

钠 - 葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂在肺癌中的研究进展

林晓倩, 江德鹏*

重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重医学科, 重庆

收稿日期: 2024年9月25日; 录用日期: 2024年10月17日; 发布日期: 2024年10月25日

摘要

SGLT-2 (钠 - 葡萄糖协同转运蛋白2)抑制剂是一种新型降糖药, 它作用于肾脏, 能够降低肾脏重新吸收葡萄糖的能力, 促使尿糖排泄量增加, 最终达到降低血糖水平的效果。近年来, SGLT-2被发现不仅具有降糖的作用, 还可以通过抑制葡萄糖代谢、抑制血管生成、影响免疫微环境等多个机制起到抗肿瘤的作用。目前, SGLT-2抑制剂在肺癌中的作用的研究仍处于初步阶段, 这篇综述系统地阐述了SGLT-2抑制剂在肺癌中的研究进展, 希望能为未来SGLT-2抑制剂在肺癌中的应用提供参考。

关键词

糖尿病, 肺癌, 钠 - 葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂

Research Progress of Sodium-Glucose Co-Transporter Protein-2 Inhibitors in Lung Cancer

Xiaoqian Lin, Depeng Jiang*

Department of Respiratory and Critical Care, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Sep. 25th, 2024; accepted: Oct. 17th, 2024; published: Oct. 25th, 2024

Abstract

SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter protein-2) inhibitor is a new type of hypoglycemic drug, which acts on the kidneys and can reduce the kidney's ability to reabsorb glucose, prompting an increase

*通讯作者。

文章引用: 林晓倩, 江德鹏. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂在肺癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 1375-1381. DOI: 10.12677/acm.2024.14102810

in urinary glucose excretion, and ultimately achieving the effect of lowering blood glucose levels. In recent years, SGLT-2 has been found to not only have a hypoglycemic effect, but also play an anti-tumor role by inhibiting glucose metabolism, inhibiting angiogenesis, affecting the immune microenvironment and other mechanisms. At present, the research on the role of SGLT-2 inhibitors in lung cancer is still in the preliminary stage, and this review systematically describes the research progress of SGLT-2 inhibitors in lung cancer, hoping to provide a reference for the future application of SGLT-2 inhibitors in lung cancer.

Keywords

Diabetes, Lung Cancer, SGLT-2 Inhibitor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球发病率最高的肿瘤之一,肺癌也是癌症导致死亡的主要原因之一[1]。在我国,肺癌在男、女恶性肿瘤的发病和死亡中都是第一位,并且肺癌已经超过乳腺癌,成为女性最常见的癌症类型[2]。目前对于肺癌的治疗,可根据不同的病理类型、分期、个人情况等制定个体化治疗,开展手术、化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等延长患者生存[3]。但是,临床上大多数患者初诊时已经是晚期,治疗手段的选择有限,预后差,因此仍然需要新的治疗方法来提高肺癌的生存率。

糖尿病是一种以胰岛素分泌不足或胰岛素作用障碍为特征的慢性代谢疾病,表现为持续的高血糖状态。近年来,越来越多的研究表明[4]-[6],糖尿病不仅影响代谢健康,还可能间接提高某些癌症的发生风险,其中包括肺癌。糖尿病患者体内的高血糖环境可能为癌细胞的增殖和扩散提供了有利条件,此外,胰岛素抵抗和胰岛素样生长因子水平的升高也可能是促进癌症发生的因素之一。目前有研究指出[7],糖尿病对肺癌患者的预后产生了重要影响。糖尿病患者的血糖水平控制不好可能会导致肿瘤治疗效果不佳,从而影响患者的生存期和生活质量。因此,针对同时患有肺癌和糖尿病的患者,制定个性化的综合干预治疗策略显得尤为重要。在干预治疗的选择上,降糖药物的使用越来越受到关注。有研究指出,某些降糖药物在抑制肿瘤生长方面具有潜在的益处。例如,二甲双胍作为一种常见的口服降糖药,不仅在控制血糖方面表现出色,还被一些研究认为能够通过调节癌细胞的代谢通路,抑制其生长和扩散,提高肺癌患者的生存率[8]。

