



## 二甲双胍近期医学动态

汪尔佳

美国默沙东药物研究所

二甲双胍是一老牌降血糖药，经过 60 年来的临床实践，已经成为治疗二型糖尿病的一线用药。在治疗二型糖尿病的过程中，发现二甲双胍还有其他的临床疗效，比如可以预防和延缓糖尿病的发生，治疗代谢紊乱综合症和多发性卵巢囊肿<sup>[1]</sup>。近年来，二甲双胍新的功效不断出现：减肥，预防或者治疗癌症，甚至有延缓衰老的作用。这些潜在的临床益处，一方面促使前期基础研究的不断进展，另一方面需要大型临床双盲对照试验加以证实，从而为临床医学提供坚实的基础。

历史上二甲双胍的发现及临床使用也颇有趣味。最早可以追溯到 17 世纪，当时法国人在草药中，即山羊豆的叶子中，发现了类似二甲双胍的胍类化合物山羊豆碱，彼时民间用于瘟疫，发热，蛇咬伤等治疗。1653 年，医书中首次记载了山羊豆具有降低血糖的作用。

之后虽然在动物实验中证实了含胍的山羊豆碱是山羊豆降低血糖的主要成份，但是这些化合物对人体有明显的不良作用。1922 年，二甲双胍首次人工合成，但不巧的是，一年后加拿大班廷医生等发现胰岛素可以快速有效地降低血糖，这就将出世不久的二甲双胍不幸地关进了冷门，冷板凳一坐就是 30 余年。

直到 1957 年二甲双胍又重见光明，法国医生 Jean Sterne 在治疗流感病人的临床观察中证实了其可以安全地控制糖尿病人的血糖，至此在法国首

次获得治疗糖尿病的临床批准，当时他用了库鲁化 (Glucophage) 这样一个好听的药名，意思是可以将葡萄糖吞噬殆尽。之后 1958 年英国相续开始了临床应用。但是美国 FDA 一直忧虑其相似结构的苯乙双胍的副作用和乳酸中毒，直到 1994 年才予以临床批准。

目前医学界需要澄清的是二甲双胍潜在的多种医学用途，是出于同一种药理作用机制还是不同的作用机制？

二甲双胍预期的药理作用是降低血糖，治疗二型糖尿病，它是如何做到的呢？

关于二甲双胍降低血糖精准的药物作用机制，目前共识是通过提高肝细胞对胰岛素的敏感性，包括对胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 的敏感性，从而降低了肝内葡萄糖的生成，通过抑制  $\alpha$ -磷酸甘油脱氢酶，改变了细胞内氧化还原状态，从而减少乳酸与甘油转化为葡萄糖的能力。而肝外则表现为肌肉与脂肪组织增加对葡萄糖的吸收，肠道则为减少葡萄糖的吸收。

另一方面，二甲双胍进入细胞后抑制了线粒体 I 型复合体，改变了 AMP 与 ATP 的比值，从而激活了 AMPK，进一步影响下游一系列酶的活性，包括糖异生的限速酶，果糖 1,6-双磷酸酶，控制了非糖物质转化为葡萄糖的能力。

二甲双胍抗衰老的机制比较复杂，主要包括两个途径，通过代谢途径激活 AMPK，通过抗氧化途径抑制线粒体 I 型复合体电子传递系统。这方面的文献，Kulkarni 等近期做了很好的综述<sup>[2]</sup>。

二甲双胍进入细胞和线粒体是通过有机阳离子

DOI: 10.14218/MRP.2021.001

通讯作者：汪尔佳 Email: erjiawangmd@gmail.com

转运蛋白和多种药物和毒素转运蛋白发挥作用的。进入线粒体后可以抑制线粒体呼吸链 I 型复合体中氧化还原酶和电子传递功能，导致下游区一系列效应，可能涉及代谢和非代谢两个作用途径。它的一个直接效果就是增加了一磷酸腺苷的浓度，即 AMP 与 ATP 的比值。新近的研究表明这是通过溶酶体 v-ATPase-AXIN/LKB1 激活 AMPK；它还可以直接和间接抑制 mTORC1，进而提高过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 $\alpha$ ) 的表达，诱导 SIRT1 和营养物质感应系统，抑制晚期糖基化终末产物 (Advanced Glycation End products, AGEs)，后者又可直接或间接抑制 NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)，并能抑制炎症细胞因子的表达，比如 IL-6 与 IL-1 $\beta$ 。另一方面可以激活 UIK1 和促进细胞内自噬功能，从而导致一系列下游效应：减少表观遗传学的改变和干细胞功能障碍以及保持蛋白质内稳态 (proteostasis)。

