

## 二甲双胍治疗领域的拓展

苏美梅<sup>1</sup>, 苏伟娟<sup>2</sup>, 杨叔禹<sup>2,3</sup>

(1. 福建中医药大学第二临床医学院, 福建 福州 350108; 2. 厦门大学附属第一医院, 福建 厦门 361001; 3. 厦门市糖尿病医院/厦门市糖尿病研究所, 福建 厦门 361001)

**【摘要】**作为2型糖尿病的一线用药—二甲双胍, 其作用被不断地挖掘, 近年来科学家们发现二甲双胍不仅改善胰岛素抵抗 (IR), 还具有抗癌、抗炎、抗血栓形成、抗衰老等功效; 其治疗的适应症不再局限于糖尿病, 在肿瘤、甲状腺疾病、哮喘、心血管疾病、神经退行性疾病等领域上也开辟了新的疆土; 现就关于二甲双胍对肿瘤、甲状腺疾病、哮喘等疾病的相关研究做一简单的综述。

**【关键词】**二甲双胍; 机制; 作用; 研究进展

**【中图分类号】**R96 **【文献标识码】**A

**【文章编号】**ISSN.2095-6681.2017.26.31.02

DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2017.26.019

作为调整血糖的常用药物—二甲双胍, 已有五百年的历史, 早在中世纪就发现山羊豆 (富含胍类) 具有降糖作用, 直至二十世纪六十年代二甲双胍被正式批用于糖尿病的治疗; 作为T2DM的一线用药的二甲双胍, 其主要机制<sup>[1]</sup>是通过AMP激活的蛋白激酶 (AMPK) 和Sirtuin (SIRT1) 信号, 使胰岛素样生长因子 (IGF) 结合蛋白2 (IGFBP-2) 防止IGF-1与其受体结合, 从而调节胰岛素敏感性, 最终改善T2DM患者胰岛素抵抗。近年来人们发现二甲双胍不仅仅可降低血糖, 还有抗癌、抗衰老、抗炎、抗血栓形成, 对心血管及神经退行性病变具有改善及保护作用。

### 1 二甲双胍与肿瘤

Daugan M等人<sup>[2]</sup>通过流行病学数据统计出二甲双胍可明显减少癌症的发生率和死亡率; 如在妇科常见的肿瘤疾病领域里, Paula Cabello<sup>[3]</sup>等人研究发现二甲双胍可提高糖尿病病人并发乳腺癌的生存率, 减少乳腺癌和转移的发生率; 该药是通过增加介导miR-26a表达和减少其靶向、PTEN和ehz2, 从而有效降低乳腺癌细胞的存活率。Obiageli Ezewuiro<sup>[4]</sup>等人对是否使用二甲双胍药物治疗的子宫内膜癌患者进行回顾性分析, 其结果显示使用者比没用使用者的子宫内膜癌患病率及复发率明显降低, 且生存时间更长。在泌尿系肿瘤疾病的领域里, 加拿大Rashid Khalid Sayyid等人<sup>[5]</sup>回顾既往相关研究, 发现服用二甲双胍可降低前列腺癌发病风险, 而且与前列腺癌患者整体生存率的提高有关, 可降低生化复发风险; 同时也发现二甲双胍与膀胱癌及肾癌的患病率降低和改善有关。

虽然二甲双胍的抗癌作用相对明确, 但目前的临床数据均居于系统回顾性研究, 缺少临床RCT试验的研究结果及相关循证医学证据去支持该结论。目前二甲双胍的抗癌作用机制还尚未清楚, 有科学家<sup>[6]</sup>发现二甲双胍的抗癌机制与多个信号通路, 包括AMP激活的蛋白激酶, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, 胰岛素样生长因子, c-Jun氨基末端激酶/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), 人类表皮生长因子受体-2 (HER2) 和核因子-κB (NF-κB) 通路相关; 二甲双胍对癌症细胞的生物学效应是基于激活AMPK或抑制下游生长因子信号转导mTOR的能力; 二甲双胍对胰岛素样生长因子及其与受体结合途径有间接抑制作用, 其他途径如HER2和NF-κB信号转导通路也有间接抑制作用。

