

二甲双胍对缺氧条件下心肌收缩力影响的相关研究进展

王译欧 王玥 王志行 王梓霖 钟之含 周代锋*

(海南医学院 海南海口 571199)

摘要:二甲双胍是现阶段临床常用的降糖药,对2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)起很好的控制效果,但近些年的研究表明二甲双胍的作用效果除降血糖、改善胰岛素抵抗^[1]外,还具有抗炎、抗肿瘤^[2]、心血管保护^[3]、治疗多囊卵巢综合征^[4]等多种效应以及具有“抗心力衰竭”^[5]以及抑制心肌缺血再灌注损伤(Myocardium Ischemia/Reperfusion, I/R)^[6]等作用。我们有理由认为它也对由于体内一系列炎症或氧化应激反应导致的心肌收缩力下降有影响。故本文对二甲双胍作用于心血管疾病与缺氧条件下心肌收缩力下降的机制的相关性进行分析整理,以进一步探究二甲双胍对缺氧条件下心肌收缩力的影响,为深入研究二甲双胍更多功能奠定基础并为临床上治疗由心肌受损引起的心血管疾病提供帮助和药物参考。

关键词:二甲双胍;临床应用;心肌收缩力

1 引言

二甲双胍是一种抗糖尿病药物^[7],不仅有增强胰岛素敏感性的强大能力,而且临床应用的安全性极高^[8],主要用于治疗由不健康饮食习惯包括高碳水化合物或含高比例晚期糖基化终产物(Advanced Glycation End Products, AGEs)的食物,不良生活方式引起的T2DM^[9]及代谢综合征。以往的研究表明,二甲双胍可通过肠、肾、心、脑等器官的多种信号通路抑制缺血再灌注损伤(Ischemia/Reperfusion, I/R)^[10-11]。其中,心肌缺血或供血不足会导致病理性心肌缺氧,使心肌细胞受损,心肌收缩力显著下降。目前对二甲双胍心血管保护作用的研究主要集中在缺血性心脏病上,已有研究证实二甲双胍能显著改善病理性心肌肥厚和纤维化。故我们认为二甲双胍可改善心肌受损程度、影响心肌收缩力对心血管疾病起保护作用。

2 二甲双胍的临床应用

2.1 二甲双胍与糖尿病

二甲双胍是双胍类药物之一,是现阶段临床上最受欢迎的口服降糖药物,被广泛认为是新诊断为2型糖尿病个体的“基础疗法”^[12]。不仅如此,还在主要与磺脲类药物、胰岛素制剂、噻唑烷二酮等各种联合治疗方案中起更显著的控血糖作用^[13]。

2.2 二甲双胍一线治疗

二甲双胍是一线抗高血糖药,主要通过减少肝葡萄糖生成、提高胰岛素敏感性、促进胰腺 β 细胞功能、调节消化道葡萄糖代谢发挥作用。2型糖尿病是最常见的糖尿病类型之一,其主要特点是胰岛素抵抗、胰腺 β 细胞功能异常和肝葡萄糖输出升高^[14]。

2.2.1 AMPK 依赖机制

单磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMPK)是细胞最重要的激酶之一,激活其所在信号通路可促进体内各组织ATP的产生并抑制ATP消耗。故AMPK信号通路能对低葡萄糖、缺血、缺氧、休克等病理状态下细胞低ATP含量做出反应。研究表明二甲双胍主要通过抑制呼吸链复合物I抑制ATP产生,增加细胞质中ADP:ATP的比例下调体内氧化应激程度,即通过抑制肝脏内葡萄糖生成触发AMPK信号通路以调节ATP的供应。例如,AMPK激活骨骼肌细胞中葡萄糖转运体(GLUT-4)的转录和易位增加葡萄糖摄取,从而改善胰岛素抵抗和增强其敏感性。此外,它通过磷酸化乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制脂肪合成并激活肝脏中的脂肪酸氧化,激活果糖磷酸激酶2(PFK2)来刺激分解代谢,促进体内糖酵解。二甲双胍还可下调AMP脱氨酶活性,与抑制呼吸链复合物I作用一致,调节细胞内合成-分解代谢的平衡,使体内血糖恢复稳态。

