·综述·

二甲双胍在结直肠癌治疗中的研究进展

乔璐[1,2], 贾漪涛[2*]
1. 华北理工大学研究生院, 河北 唐山 063210
2. 河北省人民医院　肿瘤三科, 河北 石家庄 050051

【摘要】 结直肠癌是常见的胃肠道肿瘤之一, 与 2 型糖尿病等代谢疾病关系密切。二甲双胍作为 2 型糖尿病防治指南中推荐的一线用药, 除了可以降低血糖外, 还具有一定的抗肿瘤作用。近年来, 二甲双胍在结直肠癌中的研究受到越来越多的关注。二甲双胍不仅可以通过多种机制抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭, 还可以促进其凋亡。此外, 它还可以增加结直肠癌对放疗的敏感性, 克服化疗及靶向治疗的耐药性等。本文就此领域的研究进展展开综述。

【关键词】 二甲双胍;　结直肠癌;　治疗

Research progress of metformin in the treatment of colorectal cancer

Qiao Lu[1, 2], Jia Yitao[2]*
1.North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei, China
2.Third Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

【Abstract】 Colorectal cancer is one of the common gastrointestinal tumors, which is closely related to metabolic diseases such as type 2 diabetes. Metformin is recommended as a first-line drug in the guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes, which not only can reduce blood sugar, but also has an certain anti-tumor effect. In recent years, more and more attention has been paid to the study of metformin in colorectal cancer. It has been found that metformin can not only inhibit the proliferation, migration and invasion of colorectal cancer cells through a variety of mechanisms, but also promote their apoptosis. In addition, metformin can increase the sensitivity of colorectal cancer to radiotherapy and overcome the resistance to chemotherapy and targeted therapy. This article reviews the progress of this field.

【Key words】 Metformin;　Colorectal cancer;　Treatment

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内第三大常见恶性肿瘤, 严重威胁着人类的健康。根据世界卫生组织 GLOBOCAN 数据库统计, 2018 年 CRC 有 180 万新发病例和 88.1 万死亡病例[1]。目前 CRC 的主要治疗方式有手术、化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗等, 但总体治疗效果仍不容乐观。因此, 亟待一种新的治疗手段为 CRC 提高治疗效果。

CRC 的发病机制极其复杂, 有多种因素影响 CRC 的发生发展, 包括吸烟、饮酒、遗传因素、肥胖及糖尿病等。2 型糖尿病是罹患 CRC 的独立危险因素[2]。二甲双胍作为 2 型糖尿病的一线用药, 因其低成本、易耐受及安全性强等优点, 越来越被关注。它除了可以降血糖外, 还可以降低恶性肿瘤的发病风险以及延缓肿瘤进展等[3]。研究显示, 二甲双胍可以抑制 CRC 细胞的增殖、迁移及侵袭, 促进其凋亡, 并在治疗 CRC 上有一定的作用[4]。本文就此展开综述。

1　二甲双胍与结直肠癌流行病学研究

临床研究发现, 2 型糖尿病患者应用二甲双胍 12 个月后与未口服二甲双胍的糖尿病患者相比, CRC 发病风险降低了 12%[5]。此外, CRC 的发病风险可随着二甲双胍使用剂量的累积而逐渐降低[6]。一项关于 2 型糖尿病与 CRC 关系的荟萃分析提示, 服用二甲双胍的糖尿病患者与未服二甲双胍的糖尿病患者相比, 结直肠腺瘤的发病率降低了 25%[7]。

二甲双胍除了可以降低 CRC 发病风险外, 还可显著改善 CRC 患者的预后。Deng 等[8]研究发现, 口服二甲双胍的 CRC 患者的总体生存率 (*HR*=0.73, 95%*CI*: 0.63~0.84)与癌症特异性生存率(*HR*=0.60, 95%*CI*: 0.50~0.73)均显著提高。另有研究显示, 相较于其他降糖药联合化疗组, 二甲双胍联合化疗后的 CRC 患者总体生存期延长了 14 个月[9, 10]。Ng 等[11]认为二甲双胍还可降低 CRC 的复发率(*HR*=0.65, 95%*CI*: 0.56~0.76), 延缓肿瘤进展。但 Wang

第一作者: 乔璐, 硕士研究生, E-mail:miduolvql@yeah.net
*通信作者: 贾漪涛, 主任医师, E-mail: jiayitao99@163.com

等[12]研究发现,与未使用二甲双胍相比,2 型糖尿病合并 CRC 患者使用二甲双胍后,癌症特异性死亡率无显著降低。进一步研究二甲双胍在 CRC 治疗中的作用,可以为 CRC 的治疗提供更多的理论依据和新思路。

