



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.020

http://www.gjbl.net/gjblx/fileup/PDF/201306553.pdf

## 二甲双胍降糖外作用的研究进展

杨迪 综述 叶山东 审校

(安徽医科大学附属省立医院内分泌科, 合肥 230001)

**[摘要]** 二甲双胍是一安全有效的抗糖尿病药物, 已被广泛推荐为治疗2型糖尿病的一线用药。随着对二甲双胍研究的深入, 发现其作用不仅局限于降低糖尿病患者血糖, 且对多囊卵巢综合征和非酒精性脂肪肝病等也有一定益处。此外, 二甲双胍可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶, 抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路等阻滞癌症细胞生长。近年来, 其抗动脉粥样硬化、改善血管内皮功能等对心血管的保护作用也成为研究的热点。

**[关键词]** 二甲双胍; 肿瘤; 心血管疾病; 妊娠糖尿病; 脂肪肝; 多囊卵巢综合征

## Advances in the study on metformin beyond its hypoglycemic effect

YANG Di, YE Shandong

(Department of Endocrinology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

**Abstract** As a safe and effective antidiabetic drug, metformin has been considered to be the first line drug for the therapy of diabetes. With further research on metformin, it turns out that metformin can not only lower blood glucose but also display certain benefits for patients with polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease, which is independent of the hypoglycemic effect of metformin. Furthermore, metformin can block cancer cells growth by activation of AMP-activated protein kinase and inhibition of mammalian target of rapamycin signaling pathway. In recent years, the effects of metformin on anti-atherosclerosis, endothelial function protection and other cardiovascular benefits have also become a research hotspot.

**Key words** metformin; tumor; cardiovascular disease; gestational diabetes mellitus; fatty liver; polycystic ovary syndrome

二甲双胍作为双胍类代表药物, 通过改善胰岛素敏感性, 增加外周组织葡萄糖利用及减少肝葡萄糖输出等机制降低血糖。其常见不良反应为胃肠道反应, 罕见为乳酸酸中毒, 其不刺激胰岛

素分泌, 单独使用一般不会导致低血糖, 已被广泛推荐为降低糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者血糖的一线药物。近年来研究显示, 其临床应用不仅仅局限于降低DM患者血糖, 逐渐扩展到其

收稿日期 (Date of reception): 2013-06-20

作者简介 (Biography): 杨迪, 硕士研究生, 主要从事糖尿病及其慢性并发症的研究。

通信作者 (Corresponding author): 叶山东, Email: ysd196406@163.com

他领域如妊娠期DM(gestational diabetes mellitus, GDM)、心血管保护、癌症和多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)等。本文就其降糖之外的临床应用简要综述。

## 1 二甲双胍与非酒精性脂肪肝病

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一常见的肝脏疾病。发病初期,肝细胞质中的三酰甘油(triglyceride, TG)脂滴沉积,形成脂肪肝,进一步可发展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。10%~29%NASH在10年内进展为NASH性肝硬化,4%~27%NASH性肝硬化可发展为肝细胞癌<sup>[1]</sup>。其发病机制复杂,与遗传和代谢应激等均有一定关系。目前其发病机制的假说主要为二次打击学说。初次打击为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),促使外周脂肪分解增加,肝细胞脂肪堆积。二次打击为氧化代谢产物增多,导致脂质过氧化,进而引起肝细胞发生炎症、坏死,并发进展性肝纤维化<sup>[2]</sup>。另外NAFLD的发病与代谢综合征的其他疾病如2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高脂血症和高血压等存在着紧密联系<sup>[3]</sup>。

一些研究表明二甲双胍作为胰岛素增敏剂,可改善IR,同时可改善NAFLD患者肝细胞脂肪变性、生化指标及代谢紊乱<sup>[4-6]</sup>。此外,Haukeland等<sup>[7]</sup>的研究表明:应用6个月二甲双胍的NAFLD患者与安慰剂组相比,肝组织学各项指标虽然并无改善,但二甲双胍可通过改善糖脂代谢有益于患者。2012年美国新版《NAFLD诊断与治疗指南》指出:鉴于目前尚无足够有关二甲双胍改善成人NAFLD患者肝组织学损害的循证医学证据,故目前不推荐用于NASH成人肝病的治疗。因此,二甲双胍是否可以有效作用于NAFLD患者和改善患者病情仍有待进一步研究与探讨。

## 2 二甲双胍与 GDM

GDM是一类特殊类型的DM。GDM可造成患者妊娠期高血压、早产、胎儿巨大等不良结局<sup>[8]</sup>。传统治疗多集中于饮食、运动及胰岛素治疗。近年来,一些随机对照研究表明口服抗DM药物如二甲双胍可以有效地替代胰岛素控制GDM患者血糖,同时降低低血糖等新生儿不良结局发生频