2.3 二甲双胍与炎症

高糖、高脂引起的相关代谢性疾病常伴有体内一系列的炎症和氧化应激反应,临床上使用二甲双胍治疗患者也可从机体所处状态进行分析^[15]。众所周知,微小炎症在2型糖尿病或高脂血症患者中很常见。异常代谢时体内一些物质过氧化,促使炎症细胞过度表达,释放大量炎症介质包括核因子 κ B/p65(NF- κ B/p65)、细胞间粘附分子1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和白介素6(IL-6)等,改变组织环境使机体处于氧化应激的病理状态^[16]。此外炎症因子的释放,聚集大量相关免疫细胞,加重组织损伤,体内稳态失调。

2.4 二甲双胍与癌症

近年来,二甲双胍已在炎症疾病和多种癌症的治疗中引起极大关注,越来越多的学者认为其可作为肿瘤预防及其治疗药物之一。其抗肿瘤的机制主要与下调肿瘤细胞的增生和迁移能力、诱导增强细胞免疫反应、促进抗肿瘤的细胞因子产生、激活AMPK信号通路和该信号通路级联放大作用有关^[17]。二甲双胍可阻断癌细胞内的线粒体呼吸链电子传递使细胞ATP生成和糖异生减少,抑制肿瘤细胞的增殖^[18];还可通过抑制NF- κ B的活性增强癌细胞对药敏感性,减弱癌细胞化学耐药性。一些研究表明,二甲双胍可提高免疫细胞CD8+/CD4+的比例和细胞毒性T细胞和CD8表面蛋白(CD8+TIL)的功能,增强免疫调节在肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)中的潜力。

2.5 二甲双胍与多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种以雄激素含量过高,卵巢无排卵,出现多囊卵巢为特征的疾病。关于PCOS病因目前多认为与卵巢内的脂肪合成失控^[19]、糖异生异常活跃、胰岛素抵抗以及环境和心理等因素相互作用有关。在代谢水平上,二甲双胍一方面可抑制糖异生,减少生成葡萄糖;同时增强胰岛素敏感性,降低体内高水平的雄激素和胰岛素,调节血脂异常。糖类、脂质代谢改变的机制主要是抑制线粒体的电子传输链,抑制果糖-1,6-二磷酸酶(FBPase)的活性和脂肪酸(FA)合成,在PCOS的治疗中有双重功能。故二甲双胍可防止胰岛素敏感组织中的糖耐量水平升高、脂质储存和脂肪酸氧化受损,从而治疗多囊卵巢综合征。

2.6 二甲双胍与心血管疾病

由于如今人口老龄化加剧,高血压、高血糖、高血脂的现象越来越普遍,肥胖以及糖尿病发病率上升,心血管疾病高发,已严重危及人类身体健康。目前已证实二甲双胍能显著改善病理性心肌肥厚和纤维化。值得注意的是,在观察性研究或系统评价中,二甲双胍与是否用于干预与降低心血管不良结局或死亡风险相关。

2.6.1 二甲双胍保护心血管疾病的作用机制

2.6.1.1 血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 是一层特殊的位于心脏、血管和淋巴管内表面的扁平上皮细胞。研究发现其结构和功能改变是动脉粥样硬化等多种心血管疾病的共同病理特征。细胞缺血、缺氧时自身氧自由基增多, 血管内释放的舒血管效应分子释放明显减少, 缩血管效应分子显著增加, VEC 收缩功能障碍, 加重氧化应激的损伤程度。处于炎症环境时, 大量释放的各种炎症介质、细胞因子增加细胞表面通透性, 更易造成损伤^[20]。而二甲双胍通过磷酸化 AMPK 下调 NF- κ B 信号通路, 抑制炎症反应, 减轻内皮细胞损伤。已有研究证实^[21]激活的 AMPK 可通过磷酸化一氧化氮合酶, 刺激 VEC 产生舒血管活性物质“一氧化氮 (NO)”和新生血管的生成。

2.6.1.2 肥胖、高糖和其他典型的心血管危险因素

脂肪在血管内沉积是心血管疾病高发的重要驱动因素, 胰岛素抵抗也和心血管危险因素密切相关。二甲双胍通过控制心血管疾病发病危险因素进行治疗。已有研究证明二甲双胍作为治疗代谢紊乱性疾病的主要药物能适度的改善体内血脂状况, 重新分配体内脂肪, 降低体内低密度脂蛋白, 减轻细胞糖耐量受损和肥胖程度。

