

# 联合应用二甲双胍、紫杉醇化疗对2型糖尿病合并食管癌患者临床疗效、血糖水平、肿瘤标志物的影响

施文文, 柯海姑, 陈淑卿, 盛敏慧

施文文, 柯海姑, 陈淑卿, 盛敏慧, 杭州市肿瘤医院药学部 浙江省杭州市 310000

施文文, 药师, 研究方向为西药学。

**作者贡献分布:** 施文文负责文章撰写; 柯海姑负责数据统计; 陈淑卿负责文献搜集; 盛敏慧负责资料整理。

**通讯作者:** 施文文, 药师, 310000, 浙江杭州市上城区严官巷34号, 杭州市肿瘤医院药学部浙江杭州. shiwenwen3257@163.com

收稿日期: 2024-12-12

修回日期: 2025-02-09

接受日期: 2025-02-20

在线出版日期: 2025-02-28

## Metformin combined with paclitaxel chemotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus and esophageal cancer: Clinical efficacy and impact on blood glucose levels and tumor markers

Wen-Wen Shi, Hai-Gu Ke, Shu-Qing Chen, Min-Hui Sheng

Wen-Wen Shi, Hai-Gu Ke, Shu-Qing Chen, Min-Hui Sheng, Department of Pharmacy, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Wen-Wen Shi, Pharmacist, Department of Pharmacy, Hangzhou Cancer Hospital, No. 34, Yanguan Lane, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. shiwenwen3257@163.com

Received: 2024-12-12

Revised: 2025-02-09

Accepted: 2025-02-20

Published online: 2025-02-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Metformin is a first-line drug for type 2 diabetes, and

paclitaxel is a commonly used chemotherapy drug for esophageal cancer. For patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and esophageal cancer, both anti-tumor therapy and control of blood sugar are required. The combined application of metformin and paclitaxel chemotherapy may enhance treatment efficacy in patients with T2DM and esophageal cancer.

#### AIM

To evaluate the clinical effects of metformin combined with paclitaxel chemotherapy in patients with T2DM and esophageal cancer, and to analyze its impact on blood glucose levels and tumor markers.

#### METHODS

A total of 200 patients with T2DM and esophageal cancer admitted to our hospital from October 2018 to October 2022 were selected. These patients were divided into a study group and a control group according to the treatment plan, with 100 cases in each group. Both groups received basic glucose control and chemoradiotherapy. The control group was additionally treated with paclitaxel chemotherapy, while the study group additionally received a combination therapy of metformin and paclitaxel chemotherapy. The therapeutic effects, glucose levels [fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG), and hemoglobin A1c (HbA1c)], tumor marker levels [carbohydrate antigen72-4 (CA724), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma associated antigen (SCC), and carcinoembryonic antigen (CEA)], miR-126 and miR-21 levels, adverse reactions, and survival rates were compared between the two groups.

#### RESULTS

After 1 and 3 cycles of treatment, the levels of FBG, 2 h PBG, and HbA1c in both groups were lower than those before treatment, and the levels of these indexes in the study group

were lower than those of the control group. The levels of FBG, 2 h PBG, and HbA1c in the control group after 3 cycles of treatment were higher than those after 1 cycle of treatment ( $P < 0.05$ ). After 1 and 3 cycles of treatment, serum levels of SCC, CA724, CEA, and CYFRA21-1 in both groups were decreased compared with those before treatment, and these indexes in the study group were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After 1 and 3 cycles of treatment, the serum miR-126 level in both groups was higher than that before treatment, and the serum miR-21 level was lower than that before treatment; the serum miR-126 level in the study group was higher than that of the control group, and the serum miR-21 level was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After 3 cycles of treatment, the disease control rate (DCR) and objective response rate (ORR) in the study group were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). During the 1-year follow-up, 3 patients in the study group and 2 in the control group were lost to follow-up due to residence address changes. The DCR in the study group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in ORR between the two groups ( $P > 0.05$ ). After one-year follow-up, there was no statistically significant difference in adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the 6-month survival rate between the two groups ( $P > 0.05$ ), while the 1-year survival rate in the study group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Metformin combined with paclitaxel chemotherapy has remarkable efficacy in patients with T2DM and esophageal cancer, which can effectively improve blood glucose levels, and regulate the levels of tumor markers and the expression of miR-126 and miR-21, thus being conducive to prolonging the survival time of patients. This combination therapy has an acceptable safety profile.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Esophageal cancer; Blood glucose; Type 2 diabetes mellitus; Paclitaxel chemotherapy; Metformin; Tumor marker

**Citation:** Shi WW, Ke HG, Chen SQ, Sheng MH. Metformin combined with paclitaxel chemotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus and esophageal cancer: Clinical efficacy and impact on blood glucose levels and tumor markers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(2): 114-121

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/114.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i2.114>

## 摘要

### 背景

二甲双胍是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)

