang, TANG Jun-ling, ZHENG Tai-shan, LU Hui-juan, XIE Jun, LU Feng-di, BAO Yu-qian, JIA Weiping. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Clinical Center of Diabetes, Shanghai Institute for Diabetes, Shanghai Key Laboratory of Diabetes, Shanghai 200233, China

Corresponding author: LIU Fang, Email: liufangstar@163.com

【Summary】 Serum carcino embryonic antigen (CEA) levels were measured and compared in 493 patients with type 2 diabetes including one group receiving, and another group without metformin treatment. Associations between CEA and other variables were assessed with Spearman or Pearson correlation analysis and multiple stepwise regression analysis. The results showed that CEA level in metformin group was significantly lower than that in non-metformin group[(2.57 ± 1.47 vs 3.09 ± 1.79) mmol/L, $P < 0.01$]; CEA level in females was significantly lower than that of males[(2.48 ± 1.41 vs 3.12 ± 1.78) mmol/L, $P < 0.01$]; CEA level in postmenopausal women was significantly higher than that in premenopausal women($P < 0.05$). The correlation analysis showed that serum CEA levels were significantly associated with HbA_{1c}, glycated albumin, metformin, gender, and testosterone ($P < 0.01$). Multiple stepwise regression analysis further revealed that HbA_{1c}($P < 0.01$), metformin administration ($P = 0.019$), gender($P < 0.01$), and T levels ($P < 0.01$) were independent influencing factors of CEA concentrations. These results suggest that there is gender difference in serum CEA levels in type 2 diabetic patients. Metformin may

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.07.015

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070650)

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,上海市糖尿病临床医学中心,上海市糖尿病研究所,上海市糖尿病重点实验室

通信作者:刘芳,Email:liufangstar@163.com

reduce serum CEA levels in type 2 diabetic patients, especially in the female patients.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Metformin; Carcinoembryonic Antigen; Gender

(Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29; 594-597)

二甲双胍是临床上最常用的降糖药物之一,不仅能有效降低血糖、改善胰岛素抵抗和代谢综合征,还具有一定的抗肿瘤作用,长期服用能降低非肿瘤患者发生肿瘤的风险和降低肿瘤患者的死亡率。而大量的临床研究也表明,糖尿病患者发生恶性肿瘤的概率会明显增高,并且以消化道肿瘤最常见,如胰腺癌、肝癌、结直肠癌等^[1]。Seow 等^[2]对 63 257 名年龄在 45~74 岁的新加坡华裔居民进行了关于饮食和癌症的前瞻性调查,发现糖尿病与结直肠癌显著相关。美国、日本等国家的学者都进行过对两病关系的大型前瞻性研究,结果都显示了糖尿病可能为大肠癌发病的相关危险因素^[3-5]。血清癌胚抗原(CEA)是一种具有人类胚胎抗原决定簇的酸性糖蛋白,为反映结直肠癌、肝癌等的肿瘤标志物。目前国外研究显示,二甲双胍可降低糖尿病患者乳腺癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌的发生^[6-9],但国内尚无二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清 CEA 水平影响的报道,也不清楚二甲双胍是否可降低国人大肠癌的发病风险。本研究旨在通过比较非双胍组和双胍组 2 型糖尿病患者的血清 CEA 水平及其影响因素,从而探讨二甲双胍对血清 CEA 水平的影响。

一、对象和方法

1. 对象:按照世界卫生组织 1999 年标准和美国糖尿病协会 2010 标准确诊 2 型糖尿病,并排除有明确肿瘤史或新近诊断肿瘤、肝肾功能异常、合并妊娠、非特异性结肠炎的糖尿病患者。按照上述标准纳入病例共 493 例,其中男性 288 例,女性 205 例,平均年龄(54.75±9.99)岁(23~75 岁),平均病程(8.8±6.6)年(14 d~57 年)。并按照是否服用二甲双胍分为:双胍组(二甲双胍 500 mg, tid 口服至少 1 周)225 例(男性 123 例,女性 102 例),其中单用二甲双胍者 40 例,二甲双胍和胰岛素合用者 63 例,二甲双胍和磺脲类(sulfonylureas)合用者 41 例;非双胍组 268 例(男性 165 例,女性 103 例),应用除双胍类外的其他降糖药物,其中单生活方式干预者 24 例,应用胰岛素者 148 例,磺脲类者 9 例,α 葡萄糖苷酶抑制剂类 12 例,格列奈类 10 例。

