doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.14.033

二甲双胍临床治疗新用途研究进展*

陈小艺[1],刘 蕊[1,2],徐 珽[1],苏 娜[1△]

(1. 四川大学华西医院药剂科,四川 成都 610041; 2. 四川省成都市第五人民医院药剂科,四川 成都 610000)

摘要:目的 探讨二甲双胍的临床治疗新用途。**方法** 以“二甲双胍”“metformin”为主题词,检索 CNKI、PubMed 数据库,检索时限为各数据库自建库起至 2019 年 12 月,排除题目中涉及“糖尿病”“diabetes”的文献。**结果** 筛选出涉及二甲双胍临床新用途的文献 29 篇,其中中文 4 篇,英文 25 篇;总结得二甲双胍的 10 个临床新用途,即抗衰老、调节体质量、保护心血管、改善多囊卵巢综合征、抗肿瘤、治疗自闭症、逆转肺纤维化、协助戒烟、抗炎、逆转认知障碍。**结论** 二甲双胍除降血糖外,还有未收入药品说明书的多种用途,但多缺乏高质量的证据支持,需进一步开展临床试验验证。

关键词:二甲双胍;2 型糖尿病;临床新用途;适应证;作用机制

中图分类号:R961;R977.1+5 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)14－0125－04

Research Progress of New Clinical Use of Metformin

CHEN Xiaoyi[1], LIU Rui[1,2], XU Ting[1], SU Na[1]

(1. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Department of Pharmacy, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610000)

Abstract: Objective To investigate the new clinical use of metformin. **Methods** The database of CNKI and PubMed was searched with Chinese and English "metformin" as the keywords from the inception to December 2019, and the titles of articles about "diabetes" were excluded. **Results** A total of 29 articles related to new uses of metformin were screened, including 4 Chinese and 25 English articles, and 10 new uses of metformin were summarized, including anti－aging, regulating body mass, protecting cardiovascular system, and improving polycystic ovary syndrome, anti－tumor, treatment of autism, reversal of pulmonary fibrosis, assistance in smoking cessation, anti－inflammatory, reversal of cognitive impairment. **Conclusion** In addition to hypoglycemia, metformin has many uses that have not been included in the drug instructions, but most of them lack high－quality evidence support, which needs further clinical trials.

Key words: metformin; type 2 diabetes mellitus; new clinical uses; indications; mechanism of action

二甲双胍是目前全球应用最广泛的口服降血糖药,用于治疗糖尿病已有 60 多年历史,我国使用也已超过 30 年。2020 年,美国糖尿病协会糖尿病诊疗指南推荐该药作为 2 型糖尿病的一线用药[1]。有研究显示,该药还有抗衰老、调节体质量、保护心血管、改善多囊卵巢综合征(PCOS)、抗肿瘤等作用。现对二甲双胍的新用途及相关研究进展进行综述。

1 文献检索方法与结果

以“二甲双胍”“metformin”为主题词,检索 CNKI、PubMed 数据库,检索时限为各数据库自建库起至 2019 年 12 月,排除题目中涉及“糖尿病”“diabetes”的文献,最后筛选出涉及二甲双胍新用途的文献 29 篇,其中中文 4 篇,英文 25 篇。

2 临床治疗新用途

2.1 抗衰老

CHO 等[2]的研究提出,二甲双胍的抗衰老机制与激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)信号通路有关。动物研究结果显示,二甲双胍通过激活核孔复合物(NPC)和酰基辅酶 A 脱氢酶家族成员 10(ACAD10)途径,直接作用于溶酶体,以及通过对大肠杆菌食物来源的代谢调节来减缓线虫的衰老,延长秀丽隐杆线虫的寿命[3]。二甲双胍能延长小鼠的寿命,却不能明显延长果蝇[4]或大鼠的寿命,也不能进一步延长已经长寿物种(如 F344 大鼠品系)的寿命[5]。二甲双胍抗衰老作用相关临床研究显示,二甲双胍可能会抵消肌肉锻炼的一些好处,但这项研究规模很小,且个体差异很大[6]。2014 年启动的《长寿二甲双胍研究》(MILES)为双盲、安慰剂对照的交叉临床试验,纳入了 14 位人类受试者,以确定服用二甲双胍 1 700 mg/d 可否使糖耐量受损的老年人恢复更多的年轻基因表达。关于骨骼肌和脂肪组织基因表达谱的最新研究显示,二甲双胍的抗衰老机制与调节衰老有关的代谢和非代谢基因表达有关[7]。