率<sup>[9-10]</sup>。Rowan等<sup>[11]</sup>对母亲患有GDM的2岁儿童随访时发现:孕期使用二甲双胍控制血糖的后代相对于胰岛素治疗组有较大的上臂周长及肩胛下皮褶厚度,提示使用二甲双胍患者的后代体内脂肪分布改变,异位或内脏脂肪减少,更多的脂肪被储存在皮下,可能会改善后代胰岛素敏感性。此外,Eyal等<sup>[12]</sup>对12名服用二甲双胍的分娩产妇的乳汁进行浓度检测,发现哺乳期服用二甲双胍,婴儿暴露于二甲双胍的浓度低,预期未见导致药物的药理作用。

虽然目前仍缺乏长期随访后代是否存在不良结局的研究证据,但二甲双胍可以有效控制GDM患者血糖,为GDM患者提供了除胰岛素外的一种经济、有效的潜在治疗选择。

## 3 二甲双胍与癌症

英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom prospective diabetes study, UKPDS)结果显示:与饮食控制组相比,二甲双胍组随访10年后肿瘤发生风险降低29%<sup>[13]</sup>。Evans等<sup>[14]</sup>于2005年对12000名DM患者进行队列研究,首次报道了服用二甲双胍DM患者癌症发病率明显低于其他抗DM药物治疗的患者,且癌症发病率的降低与二甲双胍服用时间和剂量存在相关性。Landman等<sup>[15-16]</sup>对DM患者进行大规模前瞻性研究都证实DM患者乳腺癌、胰腺癌、胃肠道肿瘤等癌症罹患率增加,但使用二甲双胍的患者,上述肿瘤以及病死率明显降低。上述研究提示二甲双胍的使用可降低某些肿瘤的发生风险,但机制尚不明确。研究显示在乳腺癌、卵巢癌、肾癌等癌症中,参与蛋白质的翻译起始及合成的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路<sup>[17]</sup>呈激活增殖状态<sup>[18]</sup>,二甲双胍可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)抑制mTOR通路的激活,使细胞生长周期停滞,抑制肿瘤生长<sup>[17]</sup>。AMPK为细胞能量状态的传感器,在全身能量平衡中起重要作用,受上游激酶丝氨酸-苏氨酸激酶11(serine/threonine kinase, STK11)调控<sup>[19]</sup>。二甲双胍可通过破坏线粒体呼吸链复合体I,使细胞能量持续下降,激活AMPK<sup>[20]</sup>。调控AMPK的STK11为抑癌基因,通过依赖基因p53的机制,活化基因P21介导的细胞周期依赖蛋白激酶,使肿瘤细胞周期停滞于G<sub>1</sub>期,抑制癌症细胞生长<sup>[21]</sup>。

此外, IR导致的高胰岛素血症通过胰岛素直接促有丝分裂的作用及间接促类胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)产生增加癌症的风险<sup>[22]</sup>。IGF-1通过激活同源受体胰岛素样生长因子受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R) 介导细胞内效应, IGF1R几乎在全部身体组织中表达, 激活促有丝分裂途径, 使细胞增殖<sup>[23]</sup>。二甲双胍可通过提高胰岛素的敏感性, 减轻高胰岛素血症, 降低DM患者罹患癌症的风险<sup>[24]</sup>。

## 4 二甲双胍与心血管

DM为动脉粥样硬化及相关心血管疾病的高危因素<sup>[25]</sup>。Kelly等<sup>[26]</sup>对28000人参加的5个大型的随机对照试验的数据进行分析, 发现强化血糖控制可使心血管疾病风险降低10%, 冠心病的风险降低11%, 非致死性的心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 风险降低16%。UKPDS研究<sup>[13]</sup>报道显示: 磺脲类药物和胰岛素与二甲双胍相比, 在相似或更强的降糖作用情况下, 二甲双胍更加有效地降低T2DM患者MI发病风险, 而磺脲类药物和胰岛素却未降低DM相关病死率, 提示二甲双胍具有一定的心血管保护作用并部分独立于降糖作用之外。二甲双胍可能通过氧化应激及脂质过氧化, 降低组织型纤溶酶原激活物抑制物-1和血管性血友病因子而改善纤溶状态, 抑制血小板聚集, 减轻炎症, 改善血管内皮功能, 减轻动脉粥样硬化, 保护心血管<sup>[27]</sup>。

在DM及非DM大鼠MI动物模型中, 观察到二甲双胍可降低MI缺血再灌注后的心肌损伤程度<sup>[28-29]</sup>, 其机制可能为二甲双胍激活能量传感器AMPK, 磷酸化下游内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 通路及激活过氧化物酶体增殖活化受体 $\gamma$ 辅助活化因子1 $\alpha$  ( $\alpha$  subunit of peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1, PGC-1 $\alpha$ ) 表达有关。eNOS和PGC-1 $\alpha$ 在线粒体的生物合成功能调解及心力衰竭的病理生理过程中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。二甲双胍的使用可改善线粒体功能, 预防不良重塑, 使收缩功能改善, 同时抑制纤维化改善心肌舒张功能, 且其对心肌的保护不依赖降糖作用<sup>[28]</sup>。

