

二肽基肽酶4抑制剂与2型糖尿病患者肿瘤发生的关联研究进展

杨宛晴¹, 周厚地^{2*}

¹重庆医科大学第四临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属大学城医院内分泌内科, 重庆

收稿日期: 2026年2月19日; 录用日期: 2026年3月12日; 发布日期: 2026年3月23日

摘要

二肽基肽酶4 (Dipeptidyl Peptidase, DPP4)是一种广泛表达的丝氨酸蛋白酶, 通过酶促作用调控多种生物活性肽(如肠促胰素、趋化因子)的活性, 其抑制剂(二肽基肽酶4抑制剂)已广泛用于2型糖尿病的治疗。DPP4抑制剂作为临床广泛应用的口服降糖药, 通过抑制DPP4酶活性, 延长肠促胰素(如胰高血糖素样肽-1)的半衰期, 从而实现血糖调控。其独特的作用机制不仅局限于代谢调节, 还可能通过影响肿瘤细胞信号通路、免疫微环境等途径参与肿瘤发生与发展。近年来, DPP4抑制剂对肿瘤发生的影响成为研究热点, 但其作用呈现双重性: 在部分肿瘤中表现为促癌效应, 而在另一些肿瘤中则显示出抑癌潜力。本文基于现有文献, 系统综述DPP4抑制剂对肿瘤发生的影响机制、在不同肿瘤类型中的作用差异及临床研究证据, 同时探讨其临床应用的潜在风险与前景, 为肿瘤与糖尿病领域的交叉研究及临床决策提供参考。

关键词

二肽基肽酶4抑制剂, 2型糖尿病, 肿瘤

Advances in the Association between Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Tumorigenesis in Type 2 Diabetes Mellitus

Wanqing Yang¹, Houdi Zhou^{2*}

¹The Fourth Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing

²Endocrinology and Metabolism Department, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 19, 2026; accepted: March 12, 2026; published: March 23, 2026

*通讯作者。

文章引用: 杨宛晴, 周厚地. 二肽基肽酶4抑制剂与2型糖尿病患者肿瘤发生的关联研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3762-3769. DOI: 10.12677/acm.2026.1631184

Abstract

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) is a widely expressed serine protease that regulates the activity of various bioactive peptides, such as incretins and chemokines, via enzymatic catalysis. Its inhibitors (Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor) have been widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. As commonly prescribed oral hypoglycemic agents in clinical practice, DPP4 inhibitors exert glucose-regulating effects by inhibiting the enzymatic activity of DPP4 and prolonging the half-life of incretins such as glucagon-like peptide-1. Beyond metabolic regulation, their unique mechanism of action may also participate in tumorigenesis and tumor progression by modulating tumor cell signaling pathways and the immune microenvironment. In recent years, the impact of DPP4 Inhibitor on tumorigenesis has become a research hotspot. However, their effects are dualistic: they show pro-tumorigenic effects in some tumors but anti-tumor potential in others. Based on current literature, this review systematically summarizes the mechanisms underlying the effects of DPP4 inhibitors on tumorigenesis, the divergent roles in different tumor types, and relevant clinical evidence. It also discusses the potential risks and prospects of their clinical application, aiming to provide a reference for interdisciplinary research and clinical decision-making in oncology and diabetes.

Keywords

Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors, Type 2 Diabetes Mellitus, Tumor

Copyright © 2026 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

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)作为全球高发的慢性代谢性疾病,其并发症管理已成为公共卫生领域的重要挑战。除心血管疾病、肾脏损伤等传统并发症外,糖尿病与肿瘤的关联性近年来备受关注——有研究证实,T2DM患者的恶性肿瘤发病风险较普通人群升高,其中结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌等肿瘤类型的关联尤为显著[1]。而这一关联可能源于胰岛素抵抗、慢性炎症、代谢紊乱及免疫功能异常等共同病理机制。二肽基肽酶4抑制剂(Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, DPP4i)作为临床广泛应用的口服降糖药,通过抑制DPP4酶活性,延长肠促胰岛素(如胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1))的半衰期,从而实现血糖调控[2]。其独特的作用机制不仅局限于代谢调节,还可能通过影响肿瘤细胞信号通路、免疫微环境等途径参与肿瘤发生与发展[3]。随着DPP4i临床应用的普及,其与肿瘤风险的相关性引发了广泛争议。早期部分研究提示,DPP4i可能增加胰腺癌、甲状腺癌等肿瘤的发病风险,但后续多项临床研究与汇总分析得出了不一致的结论。因此,本综述旨在系统整合DPP4i影响肿瘤发生的基础研究、临床研究及Meta分析证据,明确其作用特征、争议焦点及潜在机制,为临床决策与后续研究提供参考。