2 二甲双胍对结直肠癌细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭的影响

2.1 二甲双胍抑制 CRC 细胞增殖 二甲双胍抑制 CRC 细胞增殖在许多研究中得到证实。Kim 等[13]发现二甲双胍可以通过降低细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、真核细胞启动因子 4E 结合蛋白 1(promoter 4E-binding protein 1,4E-BP1)和核糖体蛋白 S6(phospho-S6 ribosomal protein, p-S6)的磷酸化水平来抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,进而抑制结肠癌 HCT15 细胞的增殖。此外,二甲双胍可激活 AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),减少叉头框转录因子 M1(forkhead box M1, FOXM1)的表达,从而阻止结肠癌 HCT116 细胞增殖[14]。体外实验中发现,用不同浓度的二甲双胍处理 HCT116 细胞 48 h 后,二甲双胍能够以浓度依赖的方式抑制抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达,同时激活 P53/caspase-3 信号通路使细胞停滞于 G2/M 期,最终抑制肿瘤细胞的增殖[15]。贺军等[16]还发现二甲双胍可通过抑制 NF-κB 通路的活化、下调基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)等蛋白的表达,进而减少 HCT116 细胞的增殖。最新研究发现,二甲双胍可以下调直肠癌 Caco2 细胞中的 RAS/ERK 信号通路,从而抑制肿瘤细胞增殖[17]。

2.2 二甲双胍促进 CRC 细胞凋亡 研究发现,二甲双胍不仅可以激活线粒体相关凋亡蛋白,还可降低 *RASSF1A* 基因的甲基化水平,进而促进结肠癌细胞的凋亡,此作用在抗凋亡基因 14-3-3 zeta 过表达的结肠癌 HCT15 和 SW480 细胞系中更为明显[18, 19]。Sena 等[20]研究证实,二甲双胍通过抑制核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf-2)和 NF-κB 的转录水平诱导结肠癌 HT29 细胞凋亡,进而影响肿瘤细胞的存活。另有研究显示,二甲双胍可阻碍 mTOR/4EBP/eIF4E 与 MNK1/eIF4G/eIF4E 信号通路的激活,抑制 HT29 细胞中细胞周期相关蛋白 MYC 等的合成,最终诱导癌细胞的凋亡[21]。已知长链非编码 RNA 尿路上皮癌胚抗原 1(long non-coding RNA urothelial carcinoma-associated antigen 1, lncRNA UCA1)在多种肿瘤细胞中异常高表达。体内实验发现,二甲双胍可以降低 lncRNA UCA1 的表达水平,进一步抑制 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 信号通路,最终启动结肠癌 SW480 和 SW620 细胞凋亡程序[22]。

2.3 二甲双胍对 CRC 细胞迁移、侵袭的影响 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)通常发生在胚胎发育、组织愈合和肿瘤进展等过程中,且与肿瘤细胞的侵袭、迁移和耐药性有关。Wang 等[23]在 SW480 细胞中加入二甲双胍后,发现 E-钙黏蛋白上调和波形蛋白下调,从而逆转 EMT。体外实验显示,IL-6 可诱导 CRC 细胞发生 EMT,而二甲双胍可以通过降低转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化水平来抑制此作用[24]。另有研究提示,二甲双胍可使HCT116 细胞的 Wnt3 a/β-catenin 信号通路失活,最终阻滞癌细胞 EMT[25]。此外,二甲双胍还可以激活 AMPK 进而抑制EMT 进程,最终减弱结肠癌 LoVo 细胞迁移和侵袭的能力[26]。

黏附连接(adherens junctions, AJs)在细胞的黏附中起关键作用,参与肿瘤细胞的侵袭与迁移。二甲双胍可以诱导 SW480 和 HT29 细胞中 P120-连环蛋白(P120-catenin, P120 ctn)、E-钙黏蛋白和 β-catenin 发生质膜转位并使其磷酸化,抑制 FAK/ERK 信号传导进而重建 AJs,最终减弱肿瘤细胞迁移和侵袭的能力[27]。Palazzolo 等[28]发现,二甲双胍可以通过减少血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达来改变血管壁的生物黏附特性,最终抑制结肠癌细胞的迁移和侵袭。

