

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.021

## 二甲双胍对消化道恶性肿瘤合并糖耐量异常患者 胰岛 $\beta$ 细胞功能的影响\*

吴文清<sup>1</sup>, 柯传庆<sup>1</sup>, 王占科<sup>2,3 $\Delta$</sup> , 沈建伟<sup>4</sup>, 马少华<sup>5</sup>, 邓文松<sup>3</sup>, 孙 玲<sup>1</sup>

1. 联勤保障部队第 908 医院肿瘤科, 江西南昌 330002; 2. 宁波美康盛德医学检验所医学部, 浙江宁波 315040;  
3. 联勤保障部队第 908 医院检验科, 江西南昌 330002; 4. 宁波市医疗中心李惠利医院消化科,  
浙江宁波 315000; 5. 宁波卫生职业技术学院医学技术学院, 浙江宁波 315040

**摘要:**目的 分析二甲双胍对恶性消化道肿瘤合并糖耐量异常患者胰岛  $\beta$  细胞功能的影响。方法 选取 2019 年 6 月至 2023 年 6 月在联勤保障部队第 908 医院就诊的 120 例恶性消化道肿瘤合并糖耐量异常患者作为研究对象, 按照随机数字表法将其分为二甲双胍治疗组及治疗对照组, 各 60 例, 另选取同期在联勤保障部队第 908 医院体检的 60 例健康人群作为健康组。比较 3 组空腹血糖 (GLU0)、空腹乳酸 (LA0)、稳态模式评估法胰岛素分泌指数 (HOMA- $\beta$ )、糖负荷 30 min 后胰岛素增量和血糖增量 ( $\Delta$ INS30/ $\Delta$ GLU30) 比值、糖负荷 30 min 后乳酸 (LA30)、糖负荷 30 min 后乳酸增量和血糖增量 ( $\Delta$ LA30/ $\Delta$ GLU30) 比值、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平。结果 治疗对照组 GLU0、LA0、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平及  $\Delta$ LA30/ $\Delta$ GLU30 比值高于健康组和二甲双胍治疗组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。二甲双胍治疗组 HOMA- $\beta$ 、 $\Delta$ INS30/ $\Delta$ GLU30 比值低于健康组, 而高于治疗对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 二甲双胍可有效减轻炎症反应, 改善恶性消化道肿瘤合并糖耐量异常患者胰岛  $\beta$  细胞功能不全和糖代谢障碍。

**关键词:**二甲双胍; 恶性消化道肿瘤; 糖耐量异常; 胰岛  $\beta$  细胞功能; 炎症因子

中图法分类号: R246.5; R714.255

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)18-2724-04

### Effect of metformin on the function of islet $\beta$ -cell function in patients with gastrointestinal cancer and impaired glucose tolerance\*

WU Wenqing<sup>1</sup>, KE Chuankang<sup>1</sup>, WANG Zhanke<sup>2,3 $\Delta$</sup> , SHEN Jianwei<sup>4</sup>,  
MA Shaohua<sup>5</sup>, DENG Wensong<sup>3</sup>, SUN Ling<sup>1</sup>

1. Department of Oncology, the 908 Hospital of Joint Logistic Support Force, Nanchang, Jiangxi 330002, China; 2. Medical Department of Ningbo Meikang Shengde Medical Laboratory, Ningbo, Zhejiang 315040, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the 908 Hospital of Joint Logistic Support Force, Nanchang, Jiangxi 330002, China; 4. Department of Gastroenterology, Li Huili Hospital Ningbo Medical Center, Ningbo, Zhejiang 315000, China; 5. College of Medical Technology, Ningbo Health Vocational and Technical College, Ningbo, Zhejiang 315040, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the effects of metformin on the function of islet  $\beta$  cells in patients with gastrointestinal cancer and impaired glucose tolerance. **Methods** A total of 120 patients with gastrointestinal cancer and impaired glucose tolerance were selected from the 908 Hospital of the Joint Logistic Support Force from June 2019 to June 2023 as study objects and were divided into metformin treatment group and treatment control group according to random number table method, with 60 cases in each group. Another 60 healthy people who underwent physical examination in the 908 Hospital of the Joint Logistic Support Force during the same period were selected as the healthy group. Fasting blood glucose (GLU0), fasting lactate (LA0), insulin secretion index by homeostatic model assessment (HOMA- $\beta$ ), ratio of insulin increment to blood glucose increment after 30 min of glycemic load ( $\Delta$ INS30/ $\Delta$ GLU30), lactate after 30 min of glycemic load (LA30), ratio of lactate increment to blood glucose increment after 30 min of glycemic load ( $\Delta$ LA30/ $\Delta$ GLU30) ratio, serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) levels of the 3 groups were compared. **Results** The