2. DPP4与DPP4i的概念

DPP4是一种多功能的II型跨膜丝氨酸蛋白酶,又名T细胞抗原CD26,它能够通过酶依赖和非酶依赖两种方式发挥多种生物学功能。在酶依赖作用方面,DPP4能够降解多种多肽,包括趋化因子、神经肽以及肠促胰岛素激素,如GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide, GIP)[4]。抑制DPP4可使肠促胰岛素激素水平升高,进而促进胰岛素的分泌,这也是DPP4i在临床上被广

泛用于治疗 T2DM 的作用机制。在非酶学作用方面, DPP4 可与腺苷脱氨酶、细胞外基质蛋白和小窝蛋白 1 相互作用, 还被证实具有病毒入侵辅助受体活性, 并参与调控细胞增殖和迁移[5]。DPP4i 是一类能够抑制 DPP4 酶的药物, 代表药物包括西格列汀、维格列汀、沙格列汀等。其能够抑制 DPP4 活性, 延长 GLP-1 与 GIP 的半衰期, 从而促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素释放, 有效提高 T2DM 患者血糖控制效果。与传统降糖药物相比, 它具有不易导致低血糖和增加体重的特点, 在改善心肾结局方面表现更优, 且具有较好的安全性。

3. DPP4 的生物学特性与肿瘤相关性

DPP4 是一种 II 型跨膜糖蛋白, 存在膜结合型和可溶性两种形式, 广泛表达于肾脏、肠道及免疫细胞表面, 调控细胞增殖、免疫反应、炎症及代谢等过程[6]。DPP4 在多种实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤中均有表达。在肿瘤生物学中, DPP4 的作用具有异质性: 相关研究表明, DPP4 过表达在非小细胞肺癌、神经母细胞瘤中表现为抑癌效应, 通过降解促癌趋化因子(如 CXCL12)抑制肿瘤增殖和转移[7] [8]; 而在乳腺癌、甲状腺癌、结直肠癌中, DPP4 高表达则与肿瘤侵袭、远处转移及不良预后相关[9]-[11]。这种异质性可能源于肿瘤类型、肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)的复杂性及作用底物的分布差异[12]。DPP4 促肿瘤的核心关联机制包括: ① 调控趋化因子网络, 如 CXCL12/CXCR4 轴, 影响肿瘤细胞迁移和免疫细胞浸润[13] [14]; ② 参与上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)过程, 通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian Target of Rapamycin, mTOR)、核因子 κ B (Nuclear Factor Kappa-B, NF- κ B) 等信号通路调控肿瘤侵袭能力[15] [16]; ③ 调节 TME, 影响 T 细胞、NK 细胞及巨噬细胞的抗肿瘤活性[17] [18]; ④ 与肿瘤干细胞(Cancer Stem Cells, CSCs)相关, DPP4+ 结直肠癌干细胞被证实与远处转移和化疗耐药密切相关[11]。这些机制为 DPP4i 干预肿瘤发生提供了理论基础。