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2)是 SGLT 家族中的一员,它与 SGLT1 共同参与了人体的葡萄糖转运,人体 SGLT-2 介导肾小球滤过液中约 90%的葡萄糖重吸收;在糖尿病患者中,患者 SGLT-2 的表达及活性上调,促进尿糖的重吸收[9]。SGLT-2 抑制剂是一种新型的治疗糖尿病的药物,目前国内主要应用的 SGLT-2 抑制剂有卡格列净、达格列净、恩格列净、艾托格列净和恒格列净,它们对 SGLT-2 的抑制程度不同,从而有不同的降糖效果。这类药物通过抑制肾脏中的 SGLT-2 蛋白,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,从而增加尿糖排泄,进而降低血糖水平。SGLT-2 抑制剂除了降低血糖外,还可以通过减少氧化应激、炎症反应和纤维化过程,对心血管和肾脏产生保护作用[10]。SGLT-2 抑制剂在糖尿病治疗中的机制已经相对明确,但其在肺癌等非代谢性疾病中的作用仍处于研究的早期阶段。现有的研究主要集中于实验室和动物模型,临床试验尚处于初步阶段。但由于 SGLT-2 抑制剂在代谢调控和癌细胞增殖方面的双重作用,它有望成为未来癌症治疗中的潜在新靶点。目前已有证据指出, SGLT-2 抑制剂具有抗肿瘤的作

用, 在乳腺癌、前列腺癌等癌症中均有报道[11][12]。本文对近年 SGLT-2 抑制剂的主要抗肿瘤机制, 及其对肺癌的作用机制及临床研究进行了综述, 从而进一步明确 SGLT-2 抑制剂在肺癌方面的应用价值。

2. SGLT-2 抑制剂抗肿瘤的机制

2.1. 激活 AMPK 通路

腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)是调节生物能量代谢的关键靶点之一, 对于保持机体葡萄糖的平衡起到了关键作用。AMPK 可以抑制肿瘤的快速增殖。Xie 等[13]的研究指出, 恩格列净通过激活 AMPK/FOXAI 通路和抑制 Sonic Hedgehog 信号分子(SHH)的表达来抑制宫颈癌细胞的迁移并诱导细胞凋亡。Wang 等[14]的研究发现, 卡格列净能够抑制 AKT/mTOR 活化和激活 AMPK, 从而导致减少甲状腺肿瘤细胞的增殖。此外, 还有研究发现[15], 卡格列净能够通过激活 AMPK 导致肝细胞癌中的细胞周期停滞。

2.2. 抑制肿瘤细胞的葡萄糖代谢

葡萄糖是肿瘤细胞生存和生长过程中不可或缺的主要能量来源。与正常细胞相比, 肿瘤细胞即使在氧气充足的情况下依然会通过糖酵解途径消耗大量葡萄糖以满足其快速增殖的能量需求。为了维持这种持续增殖状态, 肿瘤细胞对葡萄糖的依赖性显著增强。抑制葡萄糖代谢途径可以有效干扰肿瘤细胞的生长。Xu 等[16]的研究发现, 卡格列净通过抑制糖酵解过程来抑制胰腺癌细胞的增殖。这一作用主要通过干扰 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来实现, 该通路在许多类型的癌症中发挥关键调节作用, 尤其在糖代谢和细胞增殖中的调控过程。通过阻断这一信号通路, 卡格列净能够显著抑制肿瘤细胞的葡萄糖摄取和代谢, 进而减缓其增殖速度。同样, Hung 等[17]的研究也指出, 卡格列净通过抑制由葡萄糖内流引发的 β -catenin 通路的活化, 从而抑制肝细胞癌的生长。 β -catenin 是一种与癌症发生、发展密切相关的蛋白, 其活性与多种癌症的侵袭性和增殖能力直接相关[18]。通过阻断葡萄糖进入肿瘤细胞, 卡格列净有效地降低了 β -catenin 的活性, 进而抑制了肝细胞癌的增殖。

2.3. 抑制肿瘤血管的生成

血管生成是肿瘤发展的重要标志之一, 新生血管为肿瘤组织提供了充足的氧气和营养物质, 从而促进肿瘤细胞的快速增殖和扩散。有研究发现[19], 在小鼠携带人肝癌异种移植物的模型中, 卡格列净被证实能够有效抑制由 Huh7 和 HepG2 肝癌细胞系形成的肿瘤中的新生血管生成。这一发现揭示了卡格列净在肿瘤微环境中的潜在抗肿瘤作用, 尤其是在抑制肿瘤血管生成方面具有显著效果。进一步的研究还指出, 卡格列净可能通过抑制肿瘤细胞的糖酵解代谢途径, 从而降低肝癌细胞的血管生成活性。

