

二甲双胍对左心室重塑的影响和机制

吴越阳 赵 威 张幼怡 高 炜

【摘要】 二甲双胍是治疗 2 型糖尿病一线用药,主要通过单磷酸腺苷活化蛋白激酶途径来实现其降糖作用。循证医学证据表明,二甲双胍除降血糖外,还具有心血管保护作用。心力衰竭为各种心脏病的严重阶段,作为心力衰竭发生发展的基本机制,心室重塑已成为其治疗一个新的研究方向。二甲双胍可以通过抑制心肌细胞肥大、抑制纤维化、改善内皮功能等机制抑制左心室重塑,从而发挥心血管保护作用。

【关键词】 二甲双胍;单磷酸腺苷活化蛋白激酶;心室重塑

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.04.012

二甲双胍是双胍类口服降糖药物,为 2 型糖尿病的临床一线用药^[1]。循证医学证据表明,二甲双胍除了能够降低血糖,改善胰岛素抵抗之外,还具有心血管保护作用。

心力衰竭发生发展的基本机制是心室重塑。心室重塑是由于心肌的损伤(包括心肌梗死、中毒、炎症和代谢异常)或负荷(容量或压力)增加所产生的大小异常、形态和组织结构的变化过程^[2]。本文将主要探讨二甲双胍对心室重塑的影响。

1 二甲双胍心血管保护作用的临床研究

二甲双胍的心血管保护作用已在一些大型回顾性观察试验中得到证实。Roussel 等^[3]发现,2 型糖尿病合并动脉粥样硬化的患者接受二甲双胍治疗后,心血管疾病的发病率和死亡率均显著下降,且保护作用独立于降糖作用。既往患有心肌梗死的患者在接受二甲双胍治疗后,比接受磺脲类药物的患者,死亡率明显下降^[4-5]。一项大规模前瞻性多中心临床研究(UK prospective diabetes study, UKPDS)发现,对 2 型糖尿病患者单独给予二甲双胍不但减少小血管病变,还能显著降低大血管疾病的发生。与传统治疗组(控制饮食)相比,单独给予二甲双胍治疗使糖尿病相关结局事件发生率降低 32%($P=0.0023$),死亡率下降 42%($P=0.017$),心肌梗死风险下降 39%($P=0.01$),全因死亡风险下降 36%($P=0.011$)。二甲双胍治疗所带来的获

益要显著高于胰岛素或磺脲类药物,在各治疗组(二甲双胍组,磺脲类药物组及胰岛素治疗组),糖化血红蛋白水平无显著性差异,因而提示,降低大血管疾病发生风险,并非归因于降糖作用^[6]。

但研究结果并非一致,2013 年欧洲糖尿病研究协会年会上公布的 CAMERA 研究表明,在无糖尿病、应用他汀类药物的高危心血管疾病患者中,二甲双胍无助于改善颈动脉硬化或降低其他心血管疾病标志物水平。在 UKPDS 研究中,二甲双胍可以降低 2 型糖尿病患者的心肌梗死风险,且心血管保护作用独立于降糖作用。然而,在无糖尿病的高危心血管病患者中,CAMERA 研究给出了否定的答案。在该单中心、双盲、安慰剂对照研究中,173 例无 2 型糖尿病的冠心病伴腹型肥胖患者在应用他汀的基础上,随机分入二甲双胍组(850 mg,每日 2 次)或安慰剂组。随访 18 个月后,两组颈动脉内膜中层厚度进展和颈动脉斑块评分均无显著差异。与安慰剂组相比,尽管二甲双胍组的糖化血红蛋白、胰岛素、胰岛素抵抗指数和组织型纤溶酶原激活物水平均显著改善,但两组的总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、超敏 C 反应蛋白和空腹血糖水平均无明显差异^[7]。

在 2011 年发表的一项系统评价中,Lamanna 等^[8]研究了 35 个临床试验,共 18 472 例患者。研究显示不同结果:相对于其他降糖药物,二甲双胍并没有减少全因死亡率、心血管事件发生率和死亡率,因而并不具有心血管保护作用。单独应用二甲双胍,具有总体死亡率下降的趋势,但是联合应用磺脲类药物治疗后,这种趋势消失。进一步亚组分析表明,在随访时间长且较年轻的患者中,二甲双

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81030001)