4. DPP4i 对肿瘤的双重影响

4.1. DPP4i 促癌效应及机制

多项临床前研究证实, DPP4i 可能通过以下途径促进肿瘤发生: ① 趋化因子调控异常: DPP4i 抑制 CXCL12 的降解, 导致其在 TME 中积累, 通过 CXCL12/CXCR4/mTOR 轴促进乳腺癌、前列腺癌的 EMT 过程和转移[13] [15] [16]。② 氧化应激与抗氧化通路激活: 沙格列汀、西格列汀等 DPP4i 可激活核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear Factor E2-Related Factor 2, NRF2)、NRF2/血红素加氧酶 1 (Heme Oxygenase-1, HO-1) 下游通路介导的抗氧化反应, 降低肿瘤细胞的氧化应激损伤, 促进甲状腺癌等实体肿瘤的迁移和侵袭[19] [20]。③ TME 重塑: DPP4i 可能通过增加免疫抑制性细胞(如调节性 T 细胞(Regulatory T Cell, Treg))的浸润, 或降低效应 T 细胞的肿瘤归巢能力, 削弱抗肿瘤免疫[21]。

4.2. DPP4i 抑癌效应及机制

在多种肿瘤中, DPP4i 显示出抑制肿瘤发生的潜力, 其机制包括: ① 免疫增强作用: DPP4i 可保护 CXCL10、CCL11 等趋化因子不被降解, 增强 NK 细胞、CD8⁺ T 细胞及嗜酸性粒细胞的肿瘤浸润, 激活先天性和适应性抗肿瘤免疫[17] [18]。在肝癌模型中, 西格列汀通过 CXCR3 依赖的 NK 细胞浸润发挥抑制增殖、增强免疫的效果[22], 且可通过抑制 CCL2 介导的血管生成进一步降低肝癌风险[23]; 在黑色素瘤模型中, DPP4i 与免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitor, ICI)联用可显著提高肿瘤治愈率[18]。② 直接抑制肿瘤细胞增殖: 在甲状腺癌、胃癌细胞中, DPP4i (如吉格列汀、西格列汀)可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B, PI3K/Akt)、Yes 相关蛋白(Yes-Associated Protein, YAP)等信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制克隆形成[24] [25]。③ TME 重塑: DPP4i

可能通过减少免疫抑制性细胞(如 Treg 细胞)的浸润, 增强抗肿瘤免疫。如卵巢癌中, DPP4i 可增加 CD8⁺ T 细胞浸润、降低 Treg 比例, 增强抗肿瘤免疫[14]。④ 化疗保护与增效: DPP4i 可减轻化疗药物(如顺铂、5-氟尿嘧啶)导致的肾毒性、神经毒性及黏膜损伤, 同时通过调节 TME 增强化疗敏感性[26][27]。在卵巢癌中, 西格列汀与紫杉醇联用可降低基质金属蛋白酶表达, 抑制肿瘤迁移[28]。

5. DPP4 与 T2DM 患者肿瘤发生率关系的临床研究证据与争议

为了探讨使用 DPP4i 与糖尿病患者肿瘤发生率之间的关联, 国内外学者进行了一系列临床研究。现有多项观察性、回顾性研究探究了 DPP4i 与糖尿病患者肿瘤发生率的关联, 但其对肿瘤发生的影响尚无统一结论。

部分研究认为其存在潜在的肿瘤类型特异性风险。有研究显示, DPP4i 使糖尿病患者胰腺癌发病风险显著升高[29], 一项大型心血管结局试验证据也提示沙格列汀组胰腺癌发生率略高于安慰剂组[30]。另有研究表明, 使用 DPP4 后患者胰腺癌发病风险升高 50%, 且出现在用药初期[29]。此外, 有研究表明, 西格列汀在用药第一年可能增加甲状腺癌发病风险[31]。还有研究证实使用 DPP4i 的 T2DM 患者胆管癌发病风险显著升高 77%, 该作用在校正磺脲类药物影响后仍有统计学意义[32]。