\* 基金项目: 江西省卫生健康委员会课题资助项目(20190315); 浙江省宁波市重点研发项目(2023Z159)。

作者简介: 吴文清, 女, 副主任医师, 主要从事消化道肿瘤方向的研究。  $\Delta$  通信作者, E-mail: wangzhanke@sina.com。

levels of GLU0, LA0, TNF- $\alpha$ , IL-6 and  $\Delta$ LA30/ $\Delta$ GLU30 ratio in the treatment control group were higher than those in the healthy group and the metformin treatment group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The HOMA- $\beta$  and  $\Delta$ INS30/ $\Delta$ GLU30 ratio of metformin treatment group were lower than those of the healthy group, and those of metformin treatment group were higher than those of the treatment control group, and the differences were all statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Metformin can effectively reduce the inflammatory response and improve islet  $\beta$ -cell insufficiency and glucose metabolism disorders in patients with gastrointestinal cancer and impaired glucose tolerance.

**Key words:** metformin; gastrointestinal cancer; impaired glucose tolerance; islet  $\beta$ -cell function; inflammatory factor

恶性消化道肿瘤包括食管癌、胃癌、结直肠癌等, 2004—2010 年因恶性消化道肿瘤死亡人数占全部恶性肿瘤死亡人数的 32.34%<sup>[1]</sup>。恶性消化道肿瘤患者炎症因子水平升高导致胰岛  $\beta$  细胞功能不全造成葡萄糖有效利用障碍, 主要表现为有氧情况下葡萄糖生成乳酸增多, 乳酸促进肿瘤的发展和转移<sup>[2]</sup>。二甲双胍是一种治疗 2 型糖尿病的有效药物, 具有一定的抗肿瘤效果<sup>[3]</sup>。有研究报道, 二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗可改善糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能不全, 二甲双胍联合利拉鲁肽治疗糖尿病患者有抗炎症作用<sup>[4]</sup>。本研究分析了二甲双胍治疗恶性消化道肿瘤合并糖耐量异常患者对胰岛  $\beta$  细胞功能的影响, 旨在为二甲双胍防治恶性消化道肿瘤合并糖耐量异常患者的临床诊疗提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 6 月至 2023 年 6 月在联勤保障部队第 908 医院就诊的 120 例恶性消化道肿瘤合并糖耐量异常患者作为研究对象, 按照随机数字表法将其分为二甲双胍治疗组及治疗对照组, 各 60 例, 另选取同期在联勤保障部队第 908 医院体检的 60 例健康人群作为健康组。二甲双胍治疗组男 33 例, 女 27 例; 平均  $(56.4 \pm 14.8)$  岁。治疗对照组男 29 例, 女 31 例; 平均  $(58.6 \pm 14.3)$  岁。健康组男 30 例, 女 30 例, 平均  $(58.6 \pm 10.3)$  岁。3 组年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 有可比性。纳入标准: (1) 经病理组织学或细胞学检查确诊为恶性消化道肿瘤; (2) 血氧分压正常、肺功能良好; (3) 符合文献<sup>[5]</sup>中糖耐量异常的诊断标准; (4) 预期生存时间  $> 6$  个月; (5) 配合治疗。排除标准: (1) 合并糖尿病; (2) 合并严重心、肝、肾功能障碍; (3) 使用二甲双胍治疗后产生严重副作用。本研究经联勤保障部队第 908 医院医学伦理委员会审核批准(2022908YYLC0145), 且所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 治疗对照组采用常规方法治疗。根据恶性消化道肿瘤种类和严重程度不同, 给予适当化疗、放疗和免疫治疗及其他对症治疗。二甲双胍治

疗组在常规治疗的基础上口服盐酸二甲双胍片治疗(生产厂家: 齐鲁制药有限公司, 国药准字 H37020561, 规格: 0.5 g/片), 每天 3 次, 每次 0.5 g, 饭前 20 min 口服, 30 d 为 1 个疗程。

**1.2.2 检测指标** 采集所有研究对象空腹状态和糖负荷 30 min<sup>[6]</sup> 后外周静脉血 5.0 mL, 采用迈瑞 BS2000 型全自动生物化学分析仪检测血糖(GLU)、乳酸(LA)水平, 试剂盒购自深圳迈瑞生物技术有限公司。采用电化学发光法于罗氏 601 型全自动免疫分析仪上检测胰岛素(INS)水平, 试剂盒购自上海罗氏诊断产品有限公司。采用酶联免疫吸附试验于 BIO-RAD550 型酶标仪上比色测定肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-6(IL-6)水平, 试剂盒购自美国 Sigma-Aldrich 公司。各项指标检测严格按照试剂盒说明书进行。