2. 方法:(1)CEA 测定:采用化学发光微粒子免疫分析法(Architecti2000SR, 法国雅培公司),其正常范围为:0~10 ng/ml,批内 CV<2.7%,批间 CV<3%。(2)其他指标测定:性激

素采用化学发光微粒子免疫分析法(Architecti2000SR, 法国雅培公司)测定,空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)采用氧化酶法(全自动生化分析仪,美国)测定,HbA_{1c}采用高压液相法(Bio-Rad 公司,美国)测定。糖化血清白蛋白(glycated serum albumin, GA)采用酶法(Glamour2000 全自动生化分析仪,日本旭化成公司)测定。肝肾功能采用酶法(7600-120 型全自动生化分析仪,日本日立公司)测定。用铟 99-DTPA 同位素检查测定双侧肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),以左右侧滤过率之和计算总 GFR。

3. 统计学处理:所有定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的数据采用以 10 为底的对数转换后再进行分析。两组间比较采用 *t* 检验。相关分析采用 Pearson 或 Spearman 简单相关,多因素分析采用多元逐步回归分析。所有统计均用 SPSS 18.0 统计软件完成,以 *P*<0.05 为有统计学意义。

二、结果

1. 双胍组和非双胍组糖尿病患者的一般资料:双胍组体重指数(BMI)、肌酐明显高于非双胍组,HbA_{1c}、GA、尿素氮明显低于非双胍组(*P*<0.05),而年龄、性别、糖尿病病程、GFR、FPG、2hPG、总胆固醇差异无统计学意义(*P*>0.05,表 1)。

2. 血清 CEA 水平的性别差异和双胍对其影响:总组中女性患者的血清 CEA 水平明显低于男性[(2.48±1.41 对 3.12±1.78)mmol/L, *P*<0.01],男女亚组间患者的糖尿病病程、年龄差异有统计学意义,而 BMI、HbA_{1c}、GA 等差异无统计学意义(*P*>0.05,表 2)。在双胍组和非双胍组中,女性血清 CEA 水平均明显低于男性,且用药组中男、女亚组血清 CEA 水平皆分别低于非用药组,但女性降低更显著。非双胍组中,按服用不同药物分组并比较其血清 CEA 水平,结果表明各组间血清 CEA 水平差异无统计学意义(*P*=0.425)。

3. 男女亚组性激素水平的差异:男女亚组间睾酮、孕酮、FSH、LH 的差异有统计学意义,而雌二醇差异无统计学意义(表 2)。

4. 不同年龄段血清 CEA 水平的变化:按女性绝经年龄将所有患者分为<45 岁、45~55 岁、>55 岁 3 组,每组男女比例为 53:21、96:68、115:138,比较其血清 CEA 水平,发现绝经后女性血清 CEA 水平明显高于绝经前女性[(2.91±1.71 对 1.65

表 1 双胍组与非双胍组的临床和生化指标($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	男/女	年龄(年)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	尿素氮(mmol/L)	肌酐(μmol/L)	ALT(U/L)
非双胍组	269	165/104	54.0±10.5	8.2±6.5	24.78±3.26	5.50±1.60	63.73±15.59	27.86±18.82
双胍组	227	125/102	55.5±9.3	9.3±6.6	26.47±3.98 ^b	5.16±1.37 ^a	67.80±20.63 ^a	25.63±17.83

组别	例数	AST(U/L)	GFR(ml/min)	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	GA(%)	HbA _{1c} (%)	CEA(μg/L)
非双胍组	269	21.48±12.62	102.14±23.93	8.50±2.97	13.40±4.98	24.64±8.06	9.31±2.33	3.09±1.79
双胍组	227	20.97±9.36	102.76±21.15	8.47±2.67	13.97±4.37	21.99±6.59 ^b	8.62±2.37 ^b	2.57±1.47 ^b

注: BMI: 体重指数; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; GFR: 肾小球滤过率; FPG: 空腹血糖; 2hPG: 餐后 2 h 血糖; GA: 糖化血清白蛋白; CEA: 癌胚抗原; 与非双胍组相比, ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01