但也有研究否定了 DPP4i 的促肿瘤趋势, 韩国的倾向评分匹配队列研究显示, 与使用二甲双胍的患者相比, 使用该类药物的 T2DM 患者胰腺癌和甲状腺癌发病风险并未升高[33]。对于以上得出的相反结论, 为了探究其可能存在的原因, 将各研究的具体信息整理成表 1, 并分析原因如下: ① 研究设计差异: Lee 等[29]与 Tseng 等[31]的研究均为观察性队列研究, DPP4i 在韩国、中国多作为二线降糖药, 使用者可能因初始治疗疗效不佳存在更严重的高血糖, 而未被完全校正的高血糖可能是胰腺癌的早期表现, 而非药物直接影响; 同时, Tseng 的研究中, 西格列汀用药后患者体检频率增加可能导致甲状腺癌早期检出率升高, 形成检测偏倚[31]。而 SAVOR-TIMI 53[30]为随机对照试验(RCT), 通过随机化分组彻底平衡基线混杂因素, 研究偏倚更小。② 药物暴露特征与结局定义存在异质性: 研究中有些药物暴露规定为某种特定 DPP4i, 有些则为全部 DPP4i, 而不同 DPP4i 的化学结构与作用强度差异可能导致风险异质性; 同时, Lee 等[29]设置 6 个月暴露滞后以排除潜伏期影响, 而部分研究未考虑暴露时长与滞后效应, 可能导致结果有差异。③ 人群特征与医疗环境差异: 纳入研究的人群分别来自韩国、中国及多国多中心, 种族、糖尿病治疗模式、癌症筛查率等存在差异, 且胰岛素使用等合并用药的混杂作用在不同研究中校正程度不同, 也会导致结论分歧。④ 肿瘤本身的罕见性导致统计把握度不足: 癌症发生率较低, 各研究中肿瘤发生事件数少, 难以检出微小风险差异。同时, 观察性研究也易受偏倚影响放大微弱关联。

Table 1. Comparison of clinical studies on DPP4i and tumor risk

表 1. DPP4i 与肿瘤风险的临床研究对比

| 文献信息 | [29] Lee | [30] SAVOR-TIMI 53 | [31] Tseng | [33] Choi |
|--------|---|--|--|---|
| 研究人群特征 | 韩国新诊断 2 型糖尿病患者(40~79 岁), 首次使用降糖药; 排除既往胰腺炎、胰腺癌及 GLP-1 受体激动剂使用者 | 2 型糖尿病合并心血管风险患者(≥40 岁有明确动脉粥样硬化病史, 或≥55 岁男性/≥60 岁女性伴血脂异常、高血压或吸烟等危险因素); 排除终末期肾病、肾移植患者及近 6 个月使用肠促胰素类药物者 | 中国 1999~2008 年新诊断 2 型糖尿病患者(25~75 岁), 2009 年 3 月后至少随访 6 个月; 排除其他肠促胰素类药物使用者、既往癌症或急性胰腺炎患者 | 韩国三级医院 2008~2017 年 2 型糖尿病患者(≥18 岁), 以二甲双胍为对照; 排除既往癌症、透析、终末期肾病、肾移植及糖尿病昏迷患者 |

续表

| | | | | |
|---------|--|---|---|--|
| 样本量 | 33,208 例 | 16,492 例 | 371,091 例 | 1538 例 |
| 随访时间 | 平均 3.6 年 | 中位 2.1 年 | 平均 2.8 年 | 中位 20.4 个月 |
| 药物暴露定义 | 包括西格列汀、维格列汀、利格列汀、沙格列汀、吉格列汀在内的 DPP4i, 药物暴露滞后 6 个月以排除潜伏期影响 | 沙格列汀固定干预(5 mg/日, 估算肾小球滤过率 \leq 50 ml/min 者调整为 2.5 mg/日), 禁止联用其他 DPP4i 或 GLP-1 受体激动剂 | 西格列汀累计使用时长, 分为 $<$ 6.53 个月、6.53~14.00 个月、 $>$ 14 个月 | DPP4i (持续 \geq 6 个月), 允许联用其他降糖药(除外二甲双胍), 不限制 DPP4i 具体种类 |
| 调整的混杂因素 | 年龄、性别、BMI、吸烟状态、饮酒量、Charlson 合并症指数、居住地区、降糖药使用情况; 胰腺炎风险额外调整胆囊及胆总管结石史; 胰腺癌风险额外调整胆囊切除术、胃切除术史 | RCT 设计, 通过随机化均衡基线特征(年龄、性别、糖尿病病程、心血管病史、肾功能等), 无需额外多因素调整 | 年龄、性别、糖尿病病程、合并症(高血压、慢阻肺、心力衰竭等)、其他降糖药使用情况 | 年龄、性别、吸烟饮酒史、糖尿病病程、糖化血红蛋白水平、Charlson 合并症指数、合并症(心血管疾病、缺血性卒中、慢性阻塞性肺疾病等)、其他降糖药及心血管药物使用情况 |
| 结论 | DPP4i 使用与胰腺癌风险显著升高相关, 但风险未随暴露时长增加而上升 | 沙格列汀组胰腺癌发生率略低于安慰剂组, 差异无统计学意义 | 西格列汀使用与甲状腺癌风险显著升高相关, 风险主要集中在用药第一年 | DPP4i 组胰腺癌、甲状腺癌风险均未升高 |

