

◇ 综 述 ◇

二甲双胍抗炎作用的研究进展

戴晓康 综述,叶山东 审校

摘要 二甲双胍作为2型糖尿病治疗的一线首选用药,其除降低血糖外,尚可通过降低促炎因子水平表达、升高抗炎因子水平,激活腺苷酸活化蛋白激酶途径,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白合成通路,抑制氧化应激等机制发挥抗炎作用,可能对各种炎症反应性疾病有一定治疗作用,具有比较广泛的应用前景。

关键词 二甲双胍; 炎症; 治疗

2015-05-08 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:11040606M159);安徽高校省级自然科学研究项目(编号:KJ2011A157)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院内分泌科,合肥 230001

作者简介:戴晓康,女,硕士研究生;

叶山东,男,主任医师,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: ysd196406@163.com

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)10-1521-04

二甲双胍于1957年进入临床使用,大量循证医学证据^[1]显示其有良好的降糖作用和安全性,且具有突出的效价比,目前二甲双胍已被许多权威糖尿病指南(包括美国糖尿病学会、欧洲糖尿病学会、国际糖尿病联盟和中国糖尿病学会等)推荐为2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)治疗的一线首选用药。近年来一些研究^[2-4]显示其在降低血糖的同时具有抗炎作用且对糖尿病慢性并发症及慢性炎症反应性疾病等也有一定益处。该文就其降糖之外的抗炎机制及其在炎症相关性疾病中的作用方面作

菌感染控制效果更佳。组4在堵管例数明显降低的情况下细菌计数和组2差异无统计学意义,可能系组2的负压值最能促进血液循环,创造了较好的微环境,充分发挥免疫细胞功能,抑制了细菌生长。

参考文献

- [1] 裘华德,宋久宏. 负压封闭引流技术[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [2] Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, et al. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures [J]. *Unfallchirurg*, 1993, 96(9): 488-92.

- [3] Morykwas M J, Argenta L C, Shelton-Brown E I, et al. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation [J]. *Ann Plast Surg*, 1997, 38(6): 553-62.
- [4] Zamierowski D S. All foam sponges are not equal in vacuum dressings [J]. *Br J Plast Surg*, 1999, 52(1): 79.
- [5] Nakazawa T, Yasuhara H, Shigematsu K, et al. Smooth muscle cell migration induced by shear-loaded platelets and endothelial cells. Enhanced platelet-derived growth factor production by shear-loaded platelets [J]. *Int Angiol*, 2000, 19(2): 142-6.
- [6] 许龙顺,乔 骋,李学拥,等. 负压对感染创面细菌清除率的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2007, 36(12): 1590-605.

Adjustable VSD device for treatment of complex wounds

Cai Jihuan, Cao Dongsheng, Xie Juan, et al

(Dept of Plastic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract The study used 96 cases with large complex wound including 48 cases of upper limb wound and 48 cases of lower limb wound. The patients were randomly divided into eight groups, including four groups of upper limb wounds and four groups of lower extremities with 12 cases in each group. All groups adopted the vacuum sealing drainage (VSD) treatment after surgical debridement applying different negative pressure treatment. Indicators observed included wound granulation tissue growth, tube plugging rate and the amount of bacteria. The treatment pressure set at 26.60 ~ 46.55 kPa was the best for upper limb wounds but 46.55 ~ 66.50 kPa, for lower limb wounds.

Key words vacuum sealing drainage; negative pressure; complex wound; curative effect comparison