表 2 不同性别的 2 型糖尿病患者血清的实验室指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	GA (%)	ALT (U/L)	AST (U/L)
非双胍组										
男	165	53 ± 11	8.0 ± 6.3	25.02 ± 3.01	8.45 ± 2.99	12.96 ± 4.84	9.24 ± 2.34	24.71 ± 7.92	26.61 ± 18.66	21.13 ± 9.29
女	104	56 ± 9	9.6 ± 6.7	24.41 ± 3.59	8.56 ± 2.95	14.09 ± 5.14	9.42 ± 2.32	24.52 ± 8.31	24.13 ± 16.44	20.74 ± 9.52
双胍组										
男	125	55 ± 10	8.6 ± 6.0	26.67 ± 3.65	8.36 ± 2.56	13.73 ± 4.38	8.57 ± 1.96	22.20 ± 6.39	26.82 ± 16.55	20.38 ± 8.89
女	102	56 ± 8	10.1 ± 7.2	26.23 ± 4.35	8.58 ± 2.80	14.26 ± 4.36	8.70 ± 2.78	21.60 ± 6.84	29.12 ± 21.29	22.80 ± 15.96
合计										
男	288	54 ± 11	7.9 ± 6.2	25.73 ± 3.40	8.42 ± 2.81	13.29 ± 4.66	8.94 ± 2.20	23.64 ± 7.37	26.70 ± 17.75	20.81 ± 9.11
女	206	56 ± 9	9.9 ± 7.0	25.31 ± 4.08	8.57 ± 2.87	14.17 ± 4.76	9.05 ± 2.59	23.09 ± 7.73	26.56 ± 19.07	21.74 ± 13.07
组别	例数	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	GFR (ml/min)	睾酮 (nmol/L)	雌二醇 (pmol/L)	孕酮 (nmol/L)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	CEA (μg/L)
非双胍组										
男	165	5.48 ± 1.47	75.12 ± 19.77	104.53 ± 21.41	14.22 ± 6.22	114.00 ± 50.88	1.20 ± 0.79	8.88 ± 6.26	5.68 ± 3.01	3.33 ± 1.83
女	104	5.54 ± 1.79	56.51 ± 16.50 ^b	98.48 ± 27.03	1.39 ± 0.68 ^b	152.46 ± 295.3	3.49 ± 7.37 ^b	43.40 ± 25.58 ^b	22.24 ± 13.59 ^b	2.71 ± 1.65 ^a
双胍组										
男	125	5.24 ± 1.38	72.78 ± 12.58	104.58 ± 20.69	12.77 ± 4.92	107.94 ± 48.60	1.17 ± 0.70	9.15 ± 6.28	5.86 ± 4.27	2.84 ± 1.68
女	102	5.08 ± 1.36	52.90 ± 11.40 ^b	100.67 ± 21.58	1.66 ± 2.18 ^b	109.04 ± 114.00	3.64 ± 7.63 ^b	37.87 ± 22.84 ^b	17.64 ± 11.58 ^b	2.24 ± 1.08 ^b
合计										
男	288	5.37 ± 1.43	74.10 ± 17.03	104.55 ± 21.07	13.59 ± 5.73	111.35 ± 49.92	1.18 ± 0.75	9.00 ± 6.26	5.76 ± 3.60	3.12 ± 1.78
女	206	5.31 ± 1.60	54.72 ± 14.27 ^b	99.54 ± 24.51 ^a	1.52 ± 1.63 ^b	129.50 ± 217.60	3.57 ± 7.48 ^b	40.62 ± 24.34 ^b	19.92 ± 12.79 ^b	2.48 ± 1.41 ^b

注:略语同表 1;与同组男性比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

± 0.77) mmol/L, $P < 0.01$], 但男性血清 CEA 水平各年龄段差异无统计学意义。

5. CEA 影响因素的简单相关分析: Pearson 或 Spearman 相关分析结果显示, 不管在总组、双胍组和非双胍组, 血清 CEA 水平均与 HbA_{1c}、GA、睾酮呈正相关, 而与应用二甲双胍、性别呈负相关 ($P < 0.01$), 仅总组中与丙氨酸转氨酶 (ALT) 呈弱负相关 ($P = 0.031$)。在校正 HbA_{1c}、GA 后, 应用二甲双胍、性别仍与血清 CEA 水平相关 ($P < 0.01$), 而血 ALT 不再与 CEA 有相关性 ($P > 0.05$)。

