

文章编号: 1672-3384 (2007) -04-0011-04

二甲双胍改善脂质代谢及胰岛素敏感性的机制*

【作者】 任婷婷^{1,2} 郭晓慧¹ 徐国恒²

1 北京大学第一医院 (北京 100034)

2 北京大学医学部 (北京 100083)

【中图分类号】 R977.15

【文献标识码】 B

二甲双胍作为双胍类口服降糖药的代表,已有近50年的临床应用历史。它在糖尿病治疗的临床实践中表现出很好的降糖效果,并有调节血脂,降低游离脂肪酸(FFA)以及改善胰岛素抵抗的作用,临床应用很广泛。但二甲双胍的作用机制比较复杂,迄今尚未被完全阐明。对其作用机制的了解,尤其是对其降低血清游离脂肪酸、改善胰岛素敏感性机制方面的了解,对于更深入地认识二甲双胍以及指导二甲双胍的临床应用有重要意义。以下将对此方面的研究进展进行综述。

1 二甲双胍改善脂质代谢和胰岛素敏感性

既往有很多大型临床试验对二甲双胍的疗效进行了研究。二甲双胍除了能够改善葡萄糖代谢,还能够改善脂质代谢,降低游离脂肪酸并明显改善胰岛素敏感性。

胰岛素抵抗是2型糖尿病的一个重要特征,高胰岛素血症是其表现之一。二甲双胍作为一种胰岛素增敏剂,可以减轻糖尿病^[1,2]和非糖尿病^[3-5]患者中的胰岛素抵抗,并能有效地减少基线和葡萄糖刺激的胰岛素水平。Reaven^[1]等在13名应用最大剂量磺酰脲类降糖药物后血糖仍然控制不理想的2型糖尿病患者中每天应用2.5g的二甲双胍,治疗3个月后,结果显示在葡萄糖钳夹试验中患者胰岛素刺激的葡萄糖摄取增加了24%,而且基础的肝脏葡萄糖输出减少了16%。其按小时平均血浆胰岛素浓度也明显降低(411±73 vs. 364±73 pmol/L)。Wu等^[2]在

12名2型糖尿病患者中应用二甲双胍治疗4个月(起始剂量500mg/d,每周加量500mg,至2500mg/d维持3个月)后,也得出相似的结果,治疗后其血浆胰岛素水平明显降低。由于二甲双胍改善胰岛素敏感性的作用,它在多囊卵巢综合征的治疗中也占有一席之地。临床研究也证实^[3-5],二甲双胍在改善此类患者月经紊乱等症状的同时,明显降低体重以及血浆胰岛素的水平,改善了胰岛素敏感性。二甲双胍也是超重的2型糖尿病患者的首选药物。不像胰岛素、磺酰脲类药物和噻唑烷二酮类药物,二甲双胍可以使肥胖的2型糖尿病患者体重减轻^[6,7],并能减少肥胖患者总体脂肪以及内脏脂肪的含量^[4]。这些均有利于胰岛素敏感性的改善。它可能对体重过重或者胰岛素剂量过大的患者有益。1987年的一个小规模的10名2型糖尿病患者的双盲安慰剂对照试验结果显示,在原有胰岛素基础上加用二甲双胍2.55g/d后,每日胰岛素需要量明显减少^[8]。另外一个包括50例肥胖的2型糖尿病患者的随机双盲对照试验中,在原有胰岛素基础上加用1.7g/d的二甲双胍,血糖控制、空腹血浆胰岛素和外源性胰岛素需要量均显著改善^[9]。

在一些临床研究中,二甲双胍在改善胰岛素敏感性的同时,还表现出一定的改善糖尿病患者血脂谱的能力^[1,2,10,11]。2型糖尿病患者血脂异常的特点是甘油三酯血症,极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)

* 基金资助项目: 本文受国家自然科学基金(No.30270506, No.30670779),北京市自然科学基金(No.5072030),教育部新世纪优秀人才计划(No.NECT-04-0023)和国家重点基础发展规划973项目(No.2006CB503903)资助