的一线药物,紫杉醇是食管癌常用化疗药物,对于T2DM合并食管癌患者,在抗肿瘤的同时还需关注血糖的控制情况,二甲双胍、紫杉醇化疗联合应用可能提升T2DM合并食管癌患者的治疗效果。

## 目的

探究二甲双胍和紫杉醇化疗联合在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并食管癌患者中的应用效果,并分析对血糖水平、肿瘤标志物的影响。

## 方法

选取2018-10/2022-10我院收治的200例T2DM合并食管癌患者,根据治疗方案分为研究组、对照组,各100例,均给予基础控糖、放化疗,对照组给予紫杉醇化疗,研究组联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗,比较两组疗效、糖代谢水平[空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2 h PBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)]、肿瘤标志物水平[糖链抗原724(carbohydrate antigen 724, CA724)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)]、miR-126、miR-21水平、不良反应及生存率。

## 结果

治疗1、3个疗程后,两组FBG、2 h PBG、HbA1c水平均较治疗前下降,且研究组低于对照组,治疗3个疗程后对照组FBG、2 h PBG、HbA1c水平均高于治疗1个疗程后( $P < 0.05$ );治疗1、3个疗程后,两组血清SCC、CA724、CEA、CYFRA21-1水平均较治疗前下降,且研究组低于对照组( $P < 0.05$ );治疗1、3个疗程后,两组血清miR-126水平均较治疗前升高,血清miR-21水平均较治疗前下降,且研究组血清miR-126水平高于对照组,血清miR-21水平低于对照组( $P < 0.05$ );治疗3个疗程研究组疾病控制率(disease control rate, DCR)、客观缓解率(objective response rate, ORR)均高于对照组( $P < 0.05$ ),随访1年研究组3例、对照组2例因住址变迁失访,研究组DCR高于对照组( $P < 0.05$ ),两组ORR比较差异无统计学意义;随访1年,两组不良反应比较差异均无统计学意义;两组6个月生存率比较无明显差异,研究组1年生存率高于对照组( $P < 0.05$ )。

## 结论

联合二甲双胍和紫杉醇化疗应用于T2DM合并食管癌患者疗效显著,可有效改善血糖水平,调节肿瘤标志物水平及miR-126、miR-21表达,有利于延长生存期,有一定安全性。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 食管癌; 血糖; 2型糖尿病; 紫杉醇化疗; 二甲双胍; 肿瘤标志物

**核心提要:** 2型糖尿病合并食管癌患者采用二甲双胍和紫杉醇化疗联合治疗, 既可控制血糖, 又可调节肿瘤标志物糖链抗原724、细胞角蛋白19片段、鳞状细胞癌相关抗原、癌胚抗原水平及miR-126、miR-21表达, 利于提高此类患者治疗效果。

**文献来源:** 施文文, 柯海姑, 陈淑卿, 盛敏慧. 联合应用二甲双胍、紫杉醇化疗对2型糖尿病合并食管癌患者临床疗效、血糖水平、肿瘤标志物的影响. 世界华人消化杂志 2025; 33(2): 114-121

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i2/114.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i2.114>

## 0 引言

食管癌是常见上消化道恶性肿瘤, 病死率较高, 多发于中老年群体, 而此群体也是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的高发群体, 或本身糖代谢功能存在异常, 在化疗中被提前激发<sup>[1,2]</sup>。放化疗是目前食管癌常用治疗, 紫杉醇是食管癌等恶性肿瘤常用化疗药物, 其可通过结合微管B位聚合稳定微管, 并减缓解聚速度, 一定程度阻断细胞周期的有丝分裂, 进而抑制肿瘤细胞增殖<sup>[3,4]</sup>。但化疗药物多存在一定毒性作用, 紫杉醇可促进糖原异生, 抑制葡萄糖的氧化磷酸化, 引起患者血糖异常升高。尤其对于T2DM合并食管癌患者, 紫杉醇化疗应用中血糖水平的调控尤为重要。T2DM与食管癌存在炎症反应、应激状态等共患因素, 二甲双胍既是降血糖常用药物, 又具有提高放疗敏感性、抗肿瘤的作用<sup>[5]</sup>。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)在肿瘤细胞的增殖、转移及侵袭过程中起着重要调节作用, 既往研究表明, miR-126、miR-21可参与调控食管癌肿瘤细胞增殖、凋亡<sup>[5-7]</sup>。现阶段临床尚缺少二甲双胍在T2DM合并食管癌患者中的应用研究, 本研究尝试针对T2DM合并食管癌患者联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗, 分析该方案对血糖水平、肿瘤标志物及miR-126、miR-21的影响。现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本方研究符合《赫尔辛基宣言》要求, 征得医院伦理委员会(伦理批号: HZCH-2023)、患者和家属签字同意。选取2018-10/2022-10我院收治的200例T2DM合并食管癌患者, 根据治疗方案分为研究组、对照组, 各100例, 两组基线资料均衡可比( $P>0.05$ ), 见表1。