6. CEA 水平影响因素的多元逐步回归分析: 以 CEA 为因变量, 以性别、BMI、应用二甲双胍、ALT、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酐、GFR、HbA_{1c}、GA、睾酮、雌二醇、孕酮、FSH、LH 为自变量, 进行多元逐步回归分析, 结果发现, HbA_{1c}、二甲双胍、性别、睾酮是影响血清 CEA 水平的独立因素, 其标准回归系数分别是 0.187 ($P < 0.01$)、-0.121 ($P = 0.019$)、-0.213 ($P < 0.01$) 和 0.198 ($P < 0.01$)。

三、讨论

糖尿病是最常见的代谢性疾病, 并且已成为影响这个时代人类健康的主要危险因素之一。持续的高血糖状态, 可使机体正常的细胞发生恶性转换, 成为肿瘤细胞, 从而适应高血糖状态, 这使得糖尿病患者发生恶性肿瘤的概率明显上升^[10]。多项研究也已证实, 2 型糖尿病患者发生乳腺癌、肺癌、结直肠癌等恶性肿瘤的风险增加, 同时死亡风险也明显高于非糖尿病患者^[11-13]。本研究结果也表明, 2 型糖尿病患者的血清 CEA 水平与 HbA_{1c}、GA 呈正相关, 多元逐步回归分析的结果也揭示 HbA_{1c} 是血清 CEA 水平的独立影响因素, 这提示 HbA_{1c} 越高, 即血糖控制越差, CEA 水平越高, 罹患结肠癌的风险可能越大, 这些结果与国外上述血糖对肿瘤的影响报道一致。

本研究将患者进行男女亚组 CEA 比较分析, 发现在总组、

非双胍组、双胍组中女性的血清 CEA 水平均明显低于男性, 这提示 2 型糖尿病患者的血清 CEA 水平存在性别差异; 再按不同年龄亚组进行 CEA 水平比较后显示, 不管是在绝经前期、围绝经期和绝经后年龄段, 女性 2 型糖尿病患者的血清 CEA 水平均明显低于男性, 证实了 2 型糖尿病患者 CEA 水平确有性别差异。

进一步比较双胍组和非双胍组的 CEA 水平发现, 双胍组中男女血清 CEA 水平均低于非双胍组, 且女性降低较男性更显著, 提示二甲双胍能降低血清 CEA 水平, 且其作用也有性别差异。相关分析结果显示, 血清 CEA 水平与性别 (设定男性为 1 情况下)、二甲双胍呈显著负相关, 校正 HbA_{1c} 后进行多元逐步回归分析, 结果显示性别、二甲双胍是影响血清 CEA 水平的独立因素。因此, 二甲双胍对 CEA 的降低作用毋庸置疑, 且其作用亦受性别的影响, 应用二甲双胍后女性血清 CEA 水平下降更明显。

那么, 糖尿病患者的血清 CEA 水平为什么会有性别差异? 首先考虑男女肝肾功能差异的影响。本研究中男女亚组间 ALT、AST 之间无明显的差异, 而女性的肌酐明显低于男性, 尿素氮和 GFR 无明显差异, 但相关分析表明肌酐与血清 CEA 水平无明显相关, 故基本可排除女性肝肾功能异常造成 CEA 排出减少而对循环血液中 CEA 水平造成的影响。其次, 糖尿病患者的年龄、病程可能影响到血清 CEA 水平, 但本研究中女性的年龄和病程均明显高于男性, 相关分析表明年龄和病程与 CEA 水平无明显相关, 因此可排除这两种因素对 CEA 性别差异的影响。最后, 男女之间性激素水平的不同也可能导致 CEA 水平的性别差异, 本研究通过分析睾酮、雌二醇等激素水平与 CEA 及应用二甲双胍的关系, 显示睾酮与 CEA 水平呈显著正相关, 且在校正 HbA_{1c} 等代谢因素影响后仍是其独立影响因素, 但雌二醇与 CEA 无显著相关, 也没有进入回归方程, 这提

示男性血清 CEA 水平高于女性的一个原因可能来自其睾酮水平而非雌二醇的影响。迄今为止,尚未见到性激素对糖尿病患者血 CEA 水平影响的报道,因此,睾酮水平通过何种机制影响循环中 CEA 的水平还不清楚,需要进一步深入研究。