目前解读相关临床研究结论需保持谨慎, 因研究结论易受随访时间较短、联用其他降糖药、血糖控制不佳等混杂因素难以完全消除, 要明确 DPP4i 对肿瘤发生率的安全性, 仍需开展更多临床前研究和长期大型临床研究。

6. DPP4 与 T2DM 患者肿瘤发生率关系的 Meta 分析研究进展

关于 DPP4i 对肿瘤发生的影响, 国内外也有许多学者相继进行了 Meta 分析研究。在总体肿瘤风险方面, 多项研究显示 DPP4i 未增加患者总体癌症发生风险, 部分研究甚至提示其具有潜在保护作用。

An 等开展的网状 Meta 分析纳入 87 项高质量研究, 共涉及 216,106 例患者, 分析结果指出 DPP4i 与安慰剂相比未升高总体癌症风险, 且对甲状腺癌、直肠癌等特定肿瘤具有显著降低风险的作用[34]。Li 等完成的涵盖 115 项随机对照试验的 Meta 分析表明, DPP4i 可降低总体肿瘤发生率, 尤其在直肠癌和皮肤肿瘤方面的保护效应显著[35]。然而, Zhao 等的研究未发现 DPP4i 与总体癌症风险存在显著关联, 研究结果显示其与安慰剂或其他降糖药相比, 总体癌症发生风险无统计学差异[36]。

在特定肿瘤类型方面, 研究结果同样存在分歧: 对于结直肠癌, 部分研究支持 DPP4i 的保护作用, Dicembrini 等发现其可显著降低结直肠癌风险[37]。但 Fu 等得出相反结论, 研究结果提示 DPP4i 暴露组结直肠癌发生率显著高于对照组, 且该关联受性别、年龄及暴露时长影响[38]; 对于胰腺癌, 多项研究均未发现 DPP4i 与发病风险存在关联, 如 Pinto 等纳入 59,404 例患者的分析显示, 其与胰腺癌发生无显著相关性[39], Zhao 等的研究也得出类似结论[36]; 对于乳腺癌, Overbeek 等包含 25 项研究的系统评价发现, 观察性研究中 DPP4i 使用者乳腺癌风险显著降低[40], 但 Dicembrini 等、Zhao 等的研究未证实这一结论[36] [37]; 此外, An 等的研究报道 DPP4i 可降低甲状腺癌风险[34], 对前列腺癌、膀胱癌等的影响则无一致结论。

亚组分析显示, DPP4i 的肿瘤相关效应可能受人群特征影响, 如 Li 等发现老年(≥ 65 岁)、男性、肥胖、高加索人种及糖尿病病程超过 10 年的患者, 使用 DPP4i 后总体肿瘤发生率更低[35]; 而 Fu 等指出年龄 < 65 岁、暴露时长 < 1 年的患者, 结直肠癌风险可能升高[38]。

综上, 现有 Meta 分析证据表明, DPP4i 不增加 T2DM 患者的总体肿瘤发生风险, 且对部分肿瘤(如结直肠癌、甲状腺癌)可能具有保护作用, 但针对特定肿瘤类型及人群的效应仍存在争议, 需更大规模、更长随访周期的高质量研究进一步验证。