2.4. 影响免疫微环境

越来越多的证据证实, SGLT-2 抑制剂在肿瘤免疫微环境中起到了一定的作用, SGLT-2 抑制剂可以通过调控代谢来增强抗肿瘤免疫反应, 特别是通过影响肿瘤浸润的免疫细胞的活性, 可能增强免疫系统清除肿瘤的能力[20]。Wu 等[21]的研究发现, SGLT-2 抑制剂通过上调 STING 的表达来抑制骨肉瘤肿瘤生长并诱导体内免疫细胞浸润。还有研究发现[22], SGLT-2 抑制剂能够使结直肠癌细胞线粒体功能障碍, 增加细胞内活性氧(ROS)水平, 从而引发肿瘤细胞的自噬和凋亡。Ding 等[23]的研究提出, 卡格列净在功能性免疫系统存在下触发 PD-L1 降解并抑制肿瘤生长。

2.5. 其他可能的机制

此外, 近年来还发现了许多其他的 SGLT-2 抗肿瘤的作用机制。有研究指出[24], 达格列净能够干扰人结肠癌细胞的粘附, 达格列净通过选择性地干扰与胶原蛋白 I 和 IV 的粘附, 从而影响细胞基质粘附。

Zhou 等[25]提出, 异格列净能够通过抑制细胞钠内流, 从而诱导 MCF-7 细胞膜的超极化及影响线粒体膜的稳定性, 进而影响肿瘤细胞的生长。还有研究发现[26] [27], SGLT-2 抑制剂能够引起交感神经溶解, 这种交感神经溶解作用可能有助于 SGLT-2 抑制剂发挥抗癌作用。

3. SGLT-2 抑制剂在肺癌中的作用机制

3.1. 减少肿瘤细胞的增殖

Villani 等[28]的研究指出, 其功能远不局限于降血糖, 还具有显著的抗肿瘤潜力。研究发现, 卡格列净通过阻断癌细胞线粒体的呼吸作用, 导致细胞能量供应不足, 从而削弱了肿瘤细胞的代谢活性。具体而言, 卡格列净通过抑制线粒体复合体 I 的功能, 显著降低了肺癌细胞对氧气的消耗, 并减少了 ATP 的生成, 这对于高度依赖氧化代谢的癌细胞而言具有致命打击。随着线粒体功能的受损, 癌细胞的增殖能力受到了抑制, 肿瘤细胞的存活率也因其能源代谢途径被破坏而显著下降。

Biziotis 等[29]的研究表明, 卡格列净能够通过抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)发挥抗肿瘤作用, 而 HIF-1 α 是一个与癌细胞生存、代谢、血管生成等多个肿瘤相关过程密切相关的转录因子。实验结果显示, 单独使用卡格列净能够显著抑制 NSCLC 细胞的增殖, 促进癌细胞的凋亡, 并在体内肿瘤模型中有效减缓肿瘤的生长速度。此外, 研究还深入探讨了卡格列净与放射治疗的协同作用, 发现两者的联合治疗不仅能够进一步提高抗肿瘤效果, 还在抑制肿瘤进展和增强癌细胞对治疗敏感性方面展现出更强的潜力。

Scafoglio 等[30]研究者对不同分期的人类肺腺癌组织样本及癌前病变组织进行了深入的免疫组化分析, 结果显示, SGLT-2 蛋白在肺癌发生的早期阶段便开始表达, 特别是在癌前病变组织和分化良好的肺腺癌中尤为显著。为了进一步验证 SGLT-2 抑制剂对肺癌进展的影响, 研究团队在诱导小鼠体内出现癌前病变后, 给予 SGLT-2 抑制剂坎格列净进行干预治疗, 结果发现, 坎格列净能够显著抑制肺腺癌的进展, 且小鼠的生存期有所延长。在移植了人类肺腺癌肿瘤的小鼠模型中, 坎格列净同样展现出了良好的抑制效果。实验数据显示, 治疗组小鼠体内的肿瘤体积较对照组缩小了 47%, 显示出坎格列净对肺腺癌具有较强的抑制潜力。