2.7 二甲双胍与心力衰竭

心力衰竭是多种病因引起的心肌综合症, 心肌结构和功能的改变导致原发性心肌损伤和超负荷。射血功能受损后心输出量不能满足组织代谢的需要, 机体失代偿而引起体内循环堵塞、瘀血, 器官组织血液灌注不足等病理改变^[22]。心肌细胞主要通过脂肪酸 β 氧化和葡萄糖的有氧氧化实现供能。有文章报道, 二甲双胍可调节受损心肌的能量代谢, 改善心肌舒缩功能障碍, 通过增加心肌或骨骼肌细胞膜 GLUT-1 和 GLUT-4 减轻游离脂肪酸堆积增多所致的毒性作用, 减缓心肌衰竭。二甲双胍磷酸化激活 AMPK 诱导合成新生血管, 增强内皮功能, 改善心室充盈不足、射血下降的病理过程, 从而抗心衰, 延迟心脏重塑和心肌凋亡的发生^[23]。二甲双胍主要是通过 AMPK-eNOS 途径减少心肌组织中例如成纤维生长因子 (FGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β) 等炎症介质和细胞因子改善心力衰竭。

2.8 二甲双胍与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤是指急性心肌梗死导致冠状动脉部分或完全闭塞后的再灌注损伤。缺血心肌的组织损伤是进行性的^[24], 血管再通后缺血引起的心肌损伤更为突出。二甲双胍通过改善血管内皮细胞功能、抑制体内氧化应激、延迟心肌重塑和细胞凋亡等降低心血管事件的发生率^[25]。通过二甲双胍治疗, 对比 I/R 可观察到心肌细胞胞浆空泡少, 核浓缩、分裂、溶解, 心肌间质水肿和炎性细胞浸润减少。临床研究表明预处理二甲双胍通过减少心肌细胞凋亡, 预防或减轻心肌缺血再灌注的损伤, 是其关键特征。雷帕霉素 (Rapamycin, mTOR) 通过上调蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 等 mTOR 信号通路抑制自噬, 通过负调控 AMPK 等 mTOR 信号通路促进自噬^[26]。在急性心肌 I/R 损伤中, 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-Akt-mTOR 信号转导通路的机制靶点可抑制自噬, 刺激细胞凋亡, 降低心肌细胞的存活率^[27], 在一定程度上保护细胞免受侵害。据报道^[28], 在心肌 I/R 损伤或糖尿病性心脏病损伤的患者可见 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 活化水平升高, 心脏病理加重。二甲双胍可抑制 p38MAPK 活化改善心肌缺血/再灌注条件下动物模型中的心脏功能。早期研究阐述了 Toll 样受体 4 (TLR4) /NF- κ B 途径在细胞因子的生物发生和缺血性损伤中起关键作用。从机制上讲, 细胞中磷酸化的 NF- κ B 和 TLR4 的表达在 I/R 损伤后明显上

调, 而二甲双胍可减轻损伤^[29], 较大程度上逆转了这些成分的表达, 降低炎症反应和细胞凋亡。

3 二甲双胍对缺氧条件下心肌收缩力的影响

二甲双胍广泛运用于临床 2 型糖尿病治疗, 它在单一用药和联合用药方面也已确立具体疗效, 耐受性较好, 不良反应较少, 且具有内在的心血管益处^[30]。但二甲双胍对心脏的保护作用的具体机制尚不清楚。针对已发表的文章, 我们发现二甲双胍对缺氧条件下心肌收缩力的影响及其作用机制的研究, 或者说从“心肌收缩力”这个切入点进行探讨二甲双胍对心脏的保护作用还没有明确结论, 故我们提出从二甲双胍对心肌收缩力的影响进行探讨。心肌收缩力是指心肌纤维不依赖于前、后负荷而改变其收缩强度和速度的一种内在特性, 心肌细胞处于包括感染、缺血、缺氧、中毒等病理条件时心肌收缩减弱^[31]。而心肌收缩不足直接影响心室充盈和射血不足, 造成心脏排血量减少, 引起肺动脉高压、肺循环、体循环的淤血, 组织器官的血液灌注不足等。心肌收缩是一个消耗 ATP 的过程, 而二甲双胍能通过磷酸化 AMPK 激活信号通路, 减少 ATP 的消耗, 故从这个信号通路入手可将二甲双胍与心肌收缩力联系起来。我们考虑到缺氧损伤模型的建立已很成熟, 并且在缺氧条件下机体耗能更多, 可激活 AMPK 信号通路, 引起一系列氧化应激和炎症反应^[32]。现已有研究证明^[33], 二甲双胍有独立于降糖作用之外的减轻机体氧化应激和炎症反应的作用, 所以我们选择以缺氧为损伤模型来探究二甲双胍对缺氧条件下心肌收缩力的影响。