**1.3 观察指标** (1) 糖代谢障碍相关指标: 空腹血糖(GLU0)、空腹乳酸(LA0)、糖负荷 30 min 后空腹血糖(GLU30)、糖负荷 30 min 后乳酸(LA30)和糖负荷 30 min 后乳酸增量和血糖增量( $\Delta$ LA30/ $\Delta$ GLU30)比值。 $\Delta$ LA30/ $\Delta$ GLU30 = (LA30 - LA0)/(GLU30 - GLU0); (2) 胰岛  $\beta$  细胞功能指标: 稳态模式评估法胰岛素分泌指数(HOMA- $\beta$ )和糖负荷 30 min 后胰岛素增量和血糖增量( $\Delta$ INS30/ $\Delta$ GLU30)比值。HOMA- $\beta$  =  $INS0 \times 20 / (GLU0 - 3.5)$ ;  $\Delta$ INS30/ $\Delta$ GLU30 = (INS30 - INS0)/(GLU30 - GLU0), 其中 INS30 为糖负荷 30 min 后 INS, INS0 为空腹 INS。 (3) 炎症因子指标: TNF- $\alpha$ 、IL-6。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组糖代谢障碍相关指标比较** 治疗对照组 GLU0、LA0 水平及  $\Delta$ LA30/ $\Delta$ GLU30 比值高于健康组和二甲双胍治疗组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 3 组胰岛  $\beta$  细胞功能指标比较** 二甲双胍治疗

组 HOMA-β、ΔINS30/ΔGLU30 比值低于健康组,而高于治疗对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

| 表 1 3 组糖代谢障碍相关指标比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |                        |                        |                        |
|--------------------------------------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 组别                                   | <i>n</i> | GLU0<br>(mmol/L)       | LA0<br>(mmol/L)        | ΔLA30/<br>ΔGLU30 比值    |
| 二甲双胍治疗组                              | 60       | 5.03±0.53              | 2.03±0.45              | 1.17±0.39              |
| 治疗对照组                                | 60       | 6.47±0.84 <sup>a</sup> | 3.38±0.62 <sup>a</sup> | 2.42±0.35 <sup>a</sup> |
| 健康组                                  | 60       | 4.89±0.44 <sup>b</sup> | 1.15±0.07 <sup>b</sup> | 0.73±0.11 <sup>b</sup> |
| <i>F</i>                             |          | 13.54                  | 14.65                  | 19.47                  |
| <i>P</i>                             |          | <0.05                  | <0.05                  | <0.05                  |

注:与二甲双胍治疗组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与治疗对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

| 表 2 3 组胰岛 β 细胞功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |                           |                         |  |
|----------------------------------------|----------|---------------------------|-------------------------|--|
| 组别                                     | <i>n</i> | HOMA-β                    | ΔINS30/ΔGLU30 比值        |  |
| 二甲双胍治疗组                                | 60       | 154.22±38.24              | 7.15±0.84               |  |
| 治疗对照组                                  | 60       | 75.17±9.50 <sup>a</sup>   | 4.63±0.60 <sup>a</sup>  |  |
| 健康组                                    | 60       | 248.89±31.40 <sup>a</sup> | 11.85±1.15 <sup>a</sup> |  |
| <i>F</i>                               |          | 15.63                     | 17.90                   |  |
| <i>P</i>                               |          | <0.05                     | <0.05                   |  |

注:与二甲双胍治疗组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 3 组炎症因子指标比较** 治疗对照组 TNF-α、IL-6 水平高于健康组和二甲双胍治疗组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

| 表 3 3 组炎症因子指标比较( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ ) |          |                        |                        |  |
|--------------------------------------------------|----------|------------------------|------------------------|--|
| 组别                                               | <i>n</i> | TNF-α                  | IL-6                   |  |
| 二甲双胍治疗组                                          | 60       | 2.02±0.62              | 3.43±0.43              |  |
| 治疗对照组                                            | 60       | 3.86±0.54 <sup>a</sup> | 5.18±0.76 <sup>a</sup> |  |
| 健康组                                              | 60       | 0.21±0.05 <sup>b</sup> | 0.53±0.07 <sup>b</sup> |  |
| <i>F</i>                                         |          | 12.14                  | 13.94                  |  |
| <i>P</i>                                         |          | <0.05                  | <0.05                  |  |

注:与二甲双胍治疗组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与治疗对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨 论