Yamamoto 等[31]通过实验检测了 SGLT-2 蛋白在多种人类肺癌细胞膜上的表达情况, 发现 SGLT-2 在多种肺癌细胞系中均有明显表达, 尤其是在 A549、H1975 和 H520 这三种人类肺癌细胞系中, SGLT-2 的表达水平尤为显著。研究人员对 A549 细胞进行了卡格列净的处理实验。结果表明, 卡格列净能够显著抑制这些肺癌细胞进入细胞周期的 S 期, 阻断 DNA 合成过程, 进而有效抑制了肿瘤细胞的增殖。

3.2. 引起机体抗肿瘤免疫

随着免疫治疗在癌症治疗中的崛起, 特别是在肺癌治疗领域, 抗 PD-1/PD-L1 抗体的应用越来越广泛, 受到了极大的关注。免疫检查点抑制剂通过解除肿瘤细胞对免疫系统的逃逸机制, 激活免疫细胞对癌细胞的攻击, 成为治疗非小细胞肺癌的重要手段之一。Ding 等[23]的研究发现, 卡格列净在免疫调节方面的潜在作用, 特别是在非小细胞肺癌中的应用。研究指出, 卡格列净能够在非小细胞肺癌细胞系 H292 中显著抑制 PD-L1 的表达, PD-L1 是肿瘤细胞逃避免疫系统攻击的关键分子之一。这一发现不仅在 H292 细胞系中得到了验证, 研究人员还通过 7 个独立的原发性非小细胞肺癌患者来源的癌细胞实例进一步确认了这一结果, 表明卡格列净对不同个体的非小细胞肺癌细胞具有普遍的抑制 PD-L1 表达的作用。为了进一步评估卡格列净在体内的疗效, 研究者将 H292 细胞移植到免疫缺陷小鼠(NSG 小鼠)体内, 并通过每天口服卡格列净(50 mg/kg)的方式进行为期一周的治疗。结果显示, 经过治疗后, 肿瘤组织中 PD-L1 的表达水平显著降低, 进一步证明了卡格列净在抑制肿瘤免疫逃逸机制中的作用。

3.3. 其他作用

以上研究都指出了 SGLT-2 抑制剂对于肺癌的抑制作用, 然而最新有研究指出[32], SGLT-2 抑制剂不仅会阻止肿瘤细胞的增殖和生长, 还会导致肿瘤细胞的去分化及侵袭性增加, 从而使肿瘤更加危险和难以治疗。该项研究发现, 当肺腺癌细胞缺乏葡萄糖时, 肺腺癌细胞会经历代谢压力, 进而触发假性缺氧。假性缺氧状态会激活 HIF-1 α , 促使肿瘤细胞启动生存机制, 使其能够适应葡萄糖缺乏的环境, 进而促进肿瘤生长并增强对治疗的抵抗力。研究还发现, 葡萄糖剥夺促进了去分化, 导致肺腺癌细胞表达类似干细胞的标记和行为。这类细胞在恶劣环境中更具适应性, 有助于转移和抵抗治疗。

Hsieh 等[33]发现, p63 和 SOX2 这两个转录因子在鳞状细胞癌中起着重要的代谢调控作用, 它们通过影响葡萄糖摄取和代谢途径, 使得癌细胞更加依赖葡萄糖作为主要的能量来源。这种对葡萄糖的依赖性暴露了肿瘤的代谢脆弱点。这项研究指出, 在肺鳞状细胞癌小鼠模型中, 卡格列净可以抑制肿瘤发展并与氧化应激增加有关, 但并未影响小鼠的总肿瘤负荷或存活率。然而, SGLT-2 的表达尚未在肺鳞癌细胞系中被检测到, 在人类和小鼠的肺鳞癌肿瘤中也未发现。因此, 直接抑制 SGLT-2 可能不是导致肺鳞癌细胞死亡的原因。此外, 体外实验表明, SGLT-2 抑制并未改变肺鳞癌细胞的活力或葡萄糖摄取水平, 因此研究者推测其抗癌作用可能是通过全身性调节的葡萄糖限制来实现的, 并且同时抑制了胰岛素/PI3K/AKT 信号通路的活性。