**纳入标准:** (1)符合食管癌诊疗标准<sup>[8]</sup>; (2)符合T2DM诊断标准<sup>[9]</sup>; (3)经病理学、影像学检查确诊; (4)未见远

处转移。

**排除标准:** (1)血糖控制效果差, 伴有严重的DM并发症者; (2)既往接受过二甲双胍治疗, 对本研究药物过敏或禁忌; (3)气管食管瘘高风险; (4)伴有其他恶性肿瘤; (5)无抗肿瘤治疗史; (6)存在心脏病、肝肾功能障碍等重大脏器疾病; (7)精神异常。

### 1.2 方法

**1.2.1 对照组:** 由专科护士进行糖尿病饮食、运动宣教, 控制T2DM病情。给予含铂化疗+调强放疗方案, 并给予紫杉醇二线化疗方案。给予含铂化疗+调强放疗方案: 肿瘤靶区总剂量63 Gy、2.1 Gy/次, 临床靶区总剂量54 Gy、1.8 Gy/次, 5次/周, 共6周完成; 第1-3天静脉滴注奈达铂(吉林恒金药业股份有限公司, 国药准字: H20051482)80 mg/m<sup>2</sup>, 3周为1个周期, 共治疗3个周期。紫杉醇化疗方案: 采用紫杉醇注射液(厂家: 辰欣药业股份有限公司, 批准文号: H20073210)化疗, 剂量145 mg/m<sup>2</sup>, 第1天及第8天加入600 mL氯化钠注射液(0.9%)静脉滴注3 h, 第1天给药前可口服地塞米松(厂家: 福州海王福药制药有限公司, 批准文号: H35021170)预防过敏, 3周为1个化疗周期; 共治疗3个化疗疗程。

**1.2.2 研究组:** 在对照组基础上联合应用二甲双胍(丹东医创药业有限责任公司, 批准文号: H21022377), 起始剂量0.5 g, 2次/d, 随餐服用; 后可每2周增加0.85 g或每周增加0.5 g, 逐渐加至2 g/d, 共治疗3个化疗疗程。

**1.3 观察指标** (1)比较两组治疗前、治疗1、3个疗程糖代谢水平[(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2 h PBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)]; (2)比较两组治疗前、治疗1、3个疗程肿瘤标志物水平, 分别采集患者4 mL空腹静脉血, 以8 cm半径离心(3500 r/min, 10 min)分离血清, 以酶联免疫法测定癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), 放射免疫法测定糖链抗原724(carbohydrate antigen 724, CA724)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1), 以化学发光法检测鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC); (3)比较两组治疗前、治疗1、3个疗程血清miR-126、miR-21水平, 以实时定量RT-PCR法检测, 2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算相对表达量, 取3次平均值; (4)比较两组治疗3个疗程、随访1年后疗效, 参照世界卫生组织实体瘤疗效标准评估, 包含进展(progress disease, PD)、稳定(stable disease, SD)、部分缓解(partial response, PR)、完全缓解(complete response, CR), 根据CT或MRI评价病灶最大径, 病灶最大径相加增大≥20%, 持续4周及以上为PD; 病灶最大径相加减小<30%或增大<20%, 持续4周及以上为SD; 病灶未完全消失, 病灶最大径相加减小≥30%, 持续4周及以上为PR;

表 1 两组基线资料比较[n(%)/(mean ± SD)]

资料	研究组(100例)	对照组(100例)	$\chi^2/t$	P值
性别			0.500	0.479
男	47(47.00)	52(52.00)		
女	53(53.00)	48(48.00)		
年龄(岁)	56.83 ± 4.10	57.45 ± 3.76	1.114	0.266
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.34 ± 1.14	22.19 ± 1.07	0.959	0.339
病理类型			0.082	0.775
鳞癌	58(58.00)	56(58.00)		
腺癌	42(42.00)	44(44.00)		
T2DM病程(年)	5.64 ± 1.07	5.86 ± 1.13	1.414	0.159
食管癌TNM分期			0.185	0.667
II期	60(60.00)	57(57.00)		
III期	40(40.00)	43(43.00)		
肿瘤部位			0.189	0.910
食管上段	19(19.00)	18(18.00)		
食管中段	56(56.00)	59(59.00)		
食管下段	25(25.00)	23(23.00)		

T2DM: 2型糖尿病.

病灶完全消失,持续4周及以上为CR;疾病控制率(disease control rate, DCR) = (PR+CR+SD)/总例数×100%;客观缓解率(objective response rate, ORR) = (PR+CR)/总例数×100%<sup>[10]</sup>; (5)比较两组不良反应; (6)比较两组随访6个月、1年生存率.

**统计学处理** 采用SPSS 27.0对数据进行分析,计量资料以(mean ± SD)表示,组内多时间点比较,以重复测量方差分析,计数资料以n(%)表示,差异行 $\chi^2$ 检验,均采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ .

## 2 结果

**2.1 两组糖代谢水平比较** 治疗1、3个疗程后,两组FBG、2 h PBG、HbA1c水平均较治疗前下降,且研究组低于对照组( $P < 0.05$ ),治疗3个疗程后对照组FBG、2 h PBG、HbA1c水平均高于治疗1个疗程后( $P < 0.05$ ),见表2.

**2.2 两组肿瘤标志物水平比较** 治疗1、3个疗程后,两组血清SCC、CA724、CEA、CYFRA21-1水平均较治疗前下降( $P < 0.05$ ),且研究组低于对照组( $P < 0.05$ ),见表3.

**2.3 两组血清miR-126、miR-21水平比较** 治疗1、3个疗程后,两组血清miR-126水平均较治疗前升高,血清miR-21水平均较治疗前下降( $P < 0.05$ ),且研究组血清miR-126水平高于对照组,血清miR-21水平低于对照组( $P < 0.05$ ),见表4.

**2.4 两组疗效对比** 治疗3个疗程研究组DCR、ORR均高于对照组( $P < 0.05$ ),随访1年研究组3例、对照组2例因住址变迁失访,研究组DCR高于对照组( $P < 0.05$ ),两组ORR

比较差异无统计学意义,见表5.

**2.5 两组不良反应比较** 随访1年,两组不良反应比较差异均无统计学意义,见表6.

**2.6 两组生存率比较** 两组6个月生存率比较无明显差异,研究组1年生存率高于对照组( $P < 0.05$ ),见表7.

## 3 讨论

T2DM为免疫性疾病,患者机体处于慢性低度炎症状态,可增加多种恶性肿瘤的发生风险;另一方面,恶性肿瘤疾病应激状态可影响葡萄糖耐量,可能对胰岛 $\beta$ 细胞产生毒性作用,加重糖代谢紊乱<sup>[11]</sup>. T2DM患者胰高血糖素代偿性升高,胰岛素分泌增加,其高水平的胰岛素可特异性激活胰岛素样生长因子信号转导通路,加速肿瘤细胞分裂,促进肿瘤增殖,被认为与合并T2DM的食管癌患者的肿瘤进展相关<sup>[12,13]</sup>.

在食管癌肿瘤细胞分裂中,紫杉醇可对微管蛋白产生作用,发挥细胞毒性作用,冻结有丝分裂纺锤体,进而抑制肿瘤细胞生长、增殖,抗癌效果较强<sup>[14,15]</sup>. 近年研究显示,相比于顺铂、依托泊苷、阿霉素等药物,紫杉醇抗癌活性更高,表现出强效非特异性肿瘤细胞杀伤作用,在乳腺癌、胃癌、肺癌等诸多癌症治疗中展现出显著抗癌效果<sup>[16,17]</sup>. 本研究结果中,研究组DCR、ORR均高于对照组,表明对于合并T2DM的食管癌患者单纯紫杉醇化疗方案效果欠佳,联合二甲双胍利于提高临床效果. 二甲双胍为治疗T2DM的一线药物,其主要机制在于抑制糖原的分解、异生,减轻胰岛素抵抗,进而发挥

表 2 两组糖代谢水平比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	治疗前	治疗1个疗程	治疗3个疗程
FBG(mmol/L)	研究组	100	8.14 ± 1.96	6.73 ± 1.09 <sup>a</sup>	5.97 ± 0.91 <sup>a</sup>
	对照组	100	8.11 ± 1.38	7.05 ± 0.68 <sup>a</sup>	7.31 ± 0.45 <sup>a</sup>
<i>F</i>	$F_{\text{组间}} = 14.362, F_{\text{时间}} = 17.623, F_{\text{交互}} = 15.336$				
<i>P</i> 值	$F_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} < 0.001$				
2 h PBG(mmol/L)	研究组	100	14.89 ± 1.73	10.11 ± 1.47 <sup>a</sup>	8.23 ± 1.36 <sup>a</sup>
	对照组	100	14.36 ± 1.42	11.95 ± 1.88 <sup>a</sup>	12.48 ± 1.15 <sup>a</sup>
<i>F</i>	$F_{\text{组间}} = 24.511, F_{\text{时间}} = 27.106, F_{\text{交互}} = 26.018$				
<i>P</i> 值	$F_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} < 0.001$				
HbA1c(%)	研究组	100	8.83 ± 1.30	7.45 ± 0.97 <sup>a</sup>	6.31 ± 0.80 <sup>a</sup>
	对照组	100	8.79 ± 1.39	7.86 ± 1.58 <sup>a</sup>	8.32 ± 1.52 <sup>a</sup>
<i>F</i>	$F_{\text{组间}} = 13.082, F_{\text{时间}} = 16.351, F_{\text{交互}} = 14.952$				
<i>P</i> 值	$F_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} < 0.001$				

与同组治疗前对比, <sup>a</sup>*P* < 0.05. FBG: 空腹血糖; 2 h PBG: 餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白.