4 小结与展望

随着近年来生活水平的提高, 心血管疾病的高发已成为人们面临的重大问题。肥胖、糖尿病、高脂血症等代谢综合征是引起多种心血管疾病的危险因素, 对该类疾病进行预防和治疗已是医学研究的热点之一。我国对这一方面进行治疗的药物需求较大。现阶段, 对二甲双胍这一药物的多种功效的研究成为医学热点。二甲双胍的抗心力衰竭作用^[5]以及抑制心肌缺血再灌注损伤^[6]等作用让我们有理由认为它对心肌收缩力也有一定的影响。我们将在今后的实验研究中探讨二甲双胍对缺氧条件下心肌收缩力的影响及其具体发生机制。本文主要针对二甲双胍对缺氧条件下心肌收缩力的影响进行综述, 所涉及的临床应用和作用机制也为临床诊治相关疾病提供了理论支撑。

参考文献:

- [1]李卫华,阿卡波糖联合二甲双胍对初诊 2 型糖尿病患者血糖控制及胰岛素抵抗指数的影响[J].实用糖尿病杂志,2020,16(06):46-47.
- [2]蒋腾,朱仲玲,阎昭.二甲双胍抗肿瘤作用的研究进展[J].天津医科大学学报,2020,26(06):577-579+584.
- [3]李金龙,牟月晓.二甲双胍的心血管保护作用[J].中国基层医药,2020,27(19):2424-2426.
- [4]陈萍玉.二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2020,(33):123-124.
- [5]叶文艺.二甲双胍对合并 2 型糖尿病慢性心力衰竭患者的疗效[J].数理医药学杂志,2019,32(08):1216-1217.
- [6]Kanugula AK, Thodeti CK. AMP-activated kinase "Keaps" ischemia/reperfusion-induced necroptosis under control[J]. International Journal of Cardiology, 2018,259:168-169.
- [7]苏丽萍,陆芬,孙晓雪.二甲双胍对 2 型糖尿病患者血糖及血清 Vaspin、LP、RETN 水平的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2020,4(20):55-56.