和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平增加, 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平降低。在肥胖和血糖控制较差的糖尿病患者中升高的游离脂肪酸水平会加重胰岛素抵抗^[12]。上文中 Reaven^[1]等的研究结果也显示二甲双胍治疗在改善胰岛素敏感性的同时, 血浆游离脂肪酸浓度降低。血浆甘油三酯, 极低密度脂蛋白胆固醇水平降低, 而高密度脂蛋白胆固醇水平升高。Wu^[2]等的研究也得出相似的结果, 治疗后其血浆甘油三酯水平降低而高密度脂蛋白胆固醇水平升高。另外一些包括二甲双胍与胰岛素联用^[11]及单独应用^[13,14]的研究也得出了相似的结论, 二甲双胍治疗可以降低血浆 FFA, 改善血脂。上述临床研究均显示, 二甲双胍可以降低血浆游离脂肪酸的水平, 并降低甘油三酯以及极低密度脂蛋白的水平。二甲双胍治疗降低了总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的水平而保持或增加了高密度脂蛋白胆固醇的水平。总之表现出对脂质谱有利的影响。

2 二甲双胍改善脂质代谢及胰岛素敏感性的相关机制

虽然大量的临床研究都显示二甲双胍能够改善脂质代谢和胰岛素敏感性, 但以往对其研究多集中在降糖方面的机制, 对其如何改善脂质代谢从而改善胰岛素敏感性的机制研究甚少。而目前脂质代谢紊乱在胰岛素抵抗中的作用已经越来越多地被提及。由于游离脂肪酸在胰岛素抵抗中的重要作用, 了解二甲双胍影响游离脂肪酸以及脂肪分解代谢的作用机制, 是研究二甲双胍改善胰岛素敏感性机制的重要前提, 同时对认识脂肪分解的机制也有重要意义。

2.1 在肝脏中的作用

对人类肝细胞瘤 HepG2 细胞系中的研究发现, 二甲双胍浓度时间依赖地增加 AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK), 增加乙酰辅酶 A 的磷酸化, 并相应地增加 AMPK 的活性和抑制乙酰辅酶 A 的活性, 从而减少高糖增加的该细胞系中甘油三酯和胆固醇的聚集, 改善了胰岛素

的敏感性^[15]。在 SD 大鼠原代肝脏细胞中的结果与此一致, 二甲双胍通过 AMPK 磷酸化的增加, 抑制乙酰辅酶 A 的活性, 并减少细胞中 S14, 脂肪酸合成酶 (Fatty acid synthase, FAS), 固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) mRNA 的表达, 以及 SREBP-1 的蛋白表达, 从而抑制脂肪酸和极低密度脂蛋白胆固醇的合成。同时此研究也发现二甲双胍干预使肝脏中游离脂肪酸氧化增加^[16]。提示二甲双胍可以通过增加 AMPK 磷酸化并影响脂质代谢中相关酶的作用, 抑制肝脏中甘油三酯和胆固醇合成, 同时增加脂肪酸的氧化, 从而改善肝细胞的胰岛素抵抗。在二甲双胍干预的 SD 大鼠中 (二甲双胍 100mg/d, 共干预 5d, 大鼠体重 300~350g), 体内研究的结果与体外研究的结果一致, 并且血中甘油三酯含量轻度降低, 肝脏的脂肪酸氧化明显增加^[16]。上述研究结果为临床研究中二甲双胍降低甘油三酯、总胆固醇以及 FFA 的作用机制提供了一定的解释。

2.2 在脂肪组织中的作用

脂肪组织中的脂肪分解是影响脂质代谢以及游离脂肪酸水平的重要因素, 二甲双胍在改善脂质代谢、降低游离脂肪酸的同时, 也影响脂肪分解。此方面的研究不多, 但仍提示我们二甲双胍可能通过对脂肪分解代谢的影响调节脂质代谢。

在体外实验中, 二甲双胍在能分化成脂肪细胞的 C3H10T1/2 细胞系中可以剂量依赖地刺激基础状态的脂肪分解, 但能够抑制肾上腺受体激动剂 CL316243 引起的脂肪分解^[17]。然而在 14 名体重指数在 $(48.2 \pm 2) \text{ kg/m}^2$ 的重度肥胖患者中, 通过原位透析的研究方法发现 1mM 的二甲双胍可以抑制皮下脂肪基础状态的脂肪分解, 并抑制肾上腺素和异丙肾上腺素刺激的脂肪分解^[18]。最近一项在原代大鼠脂肪细胞中进行的研究发现, 二甲双胍能够剂量依赖地抑制肿瘤坏死因子 α 刺激的脂肪分解, 并能够抑制高浓度葡萄糖或异丙肾上腺素刺激的脂肪分解^[19]。提示在脂肪分解增加的情况下, 二甲双胍存在抑制脂肪分解的作用。二甲双胍究竟刺激或者抑