4. SGLT-2 抑制剂在肺癌中的临床研究

SGLT-2 抑制剂作为新型降糖药物, 在肺癌中的临床研究目前处于较早阶段。Luo 等[34]通过对 SEER 数据库中 2014 年至 2017 年间新诊断的 24,915 例年龄在 66 岁或以上非小细胞肺癌患者进行随访, 以上患者均既往确诊为糖尿病。这些患者中有 531 名患者使用 SGLT-2 抑制剂, 在这其中有 402 例患者联合使用 SGLT-2 抑制剂和二甲双胍。在平均 21.2 个月的随访中, 共有 18,181 名患者死亡。使用 SGLT-2 抑制剂的 531 例患者中有 260 例死亡, 而未使用 SGLT-2 抑制剂的 24,384 例患者中有 17,921 例死亡。在调整潜在混杂因素后, 该项研究指出 SGLT-2 抑制剂的使用与死亡风险显著降低相关, 且使用时间较长的相关性更强。Yu 等[35]进行了一项 Meta 分析, 纳入了 29 项大型试验, 对总共 108 种良恶性肿瘤与 SGLT-2 抑制剂的关系进行了分析。结果发现, SGLT-2 抑制剂的使用与非小细胞肺癌的低发病率有显著关联, 揭示了 SGLT-2 抑制剂对非小细胞肺癌的潜在预防作用。

然而, 临床研究中也存在不同的结果。Shapir 等[36]通过对英国 CPRD 数据库中 69,675 名 SGLT-2 抑制剂使用者和 151,495 名 DPP-4 抑制剂使用者进行追踪分析, 发现与使用 DPP-4 抑制剂的患者相比, SGLT-2 抑制剂使用者在短期内并未显示出肺癌风险的显著降低。这表明 SGLT-2 抑制剂对肺癌的影响可能在不同患者群体中存在差异, 或其效果可能与用药时间、剂量等因素有关, 需要进一步的长期研究来验证。

5. 总结与展望

SGLT-2 抑制剂作为一种新型降糖药, 目前是研究的热点。但 SGLT-2 抑制剂与癌症, 尤其是肺癌之间的关系尚在研究中。现有的研究揭示 SGLT-2 可能会通过抑制葡萄糖代谢、影响代谢重编程、促进细胞凋亡和自噬及调节免疫反应等影响肺癌的发展。此外, 并不是所有的肺癌类型都表达 SGLT-2 蛋白。这意味着 SGLT-2 抑制剂的抗癌效果可能是特异性的, 仅在某些特定类型的肺癌中才具有显著作用。因此, 未来的研究需要进一步细化不同肺癌亚型中 SGLT-2 蛋白的表达情况, 以便确定哪些患者可能从这一治疗中获益。尽管 SGLT-2 抑制剂在糖尿病患者中的安全性已经得到证明, 但其在非糖尿病患者中的长期使用以及其对肺癌患者的潜在副作用尚需更多研究验证。总的来说, SGLT-2 抑制剂在肺癌治疗中的