- [8]朱珠.阿卡波糖和二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效及安全分析[J].医学食疗与健康,2020,(17):92-93.
- [9]Anders S, Schroeter C. Diabetes, diet-health behavior, and obesity[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2015, 6:33.
- [10]Jia Y, Cui R, Wang C, et al. Metformin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via TXNIP-NLRP3-GSDMD pathway[J]. *Redox Biology*, 2020, 32:101534.
- [11]Jo W, Kang KK, Chae S, et al. Metformin alleviates left ventricular diastolic dysfunction in a rat myocardial ischemia reperfusion injury model[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21:1489.
- [12]张俊俊.2 型糖尿病患者门诊抗糖尿病用药处方的合理性分析[J].*中国社区医师*,2020,36(30):13-14.[8]Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*,2017,60:1586 - 93.
- [13]Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017 Sep, 60(9):1586-1593.
- [14]Zhou T, Xu X, Du M, et al. A preclinical overview of metformin for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018 Oct, 106:1227-1235.
- [15]Gou L, Liu G, Ma R, et al. High fat-induced inflammation in vascular endothelium can be improved by *Abelmoschus esculentus* and metformin via increasing the expressions of miR-146a and miR-155 [J]. *Nutrition & Metabolism*, 2020 May 13, 17:13997-3526.
- [16]Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic-disorders [J].*Nature*, 2017,542 (7640): 177-185.
- [17]Seo Yoojeong;Kim Janghyun;Park Soo Jung;Park Jae Jun;Cheon Jae Hee;Kim Won Ho;Kim Tae Il.Metformin Suppresses Cancer Stem Cells through AMPK Activation and Inhibition of Protein Prenylation of the Mevalonate Pathway in Colorectal Cancer.[J].*Cancers*,2020,12(9).
- [18]Xu S, Yang ZY, Jin P, et al. Metformin suppresses tumor progression by inactivating stromal fibroblasts in ovarian cancer [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2018, 17:1291 - 1302.
- [19]Proctor E, Weaver O, Ghosh M, et al. SUN-022 Metformin-Fish Oil Adjunct Therapy Improves apoB-Remnant Lipoprotein and Triglyceride Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(Suppl 1):SUN-022.
- [20]Kitao N, Miyoshi H, Furumoto T, et al. The effects of vildagliptin compared with metformin on vascular endothelial function and metabolic parameters: a randomized, controlled trial (Sapporo Athero-Incretin Study 3)[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2017, 16(1):125.
- [21]Bian W, Jing X, Yang Z, et al. Downregulation of lncRNA NORAD promotes Ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerosis[J]. *Aging*, 2020, 12(7):6385-6400.
- [22]Amara Halabi,Jonathan Sen,Quan Huynh,Thomas H. Marwick.Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis[J].*Cardiovascular Diabetology*,2020,19(1),1123-1208.
- [23]Lai YC, Tabima DM, Dube JJ, et al. SIRT3-AMP-Activated Protein Kinase Activation by Nitrite and Metformin Improves Hyperglycemia and Normalizes Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction[J]. *Circulation*, 2016, 133(8):717-31.
- [24]Luo T, Zeng X, Yang W, et al. Treatment with metformin prevents myocardial ischemia-reperfusion injury via STEAP4 signaling pathway[J]. *Anatolian Journal Cardiology*, 2019, 21(5):261-271.
- [25]Khan SZ, Rivero M, Nader ND, et al. Metformin Is Associated with Improved Survival and Decreased Cardiac Events with No Impact on Patency and Limb Salvage after Revascularization for Peripheral Arterial Disease[J]. *Annals of Vascular Surgery*, 2019, 55:63 - 77.
- [26]Gao Guangyuan,Chen Weiwei,Yan Mengjie,Liu Jinsha,Luo Huiling,Wang Chang,Yang Ping.Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling.[J].*International journal of molecular medicine*,2020,45(1),195-209.
- [27]Zhang C, Pan S, Aisha A, et al. Recombinant human brain natriuretic peptide regulates PI3K/AKT/mTOR pathway through lncRNA EGOT to attenuate hypoxia-induced injury in H9c2 cardiomyocytes[J]. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 2018, 503:1186-1193.
- [28]Sanit J, Prompunt E, Adulyarithikul P, et al. Combination of metformin and p38 MAPK inhibitor, SB203580, reduced myocardial ischemia/reperfusion injury in non-obese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 18(3):1701-1714.
- [29]Li X,Wang L,Yang X,et al. Metformin Attenuates Ischemia-reperfusion Injury of Fatty Liver in Rats Through Inhibition of the TLR4/NF-κ B Axis[J].*Balkan medical journal*, 2020, 37(4):196-202.
- [30]Ismail-Beigi F, Moghissi E, Kosiborod M, et al. Shifting Paradigms in the Medical Management of Type 2 Diabetes: Reflections on Recent Cardiovascular Outcome Trials[J]. *Journal of General Internal Medicine*, 2017,32(9): 1044-1051.
- [31]Muir WW, Hamlin RL. Myocardial Contractility: Historical and Contemporary Considerations[J]. *Frontiers in physiology*, 2020, 11:222.
- [32]罗学秀,刘剑.京尼平对缺氧/复氧损伤后大鼠心肌细胞凋亡及自噬的影响[J].*解剖学报*,2020,51(03):361-366.
- [33]刘长河. 二甲双胍调节 2 型糖尿病大鼠心房 2 型和 3 型小电导钙激活钾通道蛋白表达的信号通路研究[D].中国医科大学,2019.
- 【基金项目】: 大学生创新创业国家级训练项目(项目编号: 202111810016)
- 作者简介:【第一作者】: 王译欧(2000),女,辽宁东港人,海南医学院本科生,研究方向:临床心血管病
- 【通信作者】: 周代锋,男,海南医学院生物化学与分子生物学教授,从事疾病发生的分子遗传机制研究