二甲双胍尚有一些作用与激活 AMPK 无关，其包括调节 Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-Related Factor 2)，抑制过氧化状态和炎症反应。新近的研究发现二甲双胍能够提供分支氨基酸，改善肠道菌群，并能通过生长分化因子 15 (growth/differentiation factor 15, GDF15) 改善能量代谢和减少体重增加。

二甲双胍通过改善大脑细胞对营养物质的敏感度，增强自噬作用，细胞内部信息沟通，防止大分子损伤。通过调节线粒体功能和转录功能，延缓端粒缩短和衰老速度，这是它触发大规模临床试验用来证实延缓衰老的药理基础。

二甲双胍防治癌症的作用机制，同样涉及胰岛素的敏感性，激活 AMPK，抑制 mTORC1 和肿瘤细胞的增生作用。

糖尿病或代谢综合症的病人诱发癌症的风险比一般人群高。二甲双胍因为对癌症细胞增生途径潜在的靶向作用，被认为是一种新型预防或治疗癌症的药物。又因其改善血糖的调控，减少血液中胰岛素的水平，从而间接抑制肿瘤细胞的产生，这是因

为葡萄糖和胰岛素本身可以促进肿瘤细胞的增生。实验数据也支持二甲双胍有直接阻止肿瘤细胞生成、增生、侵袭和转移的特殊作用，比如动物实验数据支持激活 AMPK 减少 mTORC1 通路的作用。早期的流行病学研究也可以看出，糖尿病人使用二甲双胍后降低了癌症的风险。

综合分析早年的临床结果表明，比如本世纪初台湾的一份健康保险资料显示，从 2000 至 2007 年共有 12005 位病人使用了二甲双胍，同期有 4597 位病人服用其他降血糖药物，前者降低各类癌症风险达 88%。流行病学观察也发现，使用胰岛素或其他降血糖药物与使用二甲双胍的 6 万病人相比，这些病人多年后更容易出现癌症。早期结肠癌和早期前列腺癌的综合分析也表明，二甲双胍治疗与癌症复发有明显的相关性<sup>[3]</sup>。

但是怀疑二甲双胍与癌症是否有内在关联的声音也是一直存在。动物实验模型所用的剂量远高于临床病人所用的剂量；其次近年来流行病学研究并未证实其与癌症的直线相关，早期的流行病学方法学也受到了质疑。所以不论是使用二甲双胍预防癌症还是治疗癌症，都有必要采用随机双盲对照试验来厘清这一关联。

2016 年 Takema Higurashi 等对二甲双胍预防癌症做了一个很好的小型随机双盲对照试验。共有 150 个直肠息肉的病人做了切除术，一年的观察期内，每天服用 250mg 二甲双胍的病人，显著减少了息肉复发的危险，这也是在非糖尿病人中证实了其防癌作用<sup>[4]</sup>。

加拿大癌症研究所主导的一个大型随机双盲临床试验 (NCT01101438) 招募了 3649 位早期乳腺癌病人<sup>[5]</sup>，观察二甲双胍能否延缓乳腺癌的生长，或其他抗癌药合用时能否预防乳腺癌的复发。这个试验 2010 年 6 月开始启动，目前仍然在试验之中，预计 2022 年 2 月结束。

上面这个试验与下面谈到的另一个大型 3 期试验，有个共同点就是临床试验时间较长。

我们知道二甲双胍的优点之一是安全，不良反应少，可以长期使用。常见的不良反应包括轻度的胃肠不适，比如胃痛，食欲不振，胃部饱胀感和腹泻，

## 【科研洞悉】

一般一至两周后消失。如果腹泻超出一周可以考虑停药，因为这个副作用包括 B12 缺乏可能是药物作用于肠道菌群的诱发的急性反应。一些慢性心或肝肾功能不全的病人如果乳酸水平较高，可能会加重乳酸中毒。少数病人可能因为过敏、忧郁、失眠或呼吸变快而自行停药。

