

二甲双胍降糖作用及降糖外作用的研究进展

王 慧 皇甫建 肖 瑞

摘 要 二甲双胍作为 2 型糖尿病治疗的一线药物并贯穿治疗始终达 50 年之久,因其新作用不断被发掘,一直是人们的关注热点。新近研究发现,除降糖作用外,二甲双胍还可以用于治疗非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、保护心血管、保护肾脏疾病、抑制肿瘤、抗炎等,本文就近几年有关于二甲双胍降糖分子机制的研究进行简单概述,对所开辟出的多种作用进行综述,为二甲双胍进一步的临床应用提供参考。

关键词 二甲双胍 糖尿病 心血管疾病 非酒精性脂肪性肝病

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.044

2 型糖尿病所致并发症严重影响人类生存质量,而二甲双胍作为 2 型糖尿病患者首选口服药物成为关注热点。二甲双胍可提高肌肉、脂肪组织对胰岛素的敏感度,减轻胰岛素抵抗,其主要通过激活 AMPK 途径来发挥降糖作用。此外,二甲双胍可发挥心血管保护作用,减少心血管事件及病死率的发生,对 NAFLD、PCOS 可起到一定的治疗作用,还可预防肿瘤的发生、保护及预防糖尿病肾脏疾病,以及发挥降脂、降压、抗炎等作用,甚至对其他内分泌疾病如甲状腺疾病也可起到治疗作用。二甲双胍作用众多,新的领域有待进一步被发掘。

一、糖尿病

糖尿病是由遗传因素、免疫功能紊乱、微生物感染及其毒素、精神因素等各种致病因子作用于机体导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗引发的一种常见的以葡萄糖和脂肪代谢紊乱,血浆葡萄糖水平升高为特征的内分泌代谢疾病,久病者常伴发心脑血管、肾脏、眼及神经等病变,严重者可发生酮症酸中毒、高渗性昏迷而威胁生命。随着饮食结构和生活方式的变化,全球糖尿病的发生率日益增加,2010 年中国国家疾病预防控制中心和中华医学会内分泌学分会调查中国 18 岁以上人群糖尿病的患病情况,应用 WHO 1999 年的诊断标准显示糖尿病发生率为 9.7%,证实我国可能已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家,若同时以

糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病诊断标准之一,则其发生率为 11.6%^[1]。糖尿病分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、其他特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病。在糖尿病患者中,2 型糖尿病占绝大多数,所以糖尿病的防治尤其是 2 型糖尿病及并发症的防治已成为重中之重。

二、二甲双胍降糖作用及分子机制

目前临床上使用的糖尿病降糖药物包括多种口服药物及胰岛素制剂,众多降糖药物中,二甲双胍已被多个指南明确定义为 2 型糖尿病的一线用药及药物联合中的基本用药,成为 2 型糖尿病患者降糖药物的首选^[1]。尤其适用于肾功能正常的肥胖或超重、高胰岛素血症的糖尿病患者,其不仅可单独使用,还可与磺脲类、 α 糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂以及胰岛素联合使用以增强降糖效果,减少不良反应。二甲双胍是通过提高肌肉、脂肪组织对胰岛素的敏感度,减轻胰岛素抵抗,抑制肝葡萄糖的输出,抑制肝脏糖异生及糖原分解,抑制肠道对葡萄糖的吸收来发挥降糖作用的,其可同时降低 2 型糖尿病患者空腹及餐后血糖,使糖化血红蛋白下降 1%~2%。其常见的不良反应为腹泻、厌食、恶心等,乳酸酸中毒极为罕见。是目前唯一一个既兼顾疗效又兼顾费用及安全的降糖药物。此外,吴琼等^[2]将 68 例 GDM 患者用二甲双胍治疗作为实验组,分别与未进行血糖控制的 GDM 孕妇 33 例及应用胰岛素控制血糖的 82 例 GDM 孕妇进行对照,观察各组血糖控制情况、妊娠结局以及新生儿情况,结果发现差异无统计学意义,证明二甲双胍对 GDM 孕妇血糖控制有较好的疗效,安全性较高,适合在临床推广应用。这一结论目前尚有争议。