### 2 二甲双胍与甲状腺疾病

Mozghan Karimifar等人<sup>[7]</sup>研究使用二甲双胍与安慰剂, 观

察糖尿病前期患者的甲状腺激素及甲状腺体积的变化, 其结果发现胰岛素抵抗与甲状腺功能及形态学异常有关, 且二甲双胍具有缩小甲状腺体积和降低甲状腺肿、甲状腺结节的发生; Chin-Hsiao Tseng等人通过台湾国民健康保险数据库中, 对T2DM使用二甲双胍降糖治疗的患者并发甲状腺癌的趋势风险进行Cox回归分析, 其结果显示使用二甲双胍的T2DM患者并发甲状腺癌的趋势风险明显下降。其作用机制有人研究表明是通过影响insulin/IGF1和mTOR通路, 从而抑制甲状腺细胞及不同类型甲状腺癌细胞生长; 除此之外, 二甲双胍可能通过激活AMPK, 增强甲状腺激素在垂体和腺苷中的作用, 从而减少糖尿病患者中促甲状腺激素 (TSH) 水平的波动。

### 3 二甲双胍与哮喘

目前哮喘的发病机制尚<sup>[8]</sup>不清楚, 主要是与变态反应、气道慢性炎症、气道高反应性、气道神经调节失常、遗传机制、呼吸道感染、神经信号转导机制和气道重构及其相互作用等有关。有动物研究<sup>[9]</sup>表明, 二甲双胍可缓解肥胖小鼠的过敏性嗜酸性细胞气道炎症, 使支气管肺泡灌洗中的嗜酸细胞和肿瘤坏死因子 (TNF-α) 水平正常, 并且恢复肺组织中的AMPK水平, 而且还可以通过AMPK依赖性通道抑制气道平滑肌细胞增殖; 为此CHUN-YI LI等人运用回顾性队列研究方法对该现象进行了临床研究, 其结果发现二甲双胍的使用可显著降低哮喘患者的发作率及住院率, 同时也表明二甲双胍与COPD合并糖尿病患者的生存获益关系密切。

### 4 二甲双胍与心血管疾病

一些科学家发现二甲双胍具有心血管保护作用, 如Svensson E等人研究发现T2DM患者口服二甲双胍6个月, 不仅可大幅度降低HbA1c水平, 且还可以降低并发心血管事件与死亡的风险。Ou HT等人在评估以二甲双胍为基础用药, 对中国T2DM并发CVD事件的成本-效益研究中发现二线降糖药物 (TZD和DDP-4抑制剂) 中加入二甲双胍与加入磺脲类相比, 前者具有明显降低糖尿病患者并发心血管疾病的风险及死亡率。但二甲双胍对心血管的保护作用机制还尚不清楚, Fenqing Shang等人发现二甲双胍可通过对PARP1-AMPK磷酸化级联在ECs中抑制PARP1的活性和内皮细胞蛋白parylation的表达, 从而减轻内皮功能障碍。

### 5 二甲双胍与神经退行性疾病

目前关于二甲双胍和神经退行性疾病的研究结果仍存在

争议。有相关研究显示二甲双胍可降低T2DM患者并发阿尔茨海默病(AD)的患病率;近期许多科学家在二甲双胍与神经退行性疾病上进行研究,如阿尔茨海默病(AD)、遗忘型轻度认知障碍、帕金森病(PD)等,其结果发现长期使用二甲双胍与其他常规降糖药物相对比,使用二甲双胍的患者具有更好的认知功能,从此结果中可推测二甲双胍可能有延缓或改善脑血管的“衰老”;但目前二甲双胍在神经退行性病变的作用机制尚不清楚,一些科学家认为激活人类神经干细胞中AMPK依赖的途径可能是二甲双胍的神经保护作用;同时也有一些科学家发现二甲双胍在体内可显著降低 $\beta$ -分泌酶1(BACE1)在细胞培养模型蛋白的表达和活性,从而减少BACE1裂解产物和 $\beta$ -淀粉样蛋白的产生;此外,还有一些证据表明,二甲双胍可降低乙酰胆碱酯酶(AChE)的活性,这是乙酰胆碱降解乙酰胆碱(Ach)所需的一种酶,也是参与人体学习和记忆过程中的一种神经递质。

## 6 二甲双胍与多囊卵巢综合征

国内外应用二甲双胍治疗多囊卵巢综合征(PCOS)已有10余年的历史,美国内分泌学会推荐,二甲双胍可作为PCOS合并T2DM/IGT患者,在生活方式干预失败或月经不规律且无法使用避孕药的情况下的一种治疗药物。在该推荐下,Tagliaferri V等人进行了一项二甲双胍与MYO药物对比治疗肥胖型PCOS的RCT研究,其结果发现两种药物均可改善PCOS的胰岛素敏感性,且使用二甲双胍组的患者不仅可减轻体重,调整月经周期和改善Ferriman-Gallwey评分,还可降低黄体生成素、雌二醇、雄激素等激素水平,而这些结果在使用MYO药物组上并未发现。可见二甲双胍在临床治疗PCOS的作用明确,然而一项荟萃分析结果显示二甲双胍虽然可显著改善PCOS的临床预后,但不支持二甲双胍对PCOS的代谢及内分泌的影响;这结果可能与样本量小、随机抽样误差大及临床试验间的异质性高有关。而目前我国药监部门未批准二甲双胍用于治疗PCOS。