表 3 两组肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	治疗前	治疗1个疗程	治疗3个疗程
SCC(μg/L)	研究组	100	2.82 ± 0.84	1.56 ± 0.49 <sup>a</sup>	0.82 ± 0.25 <sup>a</sup>
	对照组	100	2.79 ± 0.82	1.89 ± 0.65 <sup>a</sup>	1.45 ± 0.52 <sup>a</sup>
<i>F</i>	$F_{\text{组间}} = 12.025, F_{\text{时间}} = 16.205, F_{\text{交互}} = 15.753$				
<i>P</i> 值	$F_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} < 0.001$				
CA724(U/mL)	研究组	100	29.30 ± 4.02	13.20 ± 2.15 <sup>a</sup>	6.85 ± 0.78 <sup>a</sup>
	对照组	100	29.41 ± 3.95	16.23 ± 2.41 <sup>a</sup>	11.72 ± 1.83 <sup>a</sup>
<i>F</i>	$F_{\text{组间}} = 25.336, F_{\text{时间}} = 28.302, F_{\text{交互}} = 27.146$				
<i>P</i> 值	$F_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} < 0.001$				
CEA(ng/mL)	研究组	100	7.97 ± 1.36	6.82 ± 1.31 <sup>a</sup>	5.20 ± 1.28 <sup>a</sup>
	对照组	100	8.04 ± 1.57	7.11 ± 1.58 <sup>a</sup>	6.36 ± 1.61 <sup>a</sup>
<i>F</i>	$F_{\text{组间}} = 7.210, F_{\text{时间}} = 12.365, F_{\text{交互}} = 11.046$				
<i>P</i> 值	$F_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} < 0.001$				
CYFRA21-1(U/mL)	研究组	100	9.73 ± 0.86	5.83 ± 0.56 <sup>a</sup>	2.11 ± 0.23 <sup>a</sup>
	对照组	100	9.68 ± 1.02	7.36 ± 0.85 <sup>a</sup>	5.24 ± 0.62 <sup>a</sup>
<i>F</i>	$F_{\text{组间}} = 48.653, F_{\text{时间}} = 52.105, F_{\text{交互}} = 50.672$				
<i>P</i> 值	$F_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} < 0.001$				

与同组治疗前对比, <sup>a</sup>*P* < 0.05. CEA: 癌胚抗原; CA724: 放射免疫法测定糖链抗原724; CYFRA21-1: 细胞角蛋白19片段; SCC: 以化学发光法检测鳞状细胞癌相关抗原.

调控血糖的作用<sup>[18-20]</sup>. 本研究治疗1、3个疗程后研究组FBG、2 h PBG、HbA1c水平低于对照组, 显示二甲双胍联合紫杉醇化疗有利于降低合并T2DM的食管癌患者血糖水平. 对照组治疗3个疗程后FBG、2 h PBG、HbA1c水平较治疗1个疗程后有所升高, 考虑可能与紫杉醇的细胞毒性作用有关, 紫杉醇杀灭肿瘤细胞时对胰岛B细胞产生损伤, 抑制了胰岛素分泌, 影响糖代谢, 导致血糖升高; 同时紫杉醇一定程度损害患者肝、肾功能, 肝糖原合成减少, 引起胰岛素受体不敏感, 间接影响糖代谢.

SCC、CA724、CEA、CYFRA21-1均为食管癌常用的肿瘤标志物, 其中SCC与肿瘤细胞活跃程度相关, 特异性较好; CYFRA21-1在恶性肿瘤诊断中敏感度较高; CA724可辅助诊断胃癌、胰腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤, 并监测治疗效果、评估预后; 高水平CEA则可破坏完整上皮组织, 促使肿瘤局部浸润<sup>[21,22]</sup>. 本研究显示治疗1、3个疗程后, 研究组血清SCC、CA724、CEA、CYFRA21-1水平均低于对照组, 提示联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗更利于肿瘤标志物水平降低. 考虑可能与

表 4 两组血清miR-126、miR-21水平比较(mean ± SD)

指标	组别	例数	治疗前	治疗1个疗程	治疗3个疗程
miR-126	研究组	100	0.91 ± 0.28	1.31 ± 0.35 <sup>a</sup>	1.51 ± 0.44 <sup>a</sup>
	对照组	100	0.93 ± 0.30	1.08 ± 0.31 <sup>a</sup>	1.23 ± 0.36 <sup>a</sup>
<i>F</i>			$F_{\text{组间}} = 5.638, F_{\text{时间}} = 7.124, F_{\text{交互}} = 6.354$		
<i>P</i> 值			$F_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} < 0.001$		
miR-21	研究组	100	1.38 ± 0.23	0.98 ± 0.21 <sup>a</sup>	0.83 ± 0.19 <sup>a</sup>
	对照组	100	1.36 ± 0.21	1.12 ± 0.22 <sup>a</sup>	0.97 ± 0.20 <sup>a</sup>
<i>F</i>			$F_{\text{组间}} = 7.116, F_{\text{时间}} = 10.225, F_{\text{交互}} = 8.681$		
<i>P</i> 值			$F_{\text{组间}} < 0.001, F_{\text{时间}} < 0.001, F_{\text{交互}} < 0.001$		

与同组治疗前对比, <sup>a</sup>*P* < 0.05.