基金项目:内蒙古自治区科技计划基金资助项目(1405119);内蒙古自治区卫生和计划生育委员会医疗卫生科研计划项目(201301048)

作者单位:010010 呼和浩特,内蒙古医科大学(王慧);010010 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院内分泌科(皇甫建);010010 呼和浩特,内蒙古医科大学分子病实验室(肖睿)

通讯作者:皇甫建,主任医师,电子邮箱:hjf.999@163.com

二甲双胍作为降糖药物的首选,其降糖机制成为研究热点。近年研究发现二甲双胍是通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)途径来发挥降糖作用的^[3,4]。AMPK是一种细胞能量感受器,是由催化亚基 α 和调节亚基 β 、 γ 组成异源三聚体的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可以通过增加细胞内一磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)水平被激活,当细胞内三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成及消耗不平衡,AMP/ATP比率升高即能量缺乏时,细胞内能量应激可被激活,据报道,二甲双胍并不能直接激活AMPK,而是通过激活LKB1等上游激酶从而激活AMPK,启动分解途径,例如糖酵解、脂肪酸氧化等产生更多的热量,同时可抑制合成途径,如糖、脂肪、蛋白质的合成,从而促使能量达平衡。后来研究发现,二甲双胍可通过轻度抑制线粒体呼吸链复合物I依赖的氧化磷酸化,抑制活性氧生成,激活AMPK,抑制糖异生,促进糖酵解^[5]。二甲双胍还可刺激肾上腺释放 β 内啡肽阻断阿片样 μ 受体增加GluT4表达,抑制PEPCK表达改善外周组织的胰岛素抵抗从而降低血糖。另外,研究发现,二甲双胍在不伴有葡萄糖摄入的情况下通过肠促胰素升高GLP-1受体水平,GLP-1为一种主要由肠道L细胞所产生的激素,属于一种肠促胰素,其生理作用包括促进胰岛 β 细胞的胰岛素分泌,抑制胰岛 α 细胞的胰高血糖素分泌,延缓胃排空。二甲双胍可通过过氧化物酶增殖受体(peroxisome proliferators activated receptor γ , PPAR γ)介导的非依赖性AMPK途径来增加GLP-1受体基因的表达,从而延缓肠道对血糖的吸收来降低血糖。GLP-1类似物如西格列汀为近几年的研究热点^[6]。研究发现,对于有些患者,二甲双胍单独降糖欠佳时,二甲双胍与西格列汀的联合应用可发挥更好的降糖效果^[7]。

三、二甲双胍非降糖作用

1. 二甲双胍心血管保护作用:包括英国前瞻性糖尿病研究(UKPADS)、中国SPREAD研究等在内的研究均表明,二甲双胍可带来显著心血管益处,是目前唯一一个被2013年美国临床内分泌医师分会(AACE)指南推荐有心血管获益证据的降糖药物^[1]。经研究表明,与其他降糖药物相比,二甲双胍可明显降低心肌梗死等糖尿病相关心血管事件的发生率,减缓动脉粥样硬化发生率,其发生不仅与二甲双胍可改善胰岛素抵抗,影响糖脂代谢相关,还与其可增加小

动脉血管收缩性及灌注性,改善心肌预适应能力、影响血管平滑肌、心肌钙离子通道、内皮功能、抑制心肌重塑等作用相关^[8,9]。另外,二甲双胍还可缓解心肌缺血再灌注损伤,其缓解机制可能是通过AMPK-PPAR-线粒体途径来保护缺血再灌注中的心肌细胞,但尚无明确定论,仍需进一步深究。所以糖尿病患者应在糖尿病管理过程中早期使用二甲双胍,以减少心血管事件和病死率的风险^[10]。