3 二甲双胍在 CRC 治疗中的作用

3.1 二甲双胍在 CRC 放疗中的作用 放疗是 CRC 综合治疗的重要手段之一,临床上部分患者对放疗敏感性较差,甚至产生放疗抵抗。因此,提高放疗敏感性对 CRC 患者的治疗至关重要。Murley 等[29]发现,放疗联合二甲双胍能够使 HCT116 细胞中的生存素基因发生逆向核转位,进而促进肿瘤细胞凋亡以及抑制其活性,最终增加其放疗敏感性。Chen 等[30]对 CRC 荷瘤小鼠全腹部放疗联合不同浓度二甲双胍治疗后发现,与其他组相比,二甲双胍浓度越高荷瘤小鼠的存活率越高,体质量减轻越慢。二甲双胍还可通过抑制线粒体呼吸链复合酶Ⅰ的活性减少结肠癌细胞的耗氧量,并诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,最终提高肿瘤细胞的放疗敏感性[31, 32]。另有研究显示,二甲双胍与放疗联合应用一方面可以通过加重 CT26 细胞的 DNA 损伤,直接发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用,另一方面还可激活 Sting 信号通路使肿瘤微环境中 $CD8^+$T 细胞的比例增加,间接发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用[33]。体内实验表明,二甲双胍可以负性调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路延缓 CRC 荷瘤小鼠的肿瘤生长,进而提高放疗效果[34]。

3.2 二甲双胍在 CRC 化疗中的作用 二甲双胍在 CRC 化疗中发挥着不可忽视的作用。Park 等[35]研究发现,二甲双胍可以通过抑制重组人转化生长因子 B 受体-2(recombinant transforming growth factor beta receptor Ⅱ, TGFBR2)和 STAT3 信号通路以及减少抗凋亡蛋白的表达,进而降低直肠癌细胞 SW837 对 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的耐药性。此外,二甲双胍与 5-FU+奥沙利铂联合应用也可通过增加 miRNA21 表达、减少 miRNA145 表达以及抑制 Wnt/β-catenin 信号通路使肿瘤干细胞活性降低,最终抑制 HT29 细胞的增殖、迁移和侵袭[36]。5-FU 或/和奥沙利铂与二甲双胍联合使用还可以减弱结肠癌细胞DLD-1 的自噬作用,促进癌细胞凋亡[37]。Zhang 等[38]研究发现,二甲双胍

可通过 ROS 介导的 PI3K/AKT 信号通路增强耐药型肿瘤细胞对顺铂的敏感性，降低 SW480 和 SW620 细胞的活力并诱导其凋亡。长期注射胰岛素会使 CRC 荷瘤小鼠对奥沙利铂产生耐药性，而二甲双胍可激活 AMPK/ERK 信号通路抑制 BCL-2 蛋白的表达，进而克服荷瘤小鼠对奥沙利铂耐药性[39]。二甲双胍还能够降低 c-Fos 和激活转录因子 3(activating transcription factor 3，ATF3)蛋白的表达，从而减弱奥沙利铂诱导的周围神经损伤[40]。

纳米颗粒具有定点靶向性、生物相容性等优点，在癌症的治疗中具有广泛的应用前景。Saber 等[41]发现包含顺铂和二甲双胍的纳米颗粒，可显著抑制 AMPK/mTOR 和 AKT/mTOR 信号通路，使细胞内糖酵解或有氧呼吸发生障碍，促进氧化应激反应，最终导致 CRC 细胞凋亡。

3.3 二甲双胍在 CRC 靶向治疗中的作用 西妥昔单抗作为单克隆抗体靶向治疗药，仅对 60% KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene)野生型 CRC 患者有治疗效果[42]。Ye 等[44]在 CRC 荷瘤小鼠研究中发现，与单用西妥昔单抗治疗的小鼠相比，二甲双胍联合西妥昔单抗治疗可激活 AMPK 信号通路使髓样细胞白血病-1 (myeloid cell leukemia-1，Mcl-1)蛋白表达水平降低，从而抑制肿瘤的进展[43]。曲妥珠单抗可用于治疗人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2，HER-2)扩增或过表达的 CRC 患者。研究显示，二甲双胍及曲妥珠单抗联合应用可诱导 HER-2 过表达的结肠癌 HT29 细胞中的小窝蛋白(caveolin)表达，最终促进其凋亡[45]。

4 小结与展望

近年来，随着对二甲双胍研究的不断深入，研究者已经在体内及体外实验证实了其在 CRC 放疗、化疗及靶向治疗中的作用。虽然二甲双胍在流行病学证据上存在争议，但多数临床研究仍肯定了它在 CRC 中的抗肿瘤特性。目前，对于二甲双胍在 CRC 中的临床研究多集中于 2 型糖尿病合并 CRC 的患者，主要原因可能是研究者对于二甲双胍具体使用剂量及使用时间等认识不足。此外，二甲双胍在 CRC 免疫治疗中的作用尚未见报道。未来，研制出安全而有效的二甲双胍类似物作为 CRC 患者治疗中的辅助用药，将更加有助于肿瘤患者治疗效果的提高。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] 吕蒙蒙, 马西文. 二甲双胍在 2 型糖尿病合并结直肠肿瘤患者治疗中的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(9): 1361-1364.