应用具有潜在的前景,但仍需进一步的基础研究和临床试验,以明确其在肺癌治疗中的确切疗效和安全性。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(7): 539-574.
- [4] Qi, J., He, P., Yao, H., Song, R., Ma, C., Cao, M., *et al.* (2019) Cancer Risk among Patients with Type 2 Diabetes: A Real-World Study in Shanghai, China. *Journal of Diabetes*, **11**, 878-883. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12926>
- [5] Tsilidis, K.K., Kasimis, J.C., Lopez, D.S., Ntzani, E.E. and Ioannidis, J.P.A. (2015) Type 2 Diabetes and Cancer: Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *BMJ*, **350**, g7607. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7607>
- [6] Kim, D. and Scherer, P.E. (2021) Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes & Metabolism Journal*, **45**, 799-812. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0077>
- [7] Wang, N., Tang, H., Liu, F. and Hong, Q. (2020) Prolonged Progression-Free Survival and Overall Survival Are Associated with Diabetes Mellitus but Inversely Associated with Levels of Blood Glucose in Patients with Lung Cancer. *Chinese Medical Journal*, **133**, 786-791. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000739>
- [8] Brancher, S., Støer, N.C., Weiderpass, E., Damhuis, R.A.M., Johannesen, T.B., Botteri, E., *et al.* (2020) Metformin Use and Lung Cancer Survival: A Population-Based Study in Norway. *British Journal of Cancer*, **124**, 1018-1025. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01186-9>
- [9] 任婧, 肖新华. 对钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂获益机制的再认识[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(7): 656-661.
- [10] O'Hara, D.V., Lam, C.S.P., McMurray, J.J.V., Yi, T.W., Hocking, S., Dawson, J., *et al.* (2024) Applications of SGLT2 Inhibitors beyond Glycaemic Control. *Nature Reviews Nephrology*, **20**, 513-529. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00836-y>
- [11] Zheng, J., Lu, J., Qi, J., Yang, Q., Zhao, H., Liu, H., *et al.* (2024) The Effect of SGLT2 Inhibition on Prostate Cancer: Mendelian Randomization and Observational Analysis Using Electronic Healthcare and Cohort Data. *Cell Reports Medicine*, **5**, Article ID: 101688. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101688>
- [12] Alblowy, A.H., Maan, N. and Ibrahim, A.A. (2023) Optimal Control Strategies for SGLT2 Inhibitors as a Novel Anti-Tumor Agent and Their Effect on Human Breast Cancer Cells with the Effect of Time Delay and Hyperglycemia. *Computers in Biology and Medicine*, **166**, Article ID: 107552. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.107552>
- [13] Xie, Z., Wang, F., Lin, L., Duan, S., Liu, X., Li, X., *et al.* (2020) An SGLT2 Inhibitor Modulates SHH Expression by Activating AMPK to Inhibit the Migration and Induce the Apoptosis of Cervical Carcinoma Cells. *Cancer Letters*, **495**, 200-210. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.09.005>
- [14] Wang, Y., Yang, L., Mao, L., Zhang, L., Zhu, Y., Xu, Y., *et al.* (2022) SGLT2 Inhibition Restrains Thyroid Cancer Growth via G1/S Phase Transition Arrest and Apoptosis Mediated by DNA Damage Response Signaling Pathways. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02496-z>
- [15] Nakano, D., Kawaguchi, T., Iwamoto, H., Hayakawa, M., Koga, H. and Torimura, T. (2020) Effects of Canagliflozin on Growth and Metabolic Reprogramming in Hepatocellular Carcinoma Cells: Multi-Omics Analysis of Metabolomics and Absolute Quantification Proteomics (IMPAQT). *PLOS ONE*, **15**, e0232283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232283>
- [16] Xu, D., Zhou, Y., Xie, X., He, L., Ding, J., Pang, S., *et al.* (2020) Inhibitory Effects of Canagliflozin on Pancreatic Cancer Are Mediated via the Downregulation of Glucose Transporter-1 and Lactate Dehydrogenase A. *International Journal of Oncology*, **57**, 1223-1233. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5120>
- [17] Hung, M., Chen, Y., Chen, L., Chu, P., Hsieh, F., Tsai, M., *et al.* (2019) Canagliflozin Inhibits Growth of Hepatocellular Carcinoma via Blocking Glucose-Influx-Induced β -Catenin Activation. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 420. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1646-6>
- [18] Cui, C., Zhou, X., Zhang, W., Qu, Y. and Ke, X. (2018) Is β -Catenin a Druggable Target for Cancer Therapy? *Trends in Biochemical Sciences*, **43**, 623-634. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.06.003>
- [19] Kaji, K., Nishimura, N., Seki, K., Sato, S., Saikawa, S., Nakanishi, K., *et al.* (2017) Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Canagliflozin Attenuates Liver Cancer Cell Growth and Angiogenic Activity by Inhibiting Glucose Uptake. *International Journal of Cancer*, **142**, 1712-1722. <https://doi.org/10.1002/ijc.31193>