2.2 调节体质量

DAY 等[8]的研究显示,二甲双胍通过增加激活转录因子 4(ATF4)和 C/EBP 同源蛋白(CHOP,也称 DDIT3)的表达,诱导模型小鼠肝细胞表达并分泌生长分化因子

*基金项目:中国医学会科技开发中心科普项目[CMEI2021KPYJ(JZX)00204];四川省干部保健科研课题[川干研 2020－111];四川大学华西医院临床研究孵化项目[2018HXFH048]。

第一作者:陈小艺,女,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)1615618184@qq.com。

△通信作者:苏娜,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zoya159@163.com。

15(GDF15),升高血液中GDF15的浓度,进而调节大脑特定区域,抑制模型小鼠摄入高脂饮食。GDF15基因模型小鼠在灌胃二甲双胍后,其对高脂饲料的摄入量明显小于GDF15基因缺乏模型小鼠的摄入量。同时发现,二甲双胍的调节体质量作用是通过GDF15抑制食欲引起,且血液中GDF15的浓度与二甲双胍的剂量相关。

2.3 保护心血管

大量研究及荟萃分析显示,二甲双胍用于心肌缺血再灌注损伤、心肌肥厚和心力衰竭、动脉粥样硬化、高血压等模型动物时可发挥心血管保护作用,该保护效应的重要分子机制与经典AMPK途径及下游信号分子和非经典AMPK依赖途径及其他信号分子有关[9-10]。研究表明,二甲双胍对心脏的代谢、结构和功能有直接影响。二甲双胍的抗炎和抗氧化特性可能间接改善内皮功能,通过减少炎性反应和氧化应激反应,防止内皮纤维化和重塑,从而间接对血管系统产生保护作用,还能通过减少肥大和局部缺血引起的心肌细胞纤维化改善心脏重塑。且临床试验也支持二甲双胍对冠状动脉和心力衰竭的保护作用。二甲双胍可减轻心肌缺血再灌注损伤程度,并预防体液和血流动力学因素引起的不良重塑。但在静止或心脏功能障碍的较晚期阶段,对心肌细胞代谢和收缩功能的影响不明显。可见,来自临床试验和真实世界注册表的整体证据均证实二甲双胍对冠心病和心力衰竭有保护作用[11]。

2.4 改善PCOS

PCOS的主要临床表现有高胰岛素血症、停止排卵、胰岛素抵抗及高雄激素血症等。刘嘉宁[12]的研究结果显示,二甲双胍对胰岛素抵抗有改善作用,可有效降低患者体内的促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平,促进排卵。但二甲双胍用于PCOS的治疗属超药品说明书用药。PATEL等[13]的研究结果显示,二甲双胍对PCOS妇女的临床结局有明显改善,但在代谢和内分泌结局方面无改善。NADERPOOR等[14]的研究结果显示,在改善生活方式的基础上加用二甲双胍6个月以上,PCOS患者的体质量指数(BMI)降低,皮下脂肪组织减少,月经改善。仅改善生活方式6个月与单用二甲双胍6个月患者的BMI无显著差异。表明生活方式与二甲双胍的结合有助于进一步控制体质量,但现有研究样本量较小,持续时间较短,且存在偏倚风险。

2.5 抗肿瘤

流行病学调查发现,糖尿病患者服用二甲双胍后恶性肿瘤的发病率降低。临床前研究确定二甲双胍的抗肿瘤机制可能与损害细胞代谢并抑制致癌信号通路有关,包括通过靶向参与细胞分化、更新、转移和代谢的特定途径抑制减弱肿瘤干细胞(CSCs)活动。FOGARTY等[15]的研究显示,二甲双胍的抗肿瘤机制与激活AMPK途径、抑制肿瘤细胞增殖有关;在胰腺癌、结直肠癌等肿瘤细胞中胰岛素和胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)呈高表达。SALANI等[16]研究发现,二甲双胍的抗肿瘤机制与调控胰岛素/IGF-1轴有关。部分细胞试验及临床试验也提示,二甲双胍与靶向药物联合[17]可提升免疫治疗类药物的疗效[18],以增强化疗药物的作用[19]。但目前二甲双胍抗肿瘤机制的研究还存在一定局限性,许多机制还有待更深入地进行临床前研究予以证实。