[3] YU H, ZHONG X, GAO P, et al. The Potential Effect of Metformin on Cancer: An Umbrella Review [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10:617.

[4] HIGURASHI T, NAKAJIMA A. Metformin and Colorectal Cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9:622.

[5] SEHDEV A, SHIH YC, VEKHTER B, et al. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population [J]. Cancer, 2015, 121(7):1071-1078.

[6] CHANG YT, TSAI HL, KUNG YT, et al. Dose-Dependent Relationship Between Metformin and Colorectal Cancer Occurrence Among Patients with Type 2 Diabetes-A Nationwide Cohort Study[J]. Transl Oncol, 2018, 11(2):535-541.

[7] LIU F, YAN L, WANG Z, et al. Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(9):16017-16026.

[8] DENG M, LEI S, HUANG D, et al. Suppressive effects of metformin on colorectal adenoma incidence and malignant progression[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(2):152775.

[9] ZHU RC, RATTANAKORN K, PHAM S, et al. Survival benefits in colorectal adenocarcinoma with the use of metformin among a black diabetic inner city population [J]. Colorectal Cancer, 2017, 6(1):33-41.

[10] BAGLIA ML, CUI Y, ZHENG T, et al. Diabetes Medication Use in Association with Survival among Patients of Breast, Colorectal, Lung, or Gastric Cancer[J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(2):538-546.

[11] NG CW, JIANG AA, TOH EMS, et al. Metformin and colorectal cancer: a systematic review, meta-analysis and meta-regression[J]. Int J Colorectal Dis, 2020, 35(8):1501-1512.

[12] WANG Y, XIAO J, ZHAO Y, et al. Effect of metformin on the mortality of colorectal cancer patients with T2DM: meta-analysis of sex differences[J]. Int J Colorectal Dis, 2020, 35(5):827-835.

[13] KIM T, CHOI S, KO H, et al. Combination of BEZ235 and Metformin Has Synergistic Effect on Cell Viability in Colorectal Cancer Cells[J]. Dev Reprod, 2018, 22(2):133-142.

[14] BOYLE KA, VAN WICKLE J, HILL RB, et al. Mitochondria-targeted drugs stimulate mitophagy and abrogate colon cancer cell proliferation[J]. J Biol Chem, 2018, 293(38):14891-14904.

[15] 程贝贝, 冯如, 陈光侠, 等. 二甲双胍对结肠癌 HCT116 细胞增殖、凋亡的影响 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(8):857-860.

[16] 贺军, 孔德超, 张秋生, 等. 阿司匹林与二甲双胍对人结肠癌 SW480 细胞株的联合作用探讨 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(10):1162-1164.

[17] XIE J, XIA L, XIANG W, et al. Metformin selectively inhibits metastatic colorectal cancer with the KRAS mutation by intracellular accumulation through silencing MATE1 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(23):13012-13022.

[18] DING J, ZHU YT, YANG L, et al. 14-3-3 zeta is involved in the anticancer effect of metformin in colorectal carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2018, 39(3):493-502.

[19] SABIT H, ABDEL-GHANY S E, M SAID O A, et al. Metformin Reshapes the Methylation Profile in Breast and Colorectal Cancer Cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(10):2991-2999.

[20] SENA P, MANCINI S, BENINCASA M, et al. Metformin Induces Apoptosis and Alters Cellular Responses to Oxidative Stress in Ht29 Colon Cancer Cells: Preliminary Findings[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5):1478.

[21] SHEN P, REINEKE L C, KNUTSEN E, et al. Metformin blocks MYC protein synthesis in colorectal cancer via mTOR-4EBP-eIF4E and MNK1-eIF4G-eIF4E signaling [J]. Mol Oncol, 2018, 12(11):1856-1870.

[22] GUO J, LI Y, DUAN H, et al. Metformin Suppresses the Proliferation and Promotes the Apoptosis of Colon Cancer Cells Through Inhibiting the Expression of Long Noncoding RNA-UCA1[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:4169-4181.

[23] WANG Y, WU Z, HU L. The regulatory effects of metformin on the [SNAIL/miR-34]:[ZEB/miR-200] system in the epithelial-mesenchymal transition (EMT) for colorectal cancer (CRC)[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 834:45-53.