简要综述。

1 抗炎作用机制

1.1 降低促炎因子水平、升高抗炎因子水平 Iso-da et al^[2] 通过体外培养血管内皮细胞,发现二甲双胍可通过抑制蛋白激酶B、细胞外信号调节激酶1/2信号通路,进而抑制核转录因子(nuclear factor, NF)- κ B活化,降低白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 诱导的血管平滑肌细胞、内皮细胞及巨噬细胞促炎因子IL-6、IL-8的释放,进而发挥其抗炎作用。Hyun et al^[3]指出二甲双胍不仅能降低巨噬细胞炎症因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-1 β 、IL-6的分泌,还能升高抗炎因子IL-10的合成。范梅琳等^[4]观察二甲双胍对脂多糖诱导的人急性单核细胞白血病细胞系(human acute monocytic leukemia cell line, THP-1)相关炎症因子分泌及凋亡影响的剂量效应关系的研究表明:二甲双胍可剂量依赖性地降低血清IL-1 β 、IL-6、IL-8和TNF- α 的水平,并剂量依赖性地减少THP-1早期凋亡数目,提示其具有一定的直接抗炎作用,而并非完全依赖控制血糖、血脂、体重等的综合作用。

1.2 激活腺苷酸活化蛋白激(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)途径

AMPK是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白酶,由3个亚基组成:催化亚基(α)和两个调节亚基(β 和 γ),AMPK是巨噬细胞中一种强有力的炎症信号通路的反向调节剂,可直接促使巨噬细胞分化成抗炎功能的表型,从而发挥抑制炎症反应的作用。Sag et al^[5]认为二甲双胍是AMPK的激活剂,二甲双胍可通过直接和间接方式激活AMPK:二甲双胍激活完整活细胞AMPK α 亚单位第172位的苏氨酸残基促使AMPK磷酸化,从而直接激活AMPK,但不能激活无细胞游离状态下的AMPK,因此认为二甲双胍可能通过作用于AMPK上游的激酶激活胞内AMPK,也有可能作为一种前体药物通过修饰作用促进AMPK形成活性形式;另外,二甲双胍可以通过阻断线粒体呼吸链复合体I的电子传递,减少ATP的合成,使胞内AMP的水平上升,AMP/ATP比例上升,从而间接激活AMPK。Hattori et al^[6]认为二甲双胍可剂量依赖地激活AMPK,进而抑制NF- κ B抑制因子(inhibitory NF- κ B, I κ B)激酶(inhibitory NF- κ B kinase, IKK)的活性,降低I κ B的磷酸化和降解,降低促炎因子IL-1 β 和TNF- α 以及依赖两者的NF- κ B的激活,抑制血管细胞黏附分子、E-选择素、细胞间

黏附分子等引发的炎症反应和细胞聚集。李黛等^[7]通过反转录聚合酶链反应技术,检测在二甲双胍及AMPK的阻断剂复合物C干预下,脂多糖诱导的人单核细胞相关炎症因子IL-1 β 、TNF- α 基因水平的表达,结果显示二甲双胍在基因水平上有一定的抗炎作用,且其抗炎途径与激活AMPK有关。

1.3 抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(the mammalian target of rapamycin, mTOR)合成通路

mTOR是蛋白合成的关键调节器,并在细胞生长、增殖、分化和凋亡等多种生物功能中发挥作用。在单核细胞中,mTOR可抑制NF- κ B介导的前炎症细胞因子IL-12生成,增加信号传导及转录激活因子3依赖性抗炎因子IL-10的产生,提示mTOR具有抗炎作用。二甲双胍激活AMPK后,不仅可以抑制肝脏糖异生、降低乙酰辅酶A羧化酶的活性、促进脂肪酸氧化,而且可以抑制内皮细胞增生、降低mTOR活性以及mRNA和蛋白的合成。然而,Kalender et al^[8]发现,在敲除了AMPK的细胞中,二甲双胍可通过抑制重排活化基因鸟苷三磷酸酶下调mTOR,提示二甲双胍对mTOR蛋白合成通路的抑制作用可独立于AMPK之外。

1.4 抑制氧化应激 研究^[9]表明氧化应激与慢性炎症反应有着密切的关系。活性氧簇可以通过IKK上调NF- κ B水平,促进炎症反应。崔珏等^[10]对由长期高脂饲料引发的小鼠机体氧化应激的研究表明长期高脂饲料小鼠与正常小鼠比较,IFN- γ 、TNF- α 和IL-6水平显著升高,IL-10的含量显著降低,说明长期的氧化应激可诱发机体形成慢性低水平炎症。Alhaider et al^[11]在转录水平证实二甲双胍可显著恢复氧化应激相关基因mRNA的表达,并抑制TNF- α 和IL-6等促炎基因的表达和分泌,对糖尿病大鼠肾脏发挥保护作用。