二甲双胍的另一个优点是经济便宜，但是这也可能是它的一个缺点，因为药物研究企业对它缺少了进一步做临床研究的动力。商业上利润低就无法投入大量的资金进行新的临床试验，而临床研究是证实其潜在的抗衰老和防治癌症不可缺少的重要环节。

举一例子就可以看清二甲双胍将要进行的抗衰老、抗癌症的临床试验在资金上的困境。这是一个名为《二甲双胍剑指衰老》的临床试验，英语是 Targeting Aging with Metformin (TAME)。TAME 是由纽约爱因斯坦医学院衰老研究所所长、美国衰老研究联合会科学所长，尼尔·薄志来博士主导的临床试验 (Dr. Nir Barzilai), FDA 曾于 2015 年批准了这个试验。

由于二甲双胍不受专利保护，投资人兴趣不大，也没有药企愿意投资进行这个临床试验，因此该临床试验主要靠社会集资捐款来推动执行，这样速度就比较慢了，临床批准后至今 5 年也没有启动。该临床试验需要 3000 名志愿者，观察时间长达 6 年之久，至少需要 7500 万美元的投入。2019 年 9 月，尼尔·薄志来博士曾声称私下获得 4000 万美元的捐助，加上研究所自己的 3500 万美元资助，TAME 将于 2019 年底前开始临床试验，这一计划并没有如期而至实现。近日查了一下该研究所资金现状<sup>[6]</sup>，捐款目标设定为 4200 万美元，目前私募捐款 1100 万美元，仍然缺少 3100 万美元。

估计一时半载不会有突破性进展，未来数年里医学界不会得到 TAME 的临床试验结果。

TAME 之所以重要，首先它是随机双盲对照试验，已经有了 14 个著名医学研究中心愿意招募志愿者进行临床试验。其次，该试验预设各多项临床终点，包括延缓人体系统性衰老，癌症的治疗及预防复发，心血管疾病，神经变性疾病和自身免疫性疾病。再次，

FDA 批准了这一试验基于对衰老的重新认识。这是首次将衰老作为一种临床指症来进行研究的。这里涉及政府、社会保险和药企等多个环节的交界层面，因为如果将衰老定义为一个临床指征，这将推动一系列变革，促进衰老领域的新药研发，改变保险公司对衰老相关联的慢性疾病的重新认识和付费标准。

从上述讨论来看，二甲双胍的降低血糖主要是通过改善胰岛素的敏感性和抑制线粒体代谢的一些关键酶。而防治衰老和癌症的药理学机制则是在上述基础上，通过激活的 AMPK 和抑制线粒体 I 型复合体产生的作用，其他作用包括直接抑制 mTORC1，或 mTORC1-AGEs-NF- $\kappa$ B 作用，或与 AMPK 作用无关的路径。但与当前精准靶向药物相比，其作用靶点仍然是相对模糊的。另一方面，由于 TAME 的临床试验推迟，缺乏足够规模的大型临床随机双盲对照试验，二甲双胍新的临床指征也是难以在数年内获得药物监管部门的批准。二甲双胍能否立足抗衰老抗癌的地位目前仍然是一个猜测，而医学界利用其方便与安全的特性，对新的病种仍然不断地进行治疗探索，比如近期治疗 Covid-19，也将不停地产生新的医学信息，基于这种现状，二甲双胍的抗衰老和防治癌症的前景短时间内仍然是处于不确定状态。

## 参考文献

- [1] Costello M, Shrestha B, Eden J. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005552.
- [2] Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab* 2020;32(1):15–30.
- [3] Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(12):2184–2195.
- [4] Saracai P, Asadi I, Kakar MA, Moradi-Kor N. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. *Cancer Manag Res* 2019;11:3295–3313.
- [5] Canadian Cancer Trials Group. A Phase III Randomized Trial of Metformin vs Placebo in Early Stage Breast Cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01101438>.
- [6] <https://www.afar.org/give-tame>.