[24] KANG S, KIM B R, KANG M H, et al. Anti-metastatic effect of metformin via repression of interleukin 6-induced epithelial-mesenchymal transition in human colon cancer cells [J]. PLoS One, 2018, 13(10):e0205449.

[25] ZHANG C, WANG Y. Metformin attenuates cells stemness and epithelial mesenchymal transition in colorectal cancer cells by inhibiting the Wnt3 a/β catenin pathway [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2):1203-1209.

[26] CHEN Y, LIU Y, ZHOU Y, et al. Molecular mechanism of LKB1 in the invasion and metastasis of colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2019, 41(2):1035-1044.

[27] AMABLE G, REY O, PICCO M E. Metformin inhibition of colorectal cancer cell migration is associated with rebuilt adherens junctions and FAK downregulation[J]. J Cell Physiol. 2020,235(11):8334-8344.

[28] PALAZZOLO G, MOLLICA H, LUSI V, et al. Modulating the Distant Spreading of Patient-Derived Colorectal Cancer Cells via Aspirin and Metformin[J]. Transl Oncol, 2020, 13(4):100760.

[29] MURLEY J S, ARBISER J L, WEICHSELBAUM R R, et al. ROS modifiers and NOX4 affect the expression of the survivin-associated radio-adaptive response[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 123:39-52.

[30] CHEN L, LIAO F, JIANG Z, et al. Metformin mitigates gastrointestinal radiotoxicity and radiosensitises P53 mutation colorectal tumours via optimising autophagy[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(17):3991-4006.

[31] MEY S, JIANG H, CORBET C, et al. Antidiabetic Biguanides Radiosensitize Hypoxic Colorectal Cancer Cells Through a Decrease in Oxygen Consumption [J]. Front Pharmacol, 2018, 9:1073.

[32] URRUTIA P J, AGUIRRE P, TAPIA V, et al. Cell death induced by mitochondrial complex I inhibition is mediated by Iron Regulatory Protein 1 [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(9):2202-2209.

[33] 戴夕超, 陶累累, 方婷婷, 等. 二甲双胍增强放射对 CT26WT 细胞及小鼠移植瘤效应机制研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29(3):203-206.

[34] FRENANDES J M, JANDREY E H F, KOYAMA F C, et al. Metformin as an Alternative Radiosensitizing Agent to 5-Fluorouracil During Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2020, 63(7):918-926.

[35] PARK J H, KIM Y H, PARK E H, et al. Effects of metformin and phenformin on apoptosis and epithelial-mesenchymal transition in chemoresistant rectal cancer[J]. Cancer Sci, 2019, 110(9):2834-2845.

[36] NANGIA-MAKKER P, YU Y, VASUDEVAN A, et al. Metformin: a potential therapeutic agent for recurrent colon cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e84369.

[37] MARTISOVA A, SOMMEROVA L, KURICOVA K, et al. AGR2 silencing contributes to metformin-dependent sensitization of colorectal cancer cells to chemotherapy [J]. Oncol Lett, 2019, 18(5):4964-4973.

[38] ZHANG P, ZHAO S, LU X, et al. Metformin enhances the sensitivity of colorectal cancer cells to cisplatin through ROS-mediated PI3K/Akt signaling pathway [J]. Gene, 2020, 745:144623.

[39] LIU C, LIU Q, YAN A, et al. Metformin revert insulin-induced oxaliplatin resistance by activating mitochondrial apoptosis pathway in human colon cancer HCT116 cells[J]. Cancer Med, 2020, 9(11):3875-3884.

[40] PEREIRA A F, PEREIRA L M S, SILVA C M P, et al. Metformin reduces c-Fos and ATF3 expression in the dorsal root ganglia and protects against oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy in mice [J]. Neurosci Lett, 2019, 709:134378.

[41] SABER M M, AL-MAHALLAWI A M, NASSAR N N, et al. Targeting colorectal cancer cell metabolism through development of cisplatin and metformin nano-cubosomes [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):822.

[42] 陈功. 2017 版美国国立综合癌症网络结直肠癌指南更新解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(1):28-33.

[43] YE H, LIU Y, WU K, et al. AMPK activation overcomes anti-EGFR antibody resistance induced by KRAS mutation in colorectal cancer[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1):115.

[44] RICHMAN S D, SOUTHWARD K, CHAMBERS P, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials [J]. J Pathol, 2016, 238(4):562-570.

[45] CHUNG Y C, CHIU H H, WEI W C, et al. Application of trastuzumab emtansine in HER-2-positive and KRAS/BRAF-mutated colon cancer cells [J]. Eur J Clin Invest, 2020, e13255.