消化道恶性肿瘤患者糖代谢障碍表现和机制是国内外肿瘤代谢紊乱领域的研究热点<sup>[6]</sup>。消化道是吸收葡萄糖等营养的重要场所,消化道恶性肿瘤患者一方面存在营养不良,另一方面存在糖代谢障碍<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,治疗对照组 ΔLA30/ΔGLU30 比值高于健康组( $P<0.05$ ),提示消化道恶性肿瘤患者 ΔLA30/ΔGLU30 比值高于健康人群,分析原因为恶性消化道肿瘤合并糖代谢障碍患者机体内发生有氧糖酵解生成 LA<sup>[8-10]</sup>。LA 属于酸性分子,LA 水平升高可改变肿瘤生长的微环境,促进肿瘤细胞转移及耐药的产生<sup>[11]</sup>。此外,严重者可导致代谢性酸中毒和

血液 pH 值下降及高钾血症,危及恶性消化道肿瘤患者的生命安全。因此,研究消化道恶性肿瘤患者的有氧糖酵解机理,对防治恶性肿瘤患者不良预后具有重要意义。

INS 分泌不足会导致有氧条件下的糖代谢障碍,包括有氧糖酵解。恶性消化道肿瘤患者有氧糖酵解的发生可能与胰岛 β 细胞分泌 INS 功能下降有关。胰岛 β 细胞是目前认为唯一分泌 INS 的内分泌细胞,INS 是体内唯一促进葡萄糖有效利用的激素,葡萄糖有效利用受 INS 作用和调控。恶性肿瘤患者存在 INS 抵抗<sup>[12]</sup>,在胰岛 β 细胞功能正常情况下,可代偿性分泌 INS,以补偿 INS 抵抗的后果,葡萄糖仍然可以得到有效利用。恶性消化道肿瘤患者出现糖代谢障碍不仅涉及 INS 抵抗,也可能涉及胰岛 β 细胞功能不全。本研究结果显示,二甲双胍治疗组 HOMA-β、ΔINS30/ΔGLU30 比值低于健康组,而高于治疗对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),提示消化道恶性肿瘤患者胰岛 β 细胞无论是基础分泌、还是糖负荷后快速分泌 INS 功能均存在明显下降,消化道恶性肿瘤患者胰岛 β 细胞功能不全在有氧糖酵解中可能发挥重要作用。

消化道恶性肿瘤患者胰岛 β 细胞功能不全可能与炎症因子水平升高有关。TNF-α 和 IL-6 等炎症因子水平升高可造成胰岛 β 细胞功能损害<sup>[13-15]</sup>。TNF-α 和 IL-6 主要由单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞分泌,当机体发生恶性肿瘤时,肿瘤细胞在体内增殖、浸润和转移过程中,活化的免疫细胞可分泌较多的 TNF-α 和 IL-6<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,治疗对照组 TNF-α、IL-6 水平高于健康组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),提示恶性消化道肿瘤患者外周血 TNF-α 和 IL-6 水平较正常人群明显升高,说明 IL-6、TNF-α 可影响 INS 信号通路相关因子表达,IL-6 还可以通过抑制 INS 样生长因子-1 的表达,导致胰岛 β 细胞功能下降,从而影响糖代谢<sup>[17]</sup>。

文献报道,HOMA-β 指数和 ΔINS30/ΔGLU30 比值可以反应胰岛 β 细胞分泌 INS 功能,恶性肿瘤患者血清 TNF-α 和 IL-6 水平与 HOMA-β 和 ΔINS30/ΔGLU30 比值呈正相关,晚期恶性肿瘤患者胰岛 β 细胞功能损害与外周血 TNF-α 和 IL-6 水平升高有关<sup>[2,18]</sup>。本研究结果显示,治疗对照组 GLU0、LA0、TNF-α、IL-6 水平及 ΔLA30/ΔGLU30 比值高于健康组( $P<0.05$ ),提示消化道恶性肿瘤患者不仅存在空腹高血糖、空腹高乳酸血症和有氧糖酵解,还存在外周血炎症因子升高和机体胰岛 β 细胞功能障碍。

二甲双胍是治疗糖尿病的常用处方药,副作用较小。有研究表明,二甲双胍不仅可以治疗糖尿病并降低糖尿病患者恶性肿瘤发生风险<sup>[19]</sup>,还具有一定的抗