制脂肪分解,还是双向作用,目前尚无定论。对其影响脂肪分解的具体作用机制的研究也非常少。最近有研究发现^[20],在3T3-L1前脂肪细胞系中,异丙肾上腺素可以时间剂量依赖地增加AMPK Thr-172残基的磷酸化,从而增加其活性,cAMP的类似物也有相似的作用。当用腺病毒转染的方法过表达显性抑制型的AMPK时,异丙肾上腺素刺激的脂肪分解可以被降低50%。由于二甲双胍同样也可以时间剂量依赖地增加AMPK Thr-172残基的磷酸化,是否二甲双胍在脂肪组织中也可能有相似的作用?在二甲双胍抑制肿瘤坏死因子 α 刺激的脂肪分解机制的研究中发现,二甲双胍可以抑制TNF α 刺激的ERK1/2磷酸化增加以及脂滴周围包被蛋白Perilipin表达的下调^[19],二甲双胍是否主要通过此通路影响脂肪分解?抑或有其他未知的作用机制?关于此方面的研究目前仍然较少。由于上述研究的对象和方法不尽相同,二甲双胍对脂肪分解的这种矛盾的结果也需要进一步的研究来证实。

3 展望

二甲双胍在临床上有很好的改善糖脂代谢的治疗效果,但它确切的作用机制目前仍有很多的疑问。尤其在其降低游离脂肪酸,改善血脂谱方面的机制研究仍需进一步的证实。二甲双胍可以改善胰岛素敏感性基本已达到共识,它是否可以通过抑制肥胖和糖尿病时增加的脂肪分解,从而降低游离脂肪酸,改善胰岛素敏感性,仍然是有待于进一步研究的问题。它对脂肪分解的确切作用如何?以及它对影响脂肪分解的相关因素有没有相应影响,从而能间接影响脂肪分解?它对肥胖和糖尿病的病理状态下升高的TNF α 和葡萄糖水平所刺激的脂肪分解有无相应的影响作用?所有这些未被阐明的问题,对于研究二甲双胍改善脂质代谢和胰岛素敏感性的机制都非常重要,这也是未来研究的热点。

【参考文献】

[1] Reaven GM, Johnston P, Hollenbeck CB, et al. Combined met-

formin-sulfonylurea treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 74: 1020-1026

- [2] Wu MS, Johnston P, Sheu WH, et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1990, 13: 1-8
- [3] Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 139-146
- [4] Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 2767-2774
- [5] Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, et al. Metformin induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 1999, 48: 511-519
- [6] Hermann LS, Scherster'n B, Bitze'n PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care*, 1994, 17: 1100-1109
- [7] Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care*, 1999, 22: 33-37
- [8] Leblanc H, Marre M, Billault B, et al. Value of combined subcutaneous infusion of insulin and metformin in 10 insulin-dependent obese diabetics. *Diabetes Metab*, 1987, 13: 613-617
- [9] Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, et al. Metformin for obese, insulin treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993, 44: 107-112
- [10] DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333: 541-549
- [11] Robinson AC, Burke J, Robinson S, et al. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care*, 1998, 21: 701-705
- [12] Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol*, 1999, 84: 3J-10J
- [13] Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2000, 49: 2063-2069
- [14] Abbasi F, Kamath V, Rizvi AA, et al. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effects of the addition of

(下转第10页)

或 $GFR \leq 15 \text{ mL/min}$, 或 $Scr \geq 8 \text{ mg/dL}$, 或内生肌酐清除率降至 0.3 mL/s 左右, 或 $Scr \geq 6 \text{ mg/dL}$ 伴有少尿、大量浆膜腔积液、心衰难以用药物纠正; 或 Scr 虽 $\leq 6 \text{ mg/dL}$, 但少尿或无尿, 均应果断采用替代疗法 (CAPD)。

CAPD 的选择应视情况而定。目前推崇以腹透为首选, 认为安全、简便、经济, 尚可外出旅游和参加工作等众多优点。DN 病人腹透尚有未解决的问题: ①腹腔感染率仍高, 尽管应用“双联”和改良方法, 腹膜炎发生率仍居高不下。②含糖腹透液灌入后引起腹膜基质蛋白合成增加, 腹膜纤维化。③老年人居多, 腹膜老化率高, 影响毒素清除或水的超滤障碍。④糖及水的灌入, 影响食欲、影响消化。⑤营养不良发生率高^[14,15]。