2 二甲双胍抗炎作用及其与疾病的关系

2.1 心血管保护作用 二甲双胍是目前唯一被2013美国临床内分泌医师学会(AACE)指南推荐有心血管获益证据的降糖药物^[12]。心血管疾病的病理基础是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),炎症反应及炎症因子在AS的发生和发展中起着重要的作用。Isoda et al^[1]在体外培养人血管平滑肌细胞、巨噬细胞和内皮细胞时发现,二甲双胍可通过抑制NF- κ B表达,减少炎症反应因子释放,对抗血管炎性反应。Sena et al^[13]报告二甲双胍可抑制巨噬细胞合成迁移抑制因子(前炎症反应因子,通过参

与巨噬细胞激活 AS 斑块的过程),减轻 AS 进程。炎症标志物高敏 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)是心血管事件的独立危险因素,研究^[14]显示二甲双胍可显著降低 T2DM、葡萄糖耐量受损及多囊卵巢综合征患者的血清 CRP 水平。Kim et al^[15]发现二甲双胍可通过激活 AMPK,进而调节血管平滑肌细胞中 TNF- α 介导的炎症反应,且具有一定的剂量依赖效应。Yin et al^[16]在糖尿病及非糖尿病大鼠心肌梗死动物模型中,观察到二甲双胍可降低心肌梗死缺血再灌注后的心肌损伤程度,其机制可能为二甲双胍激活 AMPK,磷酸化下游内皮型一氧化氮合酶通路,及激活过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1α 表达有关。

2.2 肾脏保护作用 研究^[17-18]表明二甲双胍具有一定的肾脏保护作用。糖尿病肾病时各种炎症反应因子和免疫细胞在肾脏大量浸润,其本质上也是一种炎症反应性疾病。杨小娟等^[17]发现二甲双胍可减轻代谢综合征伴肾脏损害患者尿白蛋白排泄率,从而保护肾脏。致炎因子单核细胞趋化因子-1、细胞间黏附分子-1、TNF- α 、IL-6 等可通过介导单核巨噬细胞的粘附趋化等过程在糖尿病肾病早期病变过程中起重要作用,并与蛋白尿、肾小管间质损伤及病变进展有关。Louro et al^[18]分别给予年轻 T2DM 大鼠胰岛素、二甲双胍和格列齐特治疗,发现二甲双胍在降低血糖的同时,明显降低了血 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1 水平,改善了肾功能,减轻了肾小球纤维化和肾脏炎症参数,同时肾脏足细胞融合和间质纤维化也有所改善,提示二甲双胍在肾脏局部存在抗炎和抗纤维化的效应。

2.3 抗肿瘤作用 慢性炎症反应可能与肿瘤的发生、发展密切相关。自 2005 年 Evans et al^[19]首次发现二甲双胍能明显地降低 T2DM 患者肿瘤的发病率以来,流行病学研究^[20]显示二甲双胍能降低 T2DM 患者的胰腺癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、尿道癌、子宫内膜癌等肿瘤的发病率,但机制尚不明确。最近, Hirsch et al^[21]发现,二甲双胍对肿瘤干细胞生长的抑制作用,可能与二甲双胍抑制了与细胞转化相关的炎症通路有关。研究^[22]报告二甲双胍可激活 AMPK 从而抑制 mTOR,导致 mTOR 下游的靶分子解磷酸化,进而下调细胞周期蛋白 D1,将肿瘤细胞阻滞于 G₀ 期/G₁ 期。二甲双胍能抑制肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的转化,CSCs 炎症基因表达升高与 NF- κ B/I κ B 复合体的解离有关^[21]。NF-