## 7 结论

二甲双胍视为一“神药”,在内科系统疾病的治疗占有十分重要的地位,除上述肿瘤、甲状腺疾病、心血管疾病、神经退行性病变等领域外,有资料显示该药还对肾功能不全患者的肾小管上皮细胞具有保护作用;并且对妇科PCOS、皮肤科化脓性汗腺炎(HS)、荷尔蒙痤疮和黑棘皮病等疾病有益。但万物都有两面性,二甲双胍虽然神奇,但也不可避免的存在着副作用,众所周知的是胃肠道的不良反应,McCreight LJ等人发现二甲双胍可增加肠道对葡萄糖的摄取和

乳酸生产,增加GLP-1浓度和肠道内胆胆汁酸,从而改变肠道菌群;胃肠道的不良反应,在初次服用二甲双胍的人群中易发,但大部分人经过长期服用后该反应可减轻,甚至消失;还有更严重的副作用,如乳酸酸中毒,Renda F等人报告了二甲双胍与乳酸性酸中毒的相关性,报告显示在近10年来二甲双胍的不良反应有650例,其中严重不良反应事件占18.2%,二甲双胍相关性乳酸酸中毒有59例(死亡率25.4%)。近期有多次临床报告显示二甲双胍与固定性药疹相关,如Steber CJ等人报告二甲双胍所导致的固定性药疹(FDE)的临床病例。

作为T2DM一线用药的二甲双胍,一种神奇的药物,从最初的降糖作用,到现在的抗癌、抗衰老、减肥等;从最初的治疗糖尿病,到现在对肿瘤、甲状腺疾病、哮喘等,但上述作用均居于系统回顾性分析,还需要完善一个大样本、多中心、随机双盲对照性临床试验及循证医学证据,这将是我們下一步需要完成的工作。

## 参考文献

- [1] Kang HS, Cho HC, Lee JH, et al. Metformin stimulates IGFBP-2 gene expression through PPAR $\alpha$  in diabetic states. *Sci Rep*. 2016 Mar 24;6:23665.
- [2] Daugan M, Dufay Wojcicki A, d'Hayer B, et al. Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer. *Pharmacol Res*. 2016 Nov;113(Pt A):675-685.
- [3] Cabello P, Pineda B, Tormo E, et al. The Antitumor Effect of Metformin Is Mediated by miR-26a in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2016 Aug 10;17(8).
- [4] Ezewuiro O, Grushko TA, Kocherginsky M, et al. Association of Metformin Use with Outcomes in Advanced Endometrial Cancer Treated with Chemotherapy. *PLoS One*. 2016 Jan 20;11(1).
- [5] Sayyid RK, Fleshner NE. Potential role for metformin in urologic oncology. *Investig Clin Urol*. 2016 May;57(3):157-64.
- [6] Lei Y, Yi Y, Liu Y, et al. Metformin targets multiple signaling pathways in cancer. *Chin J Cancer*. 2017 Jan 26;36(1):17.
- [7] Mozghan Karimifar, Ashraf Aminorroaya, Masoud Amini, et al. Effect of metformin on thyroid stimulating hormone and thyroid volume in patients with prediabetes: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2014 Nov;19(11):1019-1026.
- [8] 谢华. 哮喘抗原免疫治疗进展困惑及策略[J]. *临床军医杂志*. 2016, 44(9):978-981.
- [9] 钟薇, 吴聪. 二甲双胍对哮喘小鼠的气道炎症的影响[J]. *广西医科大学学报*. 2016, 33(4):588-591.

本文编辑: 刘欣悦

(上接第30页)

必须要具备的能力, 学生只有这样才能更好地为国家的医疗事业做出贡献, 为患者缓解病痛。随着国家的不断发展, 素质教育开始被人们重视, 临床思维能力就是临床专业的素质教育, 鼓励学生大胆的提出问题解决问题, 鼓励创新思维, 新观点的出现, 帮助学生跳出课本, 在学习基础医疗知识的基础上, 学到一身本领, 在今后的从事的岗位上能够更好地救死扶伤。

## 参考文献

- [1] 朱方争. 临床医学生学循证医学的作用[J]. *广西医科大学学报*. 2013, 12(30):61-62.
- [2] 刘伟. 我国临床医学生开展海外实习的初步探讨[J]. *中国高等医学教育*. 2012, 11(15):107-109.

本文编辑: 刘欣悦