2. 二甲双胍对非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的作用:NAFLD是以弥漫性肝脂肪变性为主要特征的临床病理综合征,是一种和IR及遗传易感性密切相关的代谢应激性肝脏损伤。是一个日益严重的全球性健康问题。其主要发病机制可能为胰岛素抵抗及氧化应激。所以改善胰岛素抵抗,减轻体重为该病的首选治疗,最近的研究表明^[11],二甲双胍可以改善胰岛素抵抗,并可能有利于治疗NAFLD。其机制可能与二甲双胍可以在NAFLD中改善生化和代谢功能相关,更因为口服二甲双胍后主要经小肠吸收,肝脏及肾脏浓度很低,最终由肾脏排出,所以不经肝脏代谢,故即使肝功轻度受损,也可使用二甲双胍来减轻胰岛素抵抗达到治疗效果,因此二甲双胍被广泛认为对NAFLD有一定益处。

3. 二甲双胍对多囊卵巢综合征(PCOS)的作用:PCOS是以无排卵、高雄激素血症为特征的常见女性内分泌疾病,临床表现为无排卵、高雄激素血症、痤疮、多毛化、卵巢多囊样、男性化等,其发生与胰岛素抵抗、肥胖及血脂异常关系密切,是2型糖尿病、糖尿病并发症和一些妇科疾病发病的高危因素,二甲双胍通过改善胰岛素抵抗作用增加排卵,提高葡萄糖耐量,降低雄激素,改善卵巢的血供从而明显改善PCOS的临床症状^[12]。研究显示,二甲双胍可能通过改善心理障碍来减轻痤疮,脱发,不孕不育的问题,特别是对于超重和雄激素过多症患者,进而改善多囊卵巢综合征妇女的生活质量。与克罗米芬、口服避孕药、手术等方法相比,二甲双胍具有明显的优势,可作为PCOS的长期治疗方案^[13]。

4. 二甲双胍对肿瘤的作用:糖尿病可能是多种肿瘤如结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌和肺癌等发病的高危因素。近年来许多流行病学及临床研究通过大量临床试验证明二甲双胍发挥良好的降糖作用,而且可明显降低多种肿瘤的发生率^[14,15]。其机制可能与与其激活AMPK信号通路发挥直接抗癌作用相关。目前发现其他抗糖尿

病药物并未展现相同的抗癌活性。因此认为二甲双胍抗癌作用应该与糖尿病活性无关。但其抗癌机制尚不十分明确,仍需进一步研究^[16]。相信以后二甲双胍一定能在肿瘤预防的与防治中发挥重要作用。

5. 二甲双胍对肾脏保护作用:糖尿病肾病是糖尿病的重要微血管并发症之一,目前已成为终末肾衰竭和糖尿病死亡的重要原因。近年来大量研究证实二甲双胍在降糖的同时,还可对肾毒性药物的应用起到肾脏保护和肾脏疾病治疗作用,其不仅能明显减轻糖尿病患者的蛋白尿,还可减轻高血糖毒性对肾小管损伤,研究表明,其机制可能与二甲双胍激活 AMPK 途径,减少炎性因子,抑制相关炎症反应^[17,18]。也可能与二甲双胍降低细胞内的活性氧自由基相关,二甲双胍通过降低能够减轻足细胞的凋亡,而活性氧自由基过多产生在糖尿病并发症发生及发展中有重要作用,故二甲双胍对糖尿病所致肾脏并发症有明确意义,可对糖尿病肾病起到保护及预防作用。其机制仍需开展进一步研究。目前有多个研究表明乳酸性酸中毒的发生率非常罕见^[19]。因此,美国 FDA 最近修订他们的指导方针,并批准使用二甲双胍可用于治疗肾小球滤过率 > 45ml/min 的基础肾脏疾病,这标志着二甲双胍在治疗糖尿病肾病有个新的开始。

6. 二甲双胍与甲状腺疾病的关系:糖尿病和甲状腺疾病作为临床中常见的内分泌疾病,经常同时发生。而且研究显示糖尿病人群较一般人群更易发生甲状腺功能紊乱。研究发现,二甲双胍作为降糖首选药物,对甲状腺疾病也有一定作用,可显著缩小良性甲状腺结节,对恶性结节也有抑制作用,还可降低血清促甲状腺激素的水平,对原发性甲状腺功能减退症及糖尿病合并甲状腺癌术后也有一定作用,其机制可能与 AMPK 通路的激活,胰岛素/胰岛素样生长因子-1 信号的参与相关,但机制尚不明确,还需进一步深究^[20]。