7. 总结与展望

综上所述, DPP4i 对肿瘤发生发展具有组织特异性双重作用, 既可在部分肿瘤中表现促癌效应, 也可在另一些肿瘤中发挥抑癌潜力。现有临床研究及 Meta 分析证据认为其不增加 T2DM 患者整体肿瘤风险, 对部分肿瘤甚至可能存在保护作用, 但对部分肿瘤与特定人群的风险仍存在争议, 临床应用仍需个体化评估与长期监测。

参考文献

- [1] Pearson-Stuttard, J., Papadimitriou, N., Markozannes, G., Cividini, S., Kakourou, A., Gill, D., *et al.* (2021) Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **30**, 1218-1228. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-1245>
- [2] 陈莉明. 二肽基肽酶IV抑制剂类口服降糖药的药化性质和药理活性综合比较分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(8): 508-510.
- [3] Kawakita, E., Koya, D. and Kanasaki, K. (2021) CD26/DPP-4: Type 2 Diabetes Drug Target with Potential Influence on Cancer Biology. *Cancers*, **13**, Article 2191. <https://doi.org/10.3390/cancers13092191>
- [4] Mulvihill, E.E. and Drucker, D.J. (2014) Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Action of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Endocrine Reviews*, **35**, 992-1019. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1035>
- [5] Kameoka, J., Tanaka, T., Nojima, Y., Schlossman, S.F. and Morimoto, C. (1993) Direct Association of Adenosine Deaminase with a T Cell Activation Antigen, CD26. *Science*, **261**, 466-469. <https://doi.org/10.1126/science.8101391>
- [6] Jin, M. and Jin, W. (2020) The Updated Landscape of Tumor Microenvironment and Drug Repurposing. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00280-x>
- [7] Wesley, U.V., Tiwari, S. and Houghton, A.N. (2004) Role for Dipeptidyl Peptidase IV in Tumor Suppression of Human Non Small Cell Lung Carcinoma Cells. *International Journal of Cancer*, **109**, 855-866. <https://doi.org/10.1002/ijc.20091>
- [8] Arscott, W.T., LaBauve, A.E., May, V. and Wesley, U.V. (2008) Suppression of Neuroblastoma Growth by Dipeptidyl Peptidase IV: Relevance of Chemokine Regulation and Caspase Activation. *Oncogene*, **28**, 479-491. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.402>
- [9] Mezawa, Y., Daigo, Y., Takano, A., Miyagi, Y., Yokose, T., Yamashita, T., *et al.* (2019) CD26 Expression Is Attenuated by TGF- β and SDF-1 Autocrine Signaling on Stromal Myofibroblasts in Human Breast Cancers. *Cancer Medicine*, **8**, 3936-3948. <https://doi.org/10.1002/cam4.2249>
- [10] Lee, J., Wang, T., Liu, C., Chien, M., Chen, M., Hsu, Y., *et al.* (2017) Dipeptidyl Peptidase IV as a Prognostic Marker and Therapeutic Target in Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 2930-2940. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00346>
- [11] Pang, R., Law, W.L., Chu, A.C.Y., Poon, J.T., Lam, C.S.C., Chow, A.K.M., *et al.* (2010) A Subpopulation of CD26⁺ Cancer Stem Cells with Metastatic Capacity in Human Colorectal Cancer. *Cell Stem Cell*, **6**, 603-615. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.04.001>
- [12] Enz, N., Vliegen, G., De Meester, I. and Jungraithmayr, W. (2019) CD26/DPP4—A Potential Biomarker and Target for Cancer Therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, **198**, 135-159. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.015>
- [13] Sun, Y., Pedersen, E.A., Shiozawa, Y., Havens, A.M., Jung, Y., Wang, J., *et al.* (2008) CD26/Dipeptidyl Peptidase IV Regulates Prostate Cancer Metastasis by Degrading SDF-1/CXCL12. *Clinical & Experimental Metastasis*, **25**, 765-776. <https://doi.org/10.1007/s10585-008-9188-9>
- [14] Wilson, A.L., Moffitt, L.R., Wilson, K.L., Bilandzic, M., Wright, M.D., Gorrell, M.D., *et al.* (2021) DPP4 Inhibitor Sitagliptin Enhances Lymphocyte Recruitment and Prolongs Survival in a Syngeneic Ovarian Cancer Mouse Model. *Cancers*, **13**, Article 487. <https://doi.org/10.3390/cancers13030487>