二甲双胍能降低血清 CEA 水平且其作用也有性别差异,应用二甲双胍后女性血清 CEA 水平下降更明显,并且独立于血糖控制之外。那么,二甲双胍降低血清 CEA 水平的机制何在?众所周知,二甲双胍的降糖效应主要是通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)转导通路来实现的,而 AMPK 途径的激活可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)所调控的应答恶性癌细胞的主要蛋白质的合成,这被许多学者认为是二甲双胍抗癌的潜在机制^[14]。最近一项针对小鼠的研究也表明,二甲双胍通过诱导 AMPK 的激活来抑制结直肠癌的发生和生长^[15]。CEA 是一种糖蛋白,其功能是作为细胞黏附分子促进细胞的聚合,癌细胞基底膜表面过量表达的 CEA 有利于正常细胞的瓦解和肿瘤细胞的迁移或转移,为反映结直肠癌、肝癌等的肿瘤标记物,特别是与结直肠癌的 Duck 分期及预后密切相关,水平越高,预后越差^[16]。Kanellos 等^[17]证实,CEA 不仅是结直肠癌肝转移的敏感指标,还是判断 5 年存活率的特异性指标,其特异性为 84%。因此,二甲双胍有可能通过降低血清 CEA 水平来抑制结直肠癌的发生、发展和转移。目前,国内外尚未见二甲双胍对血清 CEA 水平影响的相关报道,因此,本研究为二甲双胍对中国人结肠癌发病的影响提供了一些临床线索,但尚需要进一步扩大样本量和进行长期随访,以证实该药对 2 型糖尿病患者大肠肿瘤的防治作用。

总之,本研究表明 2 型糖尿病患者 CEA 水平有性别差异,二甲双胍可降低 2 型糖尿病患者的血清 CEA 水平,且其作用独立于血糖控制和肝肾功能之外。二甲双胍对不同性别的血清 CEA 水平影响不同,尤其是女性用药者,血清 CEA 水平下降得更明显。而 CEA 水平又与结直肠癌的预后密切相关,因此,应用二甲双胍可能有助于预防中国 2 型糖尿病患者结肠癌的发生,女性患者似可能有更大的获益。但需要指出的是,本研究仅是一个横断面研究,尚不能完全明确二甲双胍对 CEA 的降低强度如何,需要在此基础上对该组患者进行前瞻性随访,观察 CEA 水平与二甲双胍服用时间的关系,以进一步证实二甲双胍降低血清 CEA 水平和防治大肠癌的效果。

参 考 文 献

[1] Yang YX, Hemessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk

of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3:587-594.

- [2] Seow A, Yuan JM, Koh WP, et al. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer in the Singapore Chinese Health Study. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98:135-138.
- [3] Brauer PM, McKeown-Eyssen GE, Jazmaji V, et al. Familial aggregation of diabetes and hypertension in a case control study of colorectal neoplasia. *Am J Epidemiol*, 2002, 156:702-713.
- [4] Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med*, 2006, 166:1871-1877.
- [5] 许岸高,余志金,钟旭辉,等. 大肠癌高危人群筛查研究. *中华医学杂志*, 2010, 90:116-118.
- [6] Bodmer M, Meier C, Jick SS, et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care*, 2010, 33:1304-1308.
- [7] Bosco JL, Antosen S, Lash TL, et al. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20:101-111.
- [8] Tan BX, Yao WX, Ge J, et al. Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer in patients with type 2 diabetes. *Cancer*, 2011, 117:5103-5111.
- [9] Lee JH, Kim TI, Jeon SM, et al. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer*, 2012, 131:752-759.
- [10] Chang CK, Ulrich CM. Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients. *Diabetologia*, 2003, 46:595-607.
- [11] Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8:915-928.
- [12] Smith U, Gale EM. Cancer and diabetes: are we ready for prime time? *Diabetologia*, 2010, 53:1541-1544.
- [13] Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16:1103-1123.
- [14] Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17:596-603.
- [15] Hosono K, Endo H, Takahashi H, et al. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. *Mol Carcinog*, 2010, 49:662-671.
- [16] 慕常松,林惠忠,江军伟. 结直肠癌血清 CEA 和 CA19-9 的表达及临床意义. *中国现代普通外科进展*, 2009, 12:896-898.
- [17] Kanellos I, Zacharakis E, Kanellos D, et al. Prognostic significance of CEA levels and detection of CEA mRNA in draining venous blood in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol*, 2006, 94:3-8.

(收稿日期:2012-08-22)

(本文编辑:陈文辉)