7. 二甲双胍的其他作用:据研究,二甲双胍还可以干预治疗对盐敏感的高血压肥胖患者,其可降低体内升压激素水平,减少钠的重吸收,协助降压^[21]。二甲双胍还可以治疗骨质疏松,目前研究认为糖尿病患者可使骨折风险增加,而二甲双胍可抑制破骨细胞活性,对成骨细胞增殖及分化也有一定作用,故可减少糖尿病骨折风险的增加,也可能对骨质疏松有一定治疗作用^[22]。据报道,胰岛素抵抗和 2 型糖尿病是慢性丙型肝炎病毒感染的常见肝外表现,丙肝治疗与预后不良与二者相关,二甲双胍这种胰岛素增敏剂可提

高丙型肝炎的治疗效果并且降低丙型肝炎发展的风险,这与二甲双胍促进肝纤维化的回归可能相关^[23]。此外,动物及人类研究证实二甲双胍在帕金森病治疗中发挥保护神经的作用,其可能通过抑制多巴胺的数量和体积损失,减少胶质增生,抑制 Tamm - Harsefall (TH) 蛋白损失和提高纹状体多巴胺的运转发挥作用,仍需进一步研究^[24]。

综上所述,二甲双胍降糖以外的多种作用已经被发掘,其中对于 2 型糖尿病,减重、降脂、心血管疾病保护作用、PCOS、NAFLD 的治疗已逐渐渗透于临床,而对于甲状腺疾病、肿瘤、骨质疏松、妊娠糖尿病、丙肝、降压等的治疗还需更多的研究及实验去证明才能逐渐进入临床应用。

二甲双胍可通过 PPAR γ 介导的非依赖性 AMPK 途径来增加 GLP - 1 受体基因的表达来发挥降糖作用,也有研究表明,二甲双胍可能是通过 AMPK - PPAR - 线粒体途径来保护缺血再灌注中损失的心肌细胞。由此可见,二甲双胍的很多作用都与其分子机制相关,甚至与转录因子 PPAR γ 有很大的关系,所以今后可以继续从二甲双胍降糖分子机制通路进行研究,甚至可以将 PPAR γ 作为分子机制通路中的一个靶点深入研究。目前已有证明在动物体内二甲双胍可上调 PPAR γ , 下一步可以对人体进行研究,明确二者的关系,对于二甲双胍的分子机制开展深入研究。

参考文献

- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10):447 - 498
- 吴琼, 张凡, 王薇. 二甲双胍对妊娠期糖尿病患者妊娠结局及新生儿的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(17):2843 - 2845
- Zha QB, Wei HX, Li CG, *et al.* ATP - Induced Inflammasome Activation and Pyroptosis Is Regulated by AMP - Activated Protein Kinase in Macrophages[J]. *Frontiers in Immunology*, 2016, 7(7610):597
- Chen SC, Brooks R, Houskeeper J, *et al.* Metformin suppresses adipogenesis through both AMP - activated protein kinase (AMPK) - dependent and AMPK - independent mechanisms[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 440:57 - 68
- 刘颐轩, 臧莎莎, 宋光耀. 二甲双胍分子机制的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 4:375 - 377
- Defronzo RA, Buse JB, Terri K, *et al.* Once - daily delayed - release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP - 1 and PYY: results from two randomised trials[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(8):1 - 10
- Ji L, Han P, Wang X, *et al.* Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co - administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investigation*,

2016, 7(5):727

- 8 宋娜娜,丁文惠. 二甲双胍心血管保护效应的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 21(12):1140-1141
- 9 Gamble JM, Thomas JM, Twells LK, *et al.* Comparative effectiveness of incretin-based therapies and the risk of death and cardiovascular events in 38,233 metformin monotherapy users[J]. *Medicine*, 2016, 95(26):e3995
- 10 Fung CSC, Wan EYF, Wong CKH, *et al.* Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14(1):137
- 11 Feng W, Gao C, Bi Y, *et al.* A randomized trial comparing gliclazide, liraglutide, and metformin effects on diabetes with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(8):800-809
- 12 Huang TO, Chen PC, Wu MH, *et al.* Metformin improved health-related quality of life in ethnic Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 14(1):119
- 13 吴阳,张淑贵,刘超,等. 二甲双胍在多囊卵巢综合征中应用的新认识[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(4):255-257
- 14 Farmer RE, Ford D, Forbes HJ, *et al.* Metformin and cancer in type 2 diabetes: a systematic review and comprehensive bias evaluation[J]. *Int J Epidemiol*, 2016;46(2):728-744
- 15 Chae YK, Arya A, Malecek MK, *et al.* Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26):40767-40780
- 16 徐娜,刘长娜. 二甲双胍抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国慢性病预