表 5 两组疗效比较[n(%)]

时间	组别	例数	CR	PR	SD	PD	DCR	ORR
治疗3个疗程	研究组	100	9(9.00)	52(52.00)	15(15.00)	24(24.00)	76(76.00)	61(61.00)
	对照组	100	7(7.00)	33(33.00)	17(17.00)	43(43.00)	57(57.00)	40(40.00)
	$\chi^2$						8.102	8.821
	<i>P</i>						0.004	0.003
随访1年	研究组	97	14(14.43)	27(27.84)	28(28.87)	28(28.87)	69(28.87)	41(57.73)
	对照组	98	11(11.22)	18(18.37)	23(23.47)	46(46.94)	52(46.94)	29(70.41)
	$\chi^2$						6.762	3.404
	<i>P</i>						0.009	0.065

PD: 进展; SD: 稳定; PR: 部分缓解; CR: 完全缓解; DCR: 疾病控制率; ORR: 客观缓解率.

表 6 两组不良反应比较[n(%)]

组别	例数	肝功能损伤	骨髓抑制	胃肠道反应	肌肉或关节痛	脱发
研究组	97	12(12.37)	59(57.73)	18(18.56)	42(43.30)	85(87.63)
对照组	98	11(11.22)	56(57.14)	16(16.33)	46(46.94)	87(88.78)
$\chi^2$		0.062	0.007	0.168	0.261	0.062
<i>P</i> 值		0.814	0.934	0.682	0.610	0.804

表 7 两组生存率比较[n(%)]

组别	例数	6个月生存率	1年生存率
研究组	97	81(83.51)	73(75.26)
对照组	98	73(74.49)	59(60.20)
$\chi^2$		2.386	5.051
<i>P</i> 值		0.122	0.025

二甲双胍具有一定辅助抗肿瘤、增强化疗药物敏感性的作用有关. 在应用二甲双胍联合紫杉醇化疗抗食管癌的过程中, 在紫杉醇抗癌基础上, 二甲双胍可能通过以下作用机制发挥作用: 化疗往往可造成患者免疫损伤, 二甲双胍能抑制肿瘤组织血管生成, 激活免疫应答, 通

过影响化疗患者的免疫功能起到抗肿瘤作用<sup>[23]</sup>; 二甲双胍可激活AMPK/Smad3信号通路, 进而抑制肿瘤细胞的增殖生长<sup>[24]</sup>; 二甲双胍可通过巨噬细胞降低食管癌细胞发育性下调基因9的表达, 抑制食管癌TE-1细胞侵袭转移<sup>[25]</sup>. 也有研究发现<sup>[26]</sup>, 二甲双胍可能通过CXCR4/Akt信

号通路增强癌细胞对5-FU效应的敏感性. 钟艳等<sup>[27]</sup>研究表明, 二甲双胍可通过调控非糖尿病型肥胖卵巢癌患者胰岛素样生长因子水平, 改善肿瘤微环境, 促进肿瘤细胞凋亡, 延长患者生存时间. 邓海山等<sup>[28]</sup>研究显示, 二甲双胍可能通过抑制胆管癌细胞PKM2表达、激活线粒体凋亡增强胆管癌对吉西他滨敏感性. 上述研究可佐证二甲双胍在抗肿瘤治疗中可发挥一定增益效果.

miRNA可调节基因表达, 参与细胞增殖、分化、凋亡等生理过程, 在多种疾病评估、预测中具有生物标志物作用. 有研究表明<sup>[29,30]</sup>, miR-126在T2DM患者中呈低表达, miR-126参与食管癌发生、发展过程, 其表达水平与食管癌临床分期及预后有关. 高晖等<sup>[31]</sup>报道显示, 食管癌分化程度与miR-21相对表达量呈正相关. 因此, 本研究观察联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗对T2DM合并食管癌患者miR-126、miR-21的影响; 结果表明, 治疗1、3个疗程后研究组miR-126水平较对照组高, miR-21水平较对照组低. 本研究结果提示二甲双胍和紫杉醇化疗联合应用发挥协同作用, 可能通过调节食管癌肿瘤细胞增殖与凋亡、增强化疗敏感性, 对T2DM合并食管癌患者治疗效果起到明显提升作用.

## 4 结论

综上所述, 联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗可改善T2DM合并食管癌患者血糖水平, 调节肿瘤标志物水平及miR-126、miR-21, 疗效显著, 有利于延长患者生存期, 有一定安全性. 但本研究仅选取T2DM合并食管癌患者进行对比研究, 存在一定局限性, 该联合方案的用药剂量优化、对未合并T2DM的食管癌患者是否同样存在疗效还有待未来进一步研究证实.