- [15] Yang, F., Takagaki, Y., Yoshitomi, Y., Ikeda, T., Li, J., Kitada, M., *et al.* (2019) Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Accelerates Epithelial-Mesenchymal Transition and Breast Cancer Metastasis via the CXCL12/CXCR4/mTOR Axis. *Cancer Research*, **79**, 735-746. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0620>
- [16] Kawakita, E., Yang, F., Kumagai, A., Takagaki, Y., Kitada, M., Yoshitomi, Y., *et al.* (2021) Metformin Mitigates DPP-4 Inhibitor-Induced Breast Cancer Metastasis via Suppression of mTOR Signaling. *Molecular Cancer Research*, **19**, 61-73. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-20-0115>
- [17] Barreira da Silva, R., Laird, M.E., Yatim, N., Fiette, L., Ingersoll, M.A. and Albert, M.L. (2015) Dipeptidylpeptidase 4 Inhibition Enhances Lymphocyte Trafficking, Improving Both Naturally Occurring Tumor Immunity and Immunotherapy. *Nature Immunology*, **16**, 850-858. <https://doi.org/10.1038/ni.3201>
- [18] Hollande, C., Boussier, J., Ziai, J., Nozawa, T., Bondet, V., Phung, W., *et al.* (2019) Inhibition of the Dipeptidyl Peptidase DPP4 (CD26) Reveals Il-33-Dependent Eosinophil-Mediated Control of Tumor Growth. *Nature Immunology*, **20**, 257-264. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0321-5>
- [19] Wang, H., de la Vega, M.R., Zhang, D.D., Yu, S. and Zheng, H. (2016) Response to Comment on “NRF2 Activation by Antioxidant Antidiabetic Agents Accelerates Tumor Metastasis”. *Science Translational Medicine*, **8**, 334ra351. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1805>
- [20] He, L., Zhang, T., Sun, W., Qin, Y., Wang, Z., Dong, W., *et al.* (2020) The DPP-IV Inhibitor Saxagliptin Promotes the Migration and Invasion of Papillary Thyroid Carcinoma Cells via the NRF2/HO1 Pathway. *Medical Oncology*, **37**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01419-0>
- [21] Curiel, T.J., Coukos, G., Zou, L., Alvarez, X., Cheng, P., Mottram, P., *et al.* (2004) Specific Recruitment of Regulatory T Cells in Ovarian Carcinoma Fosters Immune Privilege and Predicts Reduced Survival. *Nature Medicine*, **10**, 942-949. <https://doi.org/10.1038/nm1093>
- [22] Nishina, S., Yamauchi, A., Kawaguchi, T., Kaku, K., Goto, M., Sasaki, K., *et al.* (2019) Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors Reduce Hepatocellular Carcinoma by Activating Lymphocyte Chemotaxis in Mice. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 115-134. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.08.008>
- [23] Qin, C., Zhao, L., Zhou, X., Zhang, H., Wen, W., Tang, L., *et al.* (2018) Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV Prevents High Fat Diet-Induced Liver Cancer Angiogenesis by Downregulating Chemokine Ligand 2. *Cancer Letters*, **420**, 26-37. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.064>
- [24] Kim, S.H., Kang, J.G., Kim, C.S., Ihm, S., Choi, M.G., Yoo, H.J., *et al.* (2017) Synergistic Cytotoxicity of the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Gemigliptin with Metformin in Thyroid Carcinoma Cells. *Endocrine*, **59**, 383-394. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1503-2>
- [25] Wang, Q., Lu, P., Wang, T., Zheng, Q., Li, Y., Leng, S.X., *et al.* (2020) Sitagliptin Affects Gastric Cancer Cells Proliferation by Suppressing Melanoma-Associated Antigen-a3 Expression through Yes-Associated Protein Inactivation. *Cancer Medicine*, **9**, 3816-3828. <https://doi.org/10.1002/cam4.3024>
- [26] Iwakura, T., Zhao, Z., Marschner, J.A., Devarapu, S.K., Yasuda, H. and Anders, H.J. (2019) Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Teneigliptin Accelerates Recovery from Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury by Attenuating Inflammation and Promoting Tubular Regeneration. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **34**, 1669-1680. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy397>
- [27] Lee, J.M., Yoo, I.K., Lee, J.M., Kim, S.H., Choi, H.S., Kim, E.S., *et al.* (2019) Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitor Ameliorates 5-Fluorouracil Induced Intestinal Mucositis. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 1016. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6231-y>
- [28] Kosowska, A., Garczorz, W., Klych-Ratuszny, A., Aghdam, M.R.F., Kimsa-Furdzik, M., Simka-Lampa, K., *et al.* (2020) Sitagliptin Modulates the Response of Ovarian Cancer Cells to Chemotherapeutic Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 8976. <https://doi.org/10.3390/ijms21238976>
- [29] Lee, M., Sun, J., Han, M., Cho, Y., Lee, J., Nam, C.M., *et al.* (2019) Nationwide Trends in Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk among Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Receiving Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors. *Diabetes Care*, **42**, 2057-2064. <https://doi.org/10.2337/dc18-2195>
- [30] Scirica, B.M., Bhatt, D.L., Braunwald, E., Steg, P.G., Davidson, J., Hirshberg, B., *et al.* (2013) Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, **369**, 1317-1326. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1307684>
- [31] Tseng, C. (2016) Sitagliptin Use and Thyroid Cancer Risk in Patients with Type 2 Diabetes. *Oncotarget*, **7**, 24871-24879. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8399>
- [32] Abrahami, D., Douros, A., Yin, H., Yu, O.H., Faillie, J., Montastruc, F., *et al.* (2018) Incretin Based Drugs and Risk of Cholangiocarcinoma among Patients with Type 2 Diabetes: Population Based Cohort Study. *BMJ*, **363**, k4880. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4880>
- [33] Choi, Y.J., Kim, D.J. and Shin, S. (2019) Incident Cancer Risk in Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Treated Patients with