κ B 与 I κ B 解离后进入细胞核,激活炎症相关基因,使 TNF- α 、IL- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 等炎症基因表达增多^[23],二甲双胍能抑制 NF- κ B 的活性以及抑制 NF- κ B 下游分子 I κ B 的磷酸化,从而抑制了 NF- κ B/I κ B 复合体的解离,CSCs 的转化受到抑制。

2.4 骨关节保护作用 研究^[24]表明,二甲双胍可通过 AMPK 信号通路影响骨代谢,调节成骨细胞的细胞因子的产生以抑制破骨细胞的生成,刺激护骨素的表达分泌,并可抑制 NF- κ B 的表达分泌,进而减少破骨细胞的分化,从而起到骨关节保护作用。Son et al^[25]研究发现二甲双胍对胶原诱导的类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)有抗炎作用,该抗炎作用与其抑制辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)-17 细胞分化,促进调节性 T 细胞分化,同时抑制破骨细胞分化有关。TNF- α 是在 RA 的发病机制中居于中心地位的炎症因子,其可促使滑膜细胞、纤维母细胞、巨噬细胞等产生多种炎症因子,并通过 NF- κ B、酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子等通路介导 RA 的炎症及关节破坏反应。郭强等^[26]分别给予 II 型胶原诱导的 RA 大鼠模型高剂量二甲双胍、低剂量二甲双胍、甲氨蝶呤灌胃干预治疗,发现高剂量二甲双胍可显著保留关节结构并使其免受侵蚀,且能显著降低大鼠血清中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,升高抗炎因子 IL-10 水平,提示二甲双胍对于 II 型胶原诱导的 RA 大鼠模型有显著的抗炎及关节保护的作用。

2.5 减重作用 肥胖是一种慢性低度炎症性疾病,并可导致胰岛素抵抗。肥胖患者体内有大量脂肪组织,脂肪细胞是脂肪组织发挥作用的主体,能够分泌瘦素、抵抗素、TNF- α 、IL-6 等多种因子。脂肪组织中还包含多种免疫细胞,如脂肪细胞、前脂肪细胞、巨噬细胞及淋巴细胞等,巨噬细胞在脂肪组织中过度表达是肥胖的一个特征,巨噬细胞激活后,可分泌 IL-6 和 TGF- α 等多种炎症因子。2005 年 Cochrane 上发表了一篇关于二甲双胍对体重影响的综述和 Meta 分析^[27],结果表明,短期单药二甲双胍治疗能够有效调节肥胖 T2DM 患者糖脂代谢紊乱,同时存在一定的减重作用。研究^[28]表明二甲双胍能降低肥胖和代谢综合征大鼠模型子代的炎症水平。Souza-Mello et al^[29]予肥胖小鼠二甲双胍干预 6 周,小鼠体重降低,脂肪细胞肥大减轻,且脂肪细胞体积的减小与 TNF- α 水平降低呈正相关性。岳杉等^[30]对二甲双胍干预分化成熟的脂肪细胞,观察瘦素、TNF- α 表达与分泌量的变化,提出二甲双胍抗肥胖、

改善脂代谢的作用可能与改善瘦素、TNF- α 抵抗状态有关。

综上所述,二甲双胍通过一些机制发挥了降糖作用以外的抗炎效应,可能对各种炎症反应性疾病有一定治疗作用,具有广泛的应用前景,但尚需大样本的临床研究予以证实并探讨其机制。