### 文章亮点

#### 实验背景

二甲双胍是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的一线药物, 紫杉醇是食管癌常用化疗药物, 对于T2DM合并食管癌患者, 在抗肿瘤的同时还需关注血糖的控制情况, 二甲双胍、紫杉醇化疗联合应用可能提升T2DM合并食管癌患者的治疗效果.

#### 实验动机

放化疗是目前食管癌常用治疗, 紫杉醇是食管癌等恶性肿瘤常用化疗药物, 其可通过结合微管B位聚合稳定微管, 并减缓解聚速度, 一定程度阻断细胞周期的有丝分裂, 进而抑制肿瘤细胞增殖. 但化疗药物多存在一定毒性作用, 紫杉醇可促进糖原异生, 抑制葡萄糖的氧化磷酸化, 引起患者血糖异常升高.

#### 实验目标

本研究尝试针对T2DM合并食管癌患者联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗, 分析该方案对血糖水平、肿瘤标志物及miR-126、miR-21的影响.

#### 实验方法

选取2018-10/2022-10我院收治的200例T2DM合并食管癌患者, 根据治疗方案分为研究组、对照组, 各100例, 均给予基础控糖、放化疗, 对照组给予紫杉醇化疗, 研究组联合应用二甲双胍和紫杉醇化疗, 比较两组疗效、糖代谢水平[空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2 h PBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)]、肿瘤标志物水平, 糖链抗原724、细胞角蛋白19片段、鳞状细胞癌相关抗原、癌胚抗原, 不良反应及生存率.

#### 实验结果

研究组DCR、ORR均高于对照组( $P<0.05$ ); 治疗1、3个疗程后, 两组FBG、2 h PBG、HbA1c水平均较治疗前下降, 且研究组低于对照组, 治疗3个疗程后对照组FBG、2 h PBG、HbA1c水平均高于治疗1个疗程后( $P<0.05$ ); 治疗1、3个疗程后, 两组血清SCC、CA724、CEA、CYFRA21-1水平均较治疗前下降, 且研究组低于对照组( $P<0.05$ ); 治疗1、3个疗程后, 两组血清miR-126水平均较治疗前升高, 血清miR-21水平均较治疗前下降, 且研究组血清miR-126水平高于对照组, 血清miR-21水平低于对照组( $P<0.05$ ); 两组6个月生存率比较无明显差异, 研究组1年生存率高于对照组( $P<0.05$ ).

#### 实验结论

联合二甲双胍和紫杉醇化疗应用于T2DM合并食管癌患者疗效显著, 可有效改善血糖水平, 调节肿瘤标志物水平及miR-126、miR-21表达, 改善预后.

#### 展望前景

本研究治疗1、3个疗程后, 研究组miR-126水平较对照组高, miR-21水平较对照组低, 提示二甲双胍和紫杉醇化疗联合应用发挥协同作用, 对T2DM合并食管癌患者治疗效果有明显提升作用.

## 5 参考文献

- 1 Wang QL, Santoni G, Lagergren J. Diabetes, metformin use, and survival in esophageal cancer: a population-based cohort study. *JNCI Cancer Spectr* 2023; 7 [PMID: 37314979 DOI: 10.1093/jncics/pkad043]
- 2 吴砚铭, 王彦, 李佳龙, 宋文鹏, 车国卫. 二甲双胍与糖尿病患者食管癌发生风险及预后相关性的系统评价与Meta分析. *中国胸心血管外科临床杂志* 2022; 29:179-185 [DOI: 10.7507/1 007-

4848.202012001]