防与控制, 2016, 8:626-629

- 17 翟丽敏,叶山东. 二甲双胍的抗炎作用及其糖尿病肾脏保护作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2014, 34(5):334-336
- 18 Jasim S, Smith SA. Review: Metformin is linked to reduced mortality in type 2 diabetes with comorbid CKD and CHF[J]. *Ann Int Med*, 2017, 166(8):JC46
- 19 Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, *et al.* Metformin-associated lactic acidosis (MALA): moving towards a new paradigm[J]. *Diabetes Obesity Metab*, 2017, 19(11):1502-1512
- 20 Meng X, Xu S, Chen G, *et al.* Metformin and thyroid disease. [J]. *J Endocrinol*, 2017, 233(1):R43-R51
- 21 Xing XY, Li YF, Fu ZD, *et al.* Antihypertensive effect of metformin in essential hypertensive patients with hyperinsulinemia[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2010, 49(1):14-18
- 22 Zhu XZ, Zheng XY. Metformin prevents nonunion after three-cannulated-screw fixation in displaced femoral neck fractures: a retrospective study[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:1-4
- 23 Mary-Anne D, Joel S, Terry L, *et al.* Improving treatment and liver fibrosis outcomes with metformin in HCV-HIV co-infected and HCV mono-infected patients with insulin resistance: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2016, 17(1):1-10
- 24 Bayliss JA, Lemus MB, Santos VV, *et al.* Metformin prevents nigrostriatal dopamine degeneration independent of AMPK activation in dopamine neurons[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0159381

(收稿日期:2017-07-04)

(修回日期:2017-08-07)

(上接第38页)

- 11 中华医学会神经病学分会. 中国脑血管疾病分类 2015[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(3):168-171
- 12 Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(6):605-606
- 13 姚娟,李国庆,雷建新,等. 维吾尔族和汉族冠心病危险因素与冠状动脉病变对照分析[J]. 心血管康复医学杂志, 2008, 17(1):24-27
- 14 杜晓强,罗仁,茶春喜,等. 维吾尔族与汉族老年冠心病患者冠状动脉病变的临床研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(7):498-501
- 15 黄文军,刘俊明,谢伟,等. 汉族、维吾尔族、哈萨克族冠心病患者冠状动脉病变的临床研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2012, 20(4):212-216
- 16 Salgado JV, Souza FL, Salgado BJ. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: imbalance, counterbalance, or consequence? [J]. *J Cardiol*, 2013, 62(6):331-335
- 17 Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, *et al.* Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chro-

nic kidney disease[J]. *Circ J*, 2010, 74(11):2441-2447

- 18 Nursalim A, Suryaatmadja M, Panggabean M. Potential clinical application of novel cardiac biomarkers for acute myocardial infarction[J]. *Acta Med Indones*, 2013, 45(3):240-250
- 19 Kleczynski P, Legutko J, Rakowski T, *et al.* Predictive utility of NT pro BNP for infarct size and left ventricle function after acute myocardial infarction in longterm follow-up[J]. *Dis Markers*, 2013, 34(3):199-204
- 20 Kivity S, Kopel E, Maor E, *et al.* Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(8):1146-1151
- 21 De Luca G, Verdoia M, Cassetti E, *et al.* High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31:458-463
- 22 罗智,刘宏,王媛. 老年急性冠脉综合征患者血清胆红素及尿酸与冠脉病变程度的相关性[J]. 北京医学, 2015, 4:317-319

(收稿日期:2017-08-23)

(修回日期:2017-09-06)