## 5 二甲双胍与 PCOS

PCOS是导致生育期妇女不孕的常见病因,

临床表现为排卵紊乱、高雄激素血症、多囊性卵巢。60%~80%PCOS患者存在IR和代偿性高胰岛素血症<sup>[31-32]</sup>。高胰岛素血症增加卵巢雄激素在体内和在体外的生物合成, 并降低性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 在肝中的合成, 最终导致游离的雄激素的生物利用度增加<sup>[33]</sup>。虽然PCOS发病机制仍无确切结论, 但IR可引起患者生殖及代谢紊乱, 已被证实是PCOS发病的重要机制。

近年来, 以二甲双胍为代表的胰岛素增敏剂在PCOS治疗中的作用受到肯定。Cheang等<sup>[34]</sup>对服用二甲双胍同时不控制饮食的PCOS患者进行了3年的随访, 发现二甲双胍可改善患者舒张压和体质质量指数, 增加高密度脂蛋白。Tan等<sup>[35]</sup>将188名PCOS患者按体质质量指数分为正常组、超重组、肥胖组, 按体质质量给予不同剂量二甲双胍治疗6个月, 发现无论治疗前PCOS患者是否存在IR及肥胖, 二甲双胍都可以改善患者的高雄激素血症和痤疮并提高排卵率。这种改善PCOS患者的症状与患者是否存在IR或肥胖无关的机制尚不明确, 有待进一步观察和探讨。

Meta分析表明: 传统促排卵药物克罗米芬仍为PCOS治疗首选, 但对于克罗米芬抵抗的患者, 首选联合二甲双胍, 可诱发排卵, 提高妊娠率和活产率<sup>[36]</sup>。

## 6 结语

二甲双胍作为降糖药物, 已有50多年的临床应用历史, 其对于DM患者的益处早已受到肯定。随着研究深入, 其降糖外作用也逐渐被发掘。虽然其降糖外作用的一些机制仍不明确, 并缺乏大规模的临床对照研究。但相信经过更多深入的研究探讨, 二甲双胍将会造福更多的DM之外的患者。

## 参考文献

1. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights[J]. Science, 2011, 332(6037): 1519-1523.
2. 曾民德. 重视非酒精性脂肪性肝病的研究[J]. 中华肝病杂志, 2003, 11(2): 69-70.  
ZENG Minde. Stress on research of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2003, 11(2): 69-70.

3. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, et al. The role of metformin in the management of NAFLD[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 716404.
4. Garinis GA, Fruci B, Mazza A, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(8): 1255-1264.
5. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(5): 1082-1090.
6. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(2): 172-182.
7. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesb HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44(7): 853-860.
8. Bener A, Saleh NM, Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons[J]. *Int J Womens Health*, 2011, 3: 367-373.
9. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, et al. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: A randomised blinded trial[J]. *Int J Prev Med*, 2013, 4(3): 327-333.
10. Niromanesh S, Alavi A, Sharbat FR, et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3): 422-429.
11. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU). Body composition at 2 years of age[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2279-2284.
12. Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(5): 833-840.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes (UKPDS 34) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 854-865.
14. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients [J]. *BMC*, 2005, 330(7503): 1304-1305.
15. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in Type 2 diabetes: ZODIAC-16[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 322-326.
16. Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 20.
17. Shi WY, Xiao D, Wang L, et al. Therapeutic metformin/AMPK activation blocked lymphoma cell growth via inhibition of mTOR pathway and induction of autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(3): e275.
18. Pópulo H, Lopes JM, Soares P, et al. The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 1886-1918.
19. Kahn BB, Alquier T, Carling D, et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(1): 15-25.
20. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(6): 253-270.
21. Tiainen M, Vaahtomeri K, Ylikorkala A, et al. Growth arrest by the LKB1 tumor suppressor: induction of p21 WAF1 / CIP1[J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(13): 1497-1504.
22. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(5): F27-45.
23. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(4): 921-929.
24. Park HK. Metformin and cancer in Type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(2): 113-116.
25. Lusis AJ. Atherosclerosis[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 233-241.
26. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in Type 2 diabetes[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(6): 394-403.
27. Bianchi C, Miccoli R, Daniele G, et al. Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity/mortality? Yes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (Suppl 2): S342-S348.
28. Yin M, van der Horst IC, van Melle JP, et al. Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(2): H459-H468.
29. Paiva MA, Gon alves LM, Providência LA, et al. Transitory activation of AMPK at reperfusion protects the ischaemic-reperfused rat myocardium against infarction[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2010, 24(1): 25-32.
30. Gundewar S, Calvert JW, Jha S, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure[J]. *Circ Res*, 2009, 104(3): 403-411.
31. De Ugarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment[J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(5): 1454-1460.
32. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(3): 661-665.

33. Farah-Eways L, Reyna R, Knochenhauer ES, et al. Glucose action and adrenocortical biosynthesis in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 120-125.
34. Cheang KI, Huszar JM, Best AM, et al. Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2009, 6(2): 110-119.
35. Tan S, Hahn S, Benson S, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(5): 669-676.
36. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2007, 13(6): 527-537.

(本文编辑 傅希文)

**本文引用:** 杨迪, 叶山东. 二甲双胍降糖外作用的研究进展 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(6): 553-557. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.020

**Cite this article as:** YANG Di, YE Shandong. Advances in the study on metformin beyond its hypoglycemic effect[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2013, 33(6): 553-557. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.020