- 3 Nakao M, Fujita K, Suzuki Y, Arakawa S, Sakai Y, Sato H, Muramatsu H. Nab-paclitaxel Monotherapy for Relapsed Small Cell Lung Cancer: Retrospective Analysis and Review. *Anticancer Res* 2020; 40: 1579-1585 [PMID: 32132060 DOI: 10.21873/anticancer.14105]
- 4 Zhou M, Han S, Aras O, An F. Recent Advances in Paclitaxel-based Self-Delivery Nanomedicine for Cancer Therapy. *Curr Med Chem* 2021; 28: 6358-6374 [PMID: 33176629 DOI: 10.2174/092986732766620111143725]
- 5 Sakamoto K, Okabayashi K, Matsui S, Seishima R, Shigeta K, Kitagawa Y. Association of Tumor Pathological Response with the Use of Metformin During Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal and Esophageal/Gastroesophageal Cancer Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2022; 26: 2227-2236 [PMID: 35829868 DOI: 10.1007/s11605-022-05354-5]
- 6 靳晓彩, 栗盼, 张星, 张文娟, 乔冠恩. LINC00943调节miR-126-5p/HOXB2轴对食管鳞癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响. *现代消化及介入诊疗* 2024; 29: 176-182 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2024.02.011]
- 7 黄纪亮, 曾锦荣, 许良锋, 罗程, 陈惠新. 老年食管癌同步放化疗患者血清miR-21、miR-15b水平表达及其对预后的影响. *临床消化病杂志* 2023; 35: 101-106 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2023.02.004]
- 8 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018年版). *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2019; 9: 158-192 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.04.005]
- 9 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). *中华糖尿病杂志* 2018; 10: 4-67 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003]
- 10 丁婕, 戴旭, 孟宪运, 王冠. 实体瘤疗效评价标准的研究进展. *中国肿瘤临床与康复* 2015; 22: 1150-1152 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2015.09.40]
- 11 Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, Cividini S, Kakourou A, Gill D, Rizos EC, Monori G, Ward HA, Kyrgiou M, Gunter MJ, Tsilidis KK. Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021; 30: 1218-1228 [PMID: 33737302 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1245]
- 12 Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, Madamba E, Bettencourt R, Richards L, Behling C, Sirlin CB, Loomba R. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2023; 78: 471-478 [PMID: 36410554 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.11.010]
- 13 徐英, 李志学, 马艳, 余卫军, 王德旺, 刘峥, 赵仁成, 袁青, 郭艳芳. 1990-2019年中国成年人归因于2型糖尿病的癌症疾病负担研究. *中国肿瘤* 2022; 31: 959-966 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.12.A004]
- 14 Al-Mahayri ZN, AlAhmad MM, Ali BR. Current opinion on the pharmacogenomics of paclitaxel-induced toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021; 17: 785-801 [PMID: 34128748 DOI: 10.1080/17425255.2021.1943358]
- 15 袁园, 戴美云, 徐浩. 信迪利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期食管癌的临床观察. *湖南师范大学学报(医学版)* 2022; 19: 63-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2022.03.019]
- 16 徐泽宇, 汪海岩, 田园. 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇二线治疗晚期胃癌的疗效及安全性. *现代肿瘤医学* 2023; 31: 130-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.01.024]
- 17 Dan VM, Raveendran RS, Baby S. Resistance to Intervention: Paclitaxel in Breast Cancer. *Mini Rev Med Chem* 2021; 21: 1237-1268 [PMID: 33319669 DOI: 10.2174/1389557520999201214234421]
- 18 Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janež A, Dolžan V. Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms Behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35163187 DOI: 10.3390/ijms23031264]
- 19 Bharath LP, Nikolajczyk BS. The intersection of metformin and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; 320: C873-C879 [PMID: 33689478 DOI: 10.1152/ajpcell.00604.2020]
- 20 Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol* 2023; 19: 460-476 [PMID: 37130947 DOI: 10.1038/s41574-023-00833-4]
- 21 杜昌芮, 谭何易, 曾文兵. 4项血清肿瘤标志物水平与食管癌TNM分期的相关性分析. *检验医学与临床* 2021; 18: 658-660 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.05.023]
- 22 王智涛, 邹玺, 秦斌, 陈虎, 孙鑫. 增强CT图像纹理参数联合血清CEA、CA724在食管癌术后复发转移中的临床应用价值. *现代生物医学进展* 2023; 23: 974-978 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.05.035]
- 23 Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now? *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35269852 DOI: 10.3390/ijms23052705]
- 24 李伟, 王景. 二甲双胍通过AMPK/Smad3信号通路抑制卵巢癌腹膜间皮细胞的间皮-间质转化. *现代肿瘤医学* 2022; 30: 4420-4426 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.24.002]
- 25 李雪曼, 熊飞, 刘冲, 陈康, 吴平尚, 张倬. 二甲双胍通过巨噬细胞抑制食管癌TE-1细胞的侵袭和迁移. *现代肿瘤医学* 2022; 30: 4040-4046 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.22.003]
- 26 严虹霞, 何林秀, 蔡新风, 张毅勤. 二甲双胍通过CXCR4/Akt信号通路增强结肠癌细胞对5-FU敏感性的实验研究. *肿瘤研究与临床* 2024; 36: 919-927 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115355-20240718-00360]
- 27 钟艳, 李秀敏, 曹淑玲. 二甲双胍对非糖尿病肥胖的卵巢癌患者化疗耐药性和生存期的影响. *中国妇产科临床杂志* 2022; 23: 461-463 [DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2022.05.005]
- 28 邓海山, 俞文隆. 二甲双胍增强胆管癌细胞对吉西他滨敏感性机制的研究. *浙江医学* 2022; 44: 1025-1030 1037 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.10.2021-3838]
- 29 曾颖鸥, 乔弟, 王强. 血清miR-126和miR-1323水平与食管癌关系及诊断价值. *中华实用诊断与治疗杂志* 2020; 34: 799-804 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.08.012]
- 30 彭煜宇, 沈俊辉, 黄露萍, 晏坤, 夏萃. 老年2型糖尿病患者miR-126、血管内皮生长因子受体2、Dickkopf相关蛋白1的表达及与临床特征相关性的研究. *中国糖尿病杂志* 2023; 31: 364-368 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2023.05.010]
- 31 高晖, 王海鹏, 李冬雷. 沙利度胺对中老年食管癌患者调强放疗效果及血清miR-451、miR-21水平的影响. *山东医药* 2021; 61: 76-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.05.021]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