- [20] Dutka, M., Bobiński, R., Francuz, T., Garczorz, W., Zimmer, K., Ilczak, T., *et al.* (2022) SGLT-2 Inhibitors in Cancer Treatment—Mechanisms of Action and Emerging New Perspectives. *Cancers*, **14**, Article 5811. <https://doi.org/10.3390/cancers14235811>
- [21] Wu, W., Zhang, Z., Jing, D., Huang, X., Ren, D., Shao, Z., *et al.* (2022) SGLT2 Inhibitor Activates the STING/IRF3/IFN- β Pathway and Induces Immune Infiltration in Osteosarcoma. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 523. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04980-w>
- [22] Anastasio, C., Donisi, I., Del Vecchio, V., Colloca, A., Mele, L., Sardu, C., *et al.* (2024) SGLT2 Inhibitor Promotes Mitochondrial Dysfunction and ER-Phagy in Colorectal Cancer Cells. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **29**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00599-1>
- [23] Ding, L., Chen, X., Zhang, W., Dai, X., Guo, H., Pan, X., *et al.* (2023) Canagliflozin Primes Antitumor Immunity by Triggering PD-L1 Degradation in Endocytic Recycling. *Journal of Clinical Investigation*, **133**, e154754. <https://doi.org/10.1172/jci154754>
- [24] Okada, J., Yamada, E., Saito, T., Yokoo, H., Osaki, A., Shimoda, Y., *et al.* (2020) Dapagliflozin Inhibits Cell Adhesion to Collagen I and IV and Increases Ectodomain Proteolytic Cleavage of DDR1 by Increasing ADAM10 Activity. *Molecules*, **25**, Article 495. <https://doi.org/10.3390/molecules25030495>
- [25] Zhou, J., Zhu, J., Yu, S., Ma, H., Chen, J., Ding, X., *et al.* (2020) Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT-2) Inhibition Reduces Glucose Uptake to Induce Breast Cancer Cell Growth Arrest through AMPK-mTOR Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**, Article ID: 110821. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110821>
- [26] Lymperopoulos, A., Borges, J.I., Cora, N. and Sizova, A. (2021) Sympatholytic Mechanisms for the Beneficial Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibitors: A Research Hypothesis for Dapagliflozin's Effects in the Adrenal Gland. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7684. <https://doi.org/10.3390/ijms22147684>
- [27] Chang, A., Botteri, E., Gillis, R.D., Löfling, L., Le, C.P., Ziegler, A.I., *et al.* (2023) Beta-Blockade Enhances Anthracycline Control of Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer. *Science Translational Medicine*, **15**, eadfl147. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adfl147>
- [28] Villani, L.A., Smith, B.K., Marcinko, K., Ford, R.J., Broadfield, L.A., Green, A.E., *et al.* (2016) The Diabetes Medication Canagliflozin Reduces Cancer Cell Proliferation by Inhibiting Mitochondrial Complex-I Supported Respiration. *Molecular Metabolism*, **5**, 1048-1056. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.08.014>
- [29] Biziotis, O., Tsakiridis, E.E., Ali, A., Ahmadi, E., Wu, J., Wang, S., *et al.* (2023) Canagliflozin Mediates Tumor Suppression Alone and in Combination with Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) through Inhibition of HIF-1 α . *Molecular Oncology*, **17**, 2235-2256. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13508>
- [30] Scafoglio, C.R., Villegas, B., Abdelhady, G., Bailey, S.T., Liu, J., Shirali, A.S., *et al.* (2018) Sodium-Glucose Transporter 2 Is a Diagnostic and Therapeutic Target for Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *Science Translational Medicine*, **10**, eaat5933. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat5933>
- [31] Yamamoto, L., Yamashita, S., Nomiyama, T., Kawanami, T., Hamaguchi, Y., Shigeoka, T., *et al.* (2021) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Canagliflozin Attenuates Lung Cancer Cell Proliferation *In Vitro*. *Diabetology International*, **12**, 389-398. <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00494-6>
- [32] Saggese, P., Pandey, A., Alcaraz, M., Fung, E., Hall, A., Yanagawa, J., *et al.* (2023) Glucose Deprivation Promotes Pseudohypoxia and Dedifferentiation in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Research*, **84**, 305-327. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-1148>
- [33] Hsieh, M., Choe, J.H., Gadhvi, J., Kim, Y.J., Arguez, M.A., Palmer, M., *et al.* (2019) P63 and SOX2 Dictate Glucose Reliance and Metabolic Vulnerabilities in Squamous Cell Carcinomas. *Cell Reports*, **28**, 1860-1878.e9. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.027>
- [34] Luo, J., Hendryx, M. and Dong, Y. (2023) Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Non-Small Cell Lung Cancer Survival. *British Journal of Cancer*, **128**, 1541-1547. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02177-2>
- [35] Xiao, Y., Yang, W. and Wang, M. (2024) SGLT2 Inhibitors May Reduce Non-Small Cell Lung Cancer and Not Increase Various Neoplasms Including Several Skin Cancers. *Endocrine*. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03914-0>
- [36] Shapiro, S.B., Yin, H., Yu, O.H.Y. and Azoulay, L. (2024) Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk of Lung Cancer among Patients with Type 2 Diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **90**, 1365-1370. <https://doi.org/10.1111/bcp.16039>