参考文献

- [1] 中国内分泌相关专家小组(统称). 二甲双胍临床应用专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 673-81.
- [2] Isoda K, Young J L, Zirlik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B in human vascular wall cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 611-7.
- [3] Hyun B, Shin S, Lee A, et al. Metformin down-regulates TNF- α secretion *via* suppression of scavenger receptors in macrophages [J]. *Immune Netw*, 2013, 13(4): 123-32.
- [4] 范梅琳, 刘云峰, 章毅, 等. 二甲双胍对脂多糖诱导的 THP-1 细胞相关炎症因子及凋亡的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(9): 801-5.
- [5] Sag D, Carling D, Stout R D, et al. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype [J]. *J Immunol*, 2008, 181(12): 8633-41.
- [6] Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, et al. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor κ B activation *via* AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells [J]. *Hypertension*, 2006, 47(6): 1183-8.
- [7] 李黛, 刘云峰, 梁栋, 等. 二甲双胍对 LPS 诱导 THP1 细胞所产生的相关炎症因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 737-9.
- [8] Kalender A, Selvaraj A, Kim S Y, et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner [J]. *Cell Metab*, 2010, 11(5): 390-401.
- [9] Hulsmans M, Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(1-2): 70-8.
- [10] 崔珏, 肖瀛, 王斌, 等. 硫辛酸改善高脂小鼠氧化应激和慢性炎症的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(7): 583-90.
- [11] Alhaider A A, Korashy H M, Sayed-Ahmed M M, et al. Metformin attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats through modulation of oxidative stress genes expression [J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 192(3): 233-42.
- [12] Garber A J, Abrahamson M J, Barzilay J I, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement-executive summary [J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(3): 536-57.
- [13] Sena C M, Matafome P, Louro T, et al. Metformin restores endothelial function in aorta of diabetic rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(2): 424-37.
- [14] Velija-Asimi Z. C-reactive protein in obese PCOS women and the effect of metformin therapy [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2007, 7(1): 90-3.
- [15] Kim S A, Choi H C. Metformin inhibits inflammatory response *via* AMPK-PTEN pathway in vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(4): 866-72.
- [16] Yin M, van der Horst I C, van Melle J P, 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): H459-68.
- [17] 杨小娟, 王妍妮, 安智, 等. 二甲双胍治疗代谢综合征伴肾脏损害疗效观察[J]. 吉林医学, 2013, 34(35): 7393-4.
- [18] Louro T M, Matafome P N, Nunes E C, et al. Insulin and metformin may prevent renal injury in young type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 653(1-3): 89-94.
- [19] Evans J M, Donnelly L A, Emslie-Smith A M, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients [J]. *BMJ*, 2005, 330(7503): 1304-5.
- [20] Rizo C V, Elisaf M S. Metformin and cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 705(1-3): 96-108.
- [21] Hirsch H A, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(3): 972-7.
- [22] Zhao L, Wen Z H, Jia C H, et al. Metformin induces G1 cell cycle arrest and inhibits cell proliferation in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2011, 294(8): 1337-43.
- [23] Tomatore L, Thotakura A K, Bennett J, et al. The nuclear factor κ B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation [J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(11): 557-66.
- [24] Mai Q G, Zhang Z M, Xu S, et al. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(10): 2902-9.
- [25] Son H J, Lee J, Lee S Y, et al. Metformin attenuates experimental autoimmune arthritis through reciprocal regulation of Th17/Treg balance and osteoclastogenesis [J]. *Mediators Inflamm*, 2014: 973986.
- [26] 郭强, 曹晓瑞, 张大伟, 等. 二甲双胍对 II 型胶原诱导类风湿性关节炎大鼠模型的抗炎及关节保护作用的研究[J]. 国际外科学杂志, 2014, 41(4): 261-4.
- [27] Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): CD002966.
- [28] Desai N, Roman A, Rochelson B, et al. Maternal metformin treatment decreases fetal inflammation in a rat model of obesity and metabolic syndrome [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(2): 136.e1-9.
- [29] Souza-Mello V, Gregorio B M, Cardoso-de-Lemos F S, et al. Comparative effects of telmisartan, sitagliptin and metformin alone or in combination on obesity, insulin resistance, and liver and pancreas remodelling in C57BL/6 mice fed on a very high-fat diet [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119(6): 239-50.
- [30] 岳杉, 张艳红, 耿厚法, 等. 二甲双胍对 3T3-L1 脂肪细胞瘦素、肿瘤坏死因子- α 表达与分泌量影响的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(6): 548-50.