2.6 治疗自闭症

GANTOIS等[20]的研究结果显示,二甲双胍能改善脆性X综合征模型小鼠(灌胃10 d)的社交、行为和形态缺陷。脆性X综合征是由脆性X精神发育迟滞1基因(FMR1)缺陷引起的遗传病,可触发大脑中蛋白质的过量生产,改变神经元之间的连接失调和行为,导致言语、行为和社交互动障碍。约影响全世界1/5 000的男孩和1/6 000的女孩,且常与焦虑症和癫痫发作同时被诊断出来。与对照组比较,模型组小鼠的大脑联结及相关行为,如许多自闭症的症状,包括缺乏社会化的行为均恢复正常。二甲双胍可恢复由FMR1基因缺陷所破坏的分子途径,但二甲双胍对这些信号途径的确切作用有待进一步研究。

2.7 逆转肺纤维化

郝伟等[21]的研究显示,二甲双胍能逆转模型大鼠的肺纤维化,包括上调肺组织上皮型钙黏附蛋白(E-cadherin)及紧密连接蛋白ZO-1的表达,下调α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、波形蛋白(vimentin)、Ⅰ型胶原蛋白(collagen Ⅰ)、Ⅲ型胶原蛋白(collagen Ⅲ)和转化生长因子β_1(TGF-β_1)的表达($P<0.05$)及Smad2/3和细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)的磷酸化水平。二甲双胍可抑制肺纤维化大鼠肺泡上皮-间充质转化(EMT),其机制可能与抑制TGF-β_1信号转导通路有关,但其临床前的详细机制尚需进一步研究。

2.8 协助戒烟

国外一项动物研究结果显示,二甲双胍能激活AMPK途径,改善模型小鼠尼古丁戒断症状[22]。已知二甲双胍具有多个外周靶器官,包括肝和骨骼肌,这些器官中AMPK途径的激活也有可能间接导致戒断尼古丁后的行为。另一项研究中,在戒断前1周通过脑室内导向插管集中递送二甲双胍(50 μg/d),激活了海马AMPK途径,但未激活肝脏AMPK途径,完全预防了尼古丁戒断引起的焦虑行为,缩短了厌食潜伏期[23]。上述研究结果表明,二甲双胍可改善尼古丁戒断症状相关的中枢部位而非外周。

2.9 抗炎

SAISHO等[24]的研究结果显示,二甲双胍不仅可通过改善高血糖、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、血脂异常等

改善慢性炎症，还可通过直接抑制核因子 κB（NF－κB）而抑制炎性反应。二甲双胍通过激活 AMPK 途径而抑制细胞因子诱导的 NF－κB 激活[25]。还可抑制高脂饮食致动脉粥样硬化兔的血管壁 NF－κB 活化，并降低血清 C 反应蛋白水平[26]。并能减轻果糖诱导的球囊损伤所致新的内膜增生，抑制胰岛素抵抗大鼠的 c－jun N 末端激酶（JNK）和 NF－κB[27]。这些研究表明，通过激活 AMPK 途径抑制 NF－κB，对于二甲双胍的抗炎作用具有重要性。二甲双胍可降低脂多糖致炎小鼠的脾指数，降低外周血白细胞介素 6（IL－6）和肿瘤坏死因子－α（TNF－α）及肝脏组织中 IL－6 和 TNF－α 的 mRNA 表达水平，升高外周血白细胞介素 10（IL－10）和肝脏组织中 IL－10 的 mRNA 表达水平[28]。

2.10 逆转认知障碍

RUDDY 等[29]的研究结果显示，二甲双胍可激活卒中模型小鼠新生的神经干细胞，促进分化，并导致运动功能恢复，且二甲双胍诱导的神经干细胞扩展和功能恢复具有性激素依赖性，二甲双胍会增加成年雌性小鼠神经前体细胞的大小，并促进雌性动物脑损伤模型认知的恢复。目前，计划将实施临床试验，多伦多医院的一项正在进行的小型研究中，将二甲双胍作为大脑修复药物进行人体试验，以测试其对脑损伤的治疗效果，研究结果尚未对外公布。