炎症作用。toll 样受体 4 (TLR4) 是炎症反应的关键通路,过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) $\gamma$  是体内重要的由配体调控核受体因子,可有效调节糖脂代谢及能量平衡,TLR4 和 PPAR $\gamma$  分别具有促炎症和抗炎作用,二甲双胍可通过下调 TLR4 表达和增强 PPAR $\gamma$  活性,降低 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症因子水平<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示,二甲双胍治疗组 GLU0、LA0、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平及  $\Delta$ LA30/ $\Delta$ GLU30 比值明显低于治疗对照组,HOMA- $\beta$ 、 $\Delta$ INS30/ $\Delta$ GLU30 比值明显高于治疗对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示二甲双胍具有抗炎作用,进一步改善胰岛  $\beta$  细胞功能,纠正有氧糖酵解。

综上所述,恶性消化道肿瘤合并糖耐量异常患者存在糖代谢障碍、炎症反应和胰岛  $\beta$  细胞功能不全。二甲双胍通过降低炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,改善胰岛  $\beta$  细胞功能、纠正有氧糖酵解和维持 LA0 水平稳定。本研究不足在于样本量偏少,临床观察时间较短,未观察到患者治疗后生活质量、生存时间改变,后期可开展随访,进一步研究药物并发症及患者生活质量和生存时间等,为证实二甲双胍抗炎、抗肿瘤的效果进一步提供支持依据。

参考文献

[1] 吴想军,李子巍,屈若祎,等. 2004—2010 年中国消化道恶性肿瘤死亡率趋势分析[J]. 中国卫生统计,2017,34(1): 43-46.

[2] 吴文清,万玲,徐秀芬,等. 晚期恶性肿瘤患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平与胰岛  $\beta$  细胞功能不全的关系分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2021,26(12):1127-1130.

[3] 蒋腾,朱仲玲. 二甲双胍抗肿瘤作用的研究进展[J]. 天津医科大学学报,2020,26(6):577-579.

[4] 高原,姚婷,万明,等. 磷酸西格列汀联合二甲双胍对 T2DM 伴轻度肥胖患者胰岛  $\beta$  细胞功能及脂代谢的影响[J]. 西部医学,2023,35(10):1501-1505.

[5] 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)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):64-67.

[6] TAKITA M, MATSUMOTO S, NOGUCHI H, et al. Secretory unit of islet transplant objects (SUITO) index can predict outcome of intravenous glucose tolerance test[J]. Transplant Proc,2010,42(6):2065-2067.

[7] GYAMFI J, KIM J, CHOI J. Cancer as a metabolic disorder[J]. Int J Mol Sci,2022,23(3):1155.

[8] VAUPEL P, SCHMIDBERGER H, MAYER A. The warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and

central contributor to cancer progression[J]. Int J Radiat Biol,2019,95(7):912-919.

[9] KASPRZAK A. Insulin-Like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci,2021,22(12):6434.

[10] SCHWARTZ L, SUPURAN C T, ALFAROUK K O. The warburg effect and the hallmarks of cancer[J]. Anti-cancer Agents Med Chem,2017,17(2):164-170.

[11] FRISARDI V, CANOVI S, VACCARO S, et al. The significance of microenvironmental and circulating lactate in breast cancer[J]. Int J Mol Sci,2023,24(20):15369.

[12] 马莉. 调控胰岛素抵抗在肝癌预防与治疗中的研究进展[J]. 检验医学与临床,2021,18(7):876-880.

[13] FATHY S A, MOHAMED M R, ALI M A M, et al. Influence of IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  genetic variants on susceptibility to diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients [J]. Biomarkers, 2019, 24 (1): 43-55.

[14] 付红梅. 炎症因子在 2 型糖尿病冠脉循环障碍中作用的研究进展[J]. 微循环学杂志,2020,30(3):69-76.

[15] YING W, FU W X, LEE Y S, et al. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and  $\beta$ -cell abnormalities[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16 (2): 81-90.

[16] 孙昕,陈振东,段力. 恶性肿瘤患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 浓度的测定[J]. 实用癌症杂志,2001,16(6):615-616.

[17] REHMAN K, AKASH M S H. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance:how are they interlinked[J]. J Biomed Sci,2016,23(1):87.

[18] ZHAO D, ZHU H, GAO F, et al. Antidiabetic effects of selenium-enriched bifidobacterium longum DD98 in type 2 diabetes model of mice[J]. Food Funct,2020,11(7): 6528-6541.

[19] 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会. 二甲双胍辅助治疗合并 2 型糖尿病的恶性肿瘤患者的专家共识 (2022 年版)[J]. 中国癌症杂志,2022,32(11):1121-1132.

[20] QU R N, QU W. Metformin inhibits LPS-induced inflammatory response in VSMCs by regulating TLR4 and PPAR- $\gamma$ [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(11): 4988-4995.

[21] 范文,郑元娟,王维,等. 司美格鲁肽注射液联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病的疗效及对血清网膜素-1、Hcy 和炎性因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(18): 4378-4381.