- Type 2 Diabetes Mellitus. *Cancer Management and Research*, **11**, 7427-7438. <https://doi.org/10.2147/cmar.s215107>
- [34] An, X., Duan, L., Zhang, Y., Jia, Q., Zhang, Y. and Qiao, Y. (2025) Association between Antidiabetic Drugs and Cancer Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *World Journal of Diabetes*, **16**, Article 110174. <https://doi.org/10.4239/wjd.v16.i10.110174>
- [35] Li, Z., Lin, C., Zhou, J., Cai, X., Zhu, X., Hu, S., *et al.* (2022) Dipeptidyl Peptidase 4-Inhibitor Treatment Was Associated with a Reduced Incidence of Neoplasm in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of 115 Randomized Controlled Trials with 121961 Participants. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **31**, 957-964. <https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2113056>
- [36] Zhao, M., Chen, J., Yuan, Y., Zou, Z., Lai, X., Rahmani, D.M., *et al.* (2017) Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Cancer Risk in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 8273. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07921-2>
- [37] Dicembrini, I., Nreu, B., Monterecci, C., Mannucci, E. and Monami, M. (2020) Risk of Cancer in Patients Treated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: An Extensive Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Acta Diabetologica*, **57**, 689-696. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01479-8>
- [38] Fu, R., Chen, J., Fang, Y., Wu, Q., Zhang, X. and Wang, Z. (2025) Impact of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Incidence of Colorectal Cancer in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, **16**, 1-15. <https://doi.org/10.1177/20420986251318842>
- [39] Pinto, L.C., Rados, D.V., Barkan, S.S., Leitão, C.B. and Gross, J.L. (2018) Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Pancreatic Cancer and Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 782. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-19055-6>
- [40] Overbeek, J.A., Bakker, M., van der Heijden, A.A.W.A., van Herk-Sukel, M.P.P., Herings, R.M.C. and Nijpels, G. (2018) Risk of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors on Site-Specific Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **34**, e3004. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3004>