血液透析适合于无法自行操作者, 腹膜透析技术失败者, 有不能纠正的严重低蛋白血症者。糖尿病肾病肾衰竭患者透析 5 年的存活率为 28.1%。采用每日 2~3h, 或 12~14h/周, 保持 $KT/V \geq 2.2$ 。

DN 肾移植长期存活率已有了很大提高, 尤其是肾-胰联合移植者, 生活质量有显著改善。但 DN 肾移植后约 36% 的病人移植肾也会发生 DN。所以, DN 的肾移植问题尚需进一步深入研究, 才能获突破性进展。

【参考文献】

- [1] 卫生部疾病控制司, 中华医学会糖尿病分会. 中国糖尿病防治指南, 北京: 北京大学出版社, 2004: 3-4
- [2] Mogensen CE, et al. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am*, 1988, 72 (6): 1465-1492
- [3] 王战建, 刘珊. 糖尿病肾病发病机制的研究进展. *国际泌尿系统杂志*, 2006, 26 (5): 693-696
- [4] 林善钺. 糖尿病肾病. *中华内科杂志*, 2005, 44 (3): 229-231
- [5] 刘志红. 糖尿病肾病: 深入研究, 全面认识, 推进临床. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22: 519-520
- [6] 潘静, 魏明竟. 尿液微量白蛋白的研究近况. *临床检验杂志*, 2003, 21 (5): 316-317
- [7] 杨金奎, 谌贻璞. 美国糖尿病协会对糖尿病肾病的临床建议. *基础医学与临床*, 2003, 23 (4): 353-358
- [8] 王保法, 李红. 糖尿病肾病治疗进展. *国外医学: 内科学分册*, 2006, 33 (9): 393-396
- [9] Mogensen CE, Poulsen PL. Microalbuminuria, glycemic control, and blood pressure predicting outcome in diabetes type 1 and type 2. *Kidney Int*, 2004, 92 (Suppl): S40-S41
- [10] Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, et al. Importance of baseline distribution of proteinuria in renal outcomes trials: lessons from the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 (6): 1775-1780
- [11] McMurray S, Johnson G, Davis S, et al. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40 (3): 566-575
- [12] 褚芹. 糖尿病肾病的中医研究进展. *中医药学刊*, 2006, 24: 96-97
- [13] 周栋, 孙伟. 糖尿病肾病的中医药临床研究进展. *河南中医*, 2005, 25: 81-82
- [14] 王金泉, 刘志红. 终末期糖尿病肾病肾替代治疗. *医学研究生学报*, 2006, 19 (7): 664-667
- [15] 俞雨生, 季大玺. 终末期糖尿病肾病与透析治疗. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2006, 15 (4): 376-379
- [15] Mengwei Zang, Adriana Z, Xiuyun H, et al. AMP-activated Protein Kinase Is Required for the Lipid-lowering Effect of Metformin in Insulin-resistant Human HepG2 Cells*. *J Bio Chem*, 2004, 279, 46: 47898-47905
- [16] Gaochao Z, Robert M, Ying Li, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest*, 2001, 108: 1167-1174
- [17] James M.L, Steven A.K, Mark A.P, et al. Effects of troglitazone and metformin on glucose and lipid metabolism alterations of two distinct molecular pathways. *Biochemical Pharmacology*, 1997, 54: 801-808
- [18] Flechtner-Mors M, Ditschuneit H. H, Jenkinson C. P, et al. Metformin inhibits catecholamine-stimulated lipolysis in obese, hyperinsulinemic, hypertensive subjects in subcutaneous adipose tissue: an in site microdialysis study. *Diabetic Medicine*, 1999, 16: 1000-1006
- [19] Ren T, He J, Jiang H, et al. Metformin reduces lipolysis in primary rat adipocytes stimulated by tumor necrosis factor- α or isoproterenol. *J Mol Endocrinol*, 2006, 37 (1): 175-183
- [20] Wu Yin, James Mu, Morris J. Birnbaum. Role of AMP-activated Protein Kinase in Cyclic AMP-dependent Lipolysis In 3T3-L1 Adipocytes. *J Bio Chem*, 2003, 278, 44: 43074-43080

(上接第 13 页)

metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1863-1869