3 小结

经典口服降血糖药二甲双胍已在临床前研究中证实了其在抗衰老、调节体质量、保护心血管、改善 PCOS、抗肿瘤、治疗自闭症、逆转肺纤维化、协助戒烟、抗炎、逆转认知障碍等方面新的治疗作用，其作用机制分别与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 AMPK 信号通路，调控胰岛素/IGF－1 轴，恢复由 FMR1 基因缺陷所破坏的分子途径，抑制 TGF－β_1 信号转导通路，直接抑制 NF－κB 等有关。

目前，二甲双胍仍主要作为降血糖药使用，其药品说明书仍未更新适应证。二甲双胍的潜在适应证中，抗炎、抗衰老、抗肿瘤、改善 PCOS、保护心血管方面开展了相关临床试验，而在逆转认知障碍、协助戒烟、治疗自闭症及调节体质量方面只进行了一些相关动物实验研究，大多数二甲双胍的临床新用途缺乏大规模的多中心随机对照试验、系统评价、荟萃分析等高质量的证据支持，属超药品说明书用药，缺少安全性评价和法律保护。建议今后进一步开展针对二甲双胍新用途的临床试验，为临床用药提供理论依据及法律保障。

参考文献

[1] Association American Diabetes. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: *Standards of Medical Care in Diabetes*－2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl 1): S7－S13.

[2] CHO K, CHUNG JY, CHO SK, et al. Antihyperglycemic mechanism of metformin occurs via the AMPK/LXRα/POMC pathway[J]. Scientific Reports, 2015, 30(5): 8145.

[3] CABREIRO F, AU C, LEUNG KY, et al. Metformin Retards Aging in C. elegans by Altering Microbial Folate and Methionine Metabolism[J]. Cell, 2013, 153(1): 228－239.

[4] SLACK C, FOLEY A, PARTRIDGE L. Activation of AMPK by the putative dietary restriction mimetic metformin is insufficient to extend lifespan in Drosophila[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47699.

[5] SMITH DL, ELAM CF, MATTISON JA, et al. Metformin supplementation and life span in Fischer－344 rats[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010, 65(5): 468－474.

[6] KONOPKA AR, LAURIN JL, SCHOENBERG HM, et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults[J]. Aging Cell, 2019, 18(1): e12880.

[7] KULKARNI AS, BRUTSAERT EF, ANGHEL V, et al. Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults[J]. Aging Cell, 2018, 17(2): e12723.

[8] DAY EA, FORD RJ, SMITH BK, et al. Metformin－induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss[J]. Nature Metabolism, 2019, 1(12): 1202－1208.

[9] 吴越阳，赵 威，张幼怡，等. 二甲双胍对高血压合并 2 型糖尿病患者心室重塑的影响[J]. 中华医学杂志，2015，95(44)：3570－3574.

[10] SENA CM, MATAFOME P, LOURO T, et al. Metformin restores endothelial function in aorta of diabetic rats[J]. Br J Pharmacol, 2011, 163(2): 424－437.

[11] NESTI L, NATALI A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data[J]. Nutrue Metabolism Cardiovasc Dis, 2017, 27(8): 657－669.

[12] 刘嘉宁. 二甲双胍运用在多囊卵巢综合征促排卵治疗中的效果浅探[J]. 中国继续医学教育，2016，8(4)：170－171.

[13] PATEL R, SHAH G. Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta－analysis of randomized controlled trials[J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(9): 1545－1557.

[14] NADERPOOR N, SHORAKAE S, DE COURTEN B, et al. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta－analysis[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(5): 560－574.

[15] FOGARTY S, ROSS FA, VARA CIRUELOS D, et al. AMPK causes cell cycle arrestin LKB1－deficient cells via activation of CAMKK2[J]. Mol Cancer Res, 2016, 14(8): 683－695.

[16] SALANI B, DEL RIO A, MARINI C, et al. Metformin, cancer and glucose metabolism[J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(6): 461－471.

[17] ALIMOVA IN, LIU B, FAN Z, et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest *in vitro*[J]. Cell Cycle, 2009, 8(6): 909－915.