作者单位:100191 北京大学第三医院心血管内科,卫生部心血管分子生物学与调节肽重点实验室,分子心血管学教育部重点实验室

通信作者:高 炜,Email:weigao@bjmu.edu.cn

胍具有心血管保护作用。与 UKPDS 得出的二甲双胍具有显著心血管保护作用结果相比,此研究得出了相反的结论。原因可能包括以下两方面:首先,心血管事件的预防需要积极控制各种危险因素,是一个长期过程。二甲双胍可能只有经过长期应用后,才能表现出明显的心血管保护作用,此观点在 Lamanna 等^[8]的系统评价中得到证实。UKPDS 试验的平均随访期为 10 年,因而更能体现出药物的长期疗效,一些随访时间较短的临床研究可能干扰了最终结果。其次,UKPDS 试验进行时间较早,那时对于心血管病危险因素的治疗远远逊于目前的治疗手段。因此,如今证实二甲双胍独立于降糖效果之外的心血管保护作用仍然是巨大的挑战,需要进一步探索。

2 二甲双胍改善心室重塑的可能机制

心肌组织由心肌细胞和非心肌细胞组成,后者包括内皮细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞及其产生的胶原蛋白所构成的间质网络。从病理基础讲,心室重塑过程一方面是指心肌细胞肥厚,心肌细胞凋亡、坏死;另一方面是指细胞外基质胶原沉积和纤维化。二甲双胍已被证实通过以下可能的机制改善心室重塑。

2.1 抑制心肌细胞肥大

动物模型中常采用主动脉缩窄术制备压力负荷心肌重塑模型。接受主动脉缩窄术的 AMPK α 2 基因敲除小鼠与正常小鼠相比较,心肌肥厚程度明显增加,左室射血分数降低也更显著,B 型利钠肽水平、心脏纤维化程度、心肌细胞体积等指标也显著升高^[9]。长期给予二甲双胍能够显著抑制非糖尿病小鼠压力负荷模型的心肌肥厚。但二甲双胍不能抑制 AMPK α 2 基因敲除小鼠主动脉缩窄术后的心肌肥厚,进而发现二甲双胍通过激活 AMPK 抑制压力负荷引起的心肌雷帕霉素哺乳动物靶点和 Akt 的磷酸化发挥抗心肌肥厚作用^[10]。

2.2 抑制纤维化

二甲双胍可以抑制血管紧张素诱导的心脏成纤维细胞(fibroblast)向成肌纤维细胞(myofibroblast)转变,此变化过程是心脏纤维化的重要步骤,提示二甲双胍起到缓解心脏纤维化的作用^[11]。Burla 等^[12]通过注射谷氨酸钠引起小鼠下丘脑损伤,制造出肥胖小鼠模型,肥胖小鼠收缩压水平显著增高。通过形态学研究发现,肥胖小鼠的血管内径显著狭窄、中膜显著增厚,左室和血管周

围胶原蛋白沉积明显增多,应用二甲双胍治疗后的肥胖小鼠上述病理改变均得到改善。

Xiao 等^[13]发现,给予二甲双胍不仅能够抑制心肌肥大,还明显改善了主动脉缩窄术小鼠心脏舒张功能和心肌组织纤维化。研究证实,二甲双胍可以抑制压力负荷引起的心脏成纤维细胞中转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的生成,继而抑制 TGF- β 1 引起的胶原合成增加。这一发现提示,二甲双胍是通过抑制胶原合成途径抑制心脏纤维化。值得一提的是,用 AMPK 抑制剂和表达 AMPK 显著负性突变体腺病毒两种手段,抑制心肌成纤维细胞的 AMPK 活性,均不能逆转二甲双胍对 TGF- β 1 的抑制作用。提示二甲双胍经由 AMPK 非依赖的途径抑制 TGF- β 1 引起的胶原合成。然而,此试验的结论似乎有待进一步的验证。Sasaki 等^[14]通过对犬心脏持续快速起搏诱导出心衰,发现二甲双胍能够显著改善心功能,减少心脏纤维化进展,使心肌中胶原含量减少。进一步研究同样证实,二甲双胍抑制了 TGF- β 1 表达。因为二甲双胍产生的作用与 AMPK 激动剂产生的基本相同,由此推断二甲双胍通过 AMPK 实现减轻心脏纤维化的作用。遗憾的是,该试验并没有进一步研究应用 AMPK 抑制剂之后,二甲双胍是否依然具有减少心脏纤维化的作用。且该模型主要模拟人扩张型心肌病,尚不能排除不同动物模型中,二甲双胍通过激活不同的通路发挥抑制心脏纤维化的作用。

二甲双胍似乎并不在所有心肌病变模型中起心脏保护作用。Benes 等^[15]通过人为建立动静脉瘘的方法,增加容量负荷诱导出心衰模型,然而二甲双胍并没有对心脏结构和功能产生影响,同样也没有激活 AMPK。在容量负荷模型中,二甲双胍没有通过激活 AMPK 产生心脏保护作用可能是因为容量负荷增加导致的心肌改变并没有伴随心脏纤维化的形成。

2.3 改善内皮功能

一氧化氮(NO)是一种重要的血管活性物质,在血管生成、调节血管张力、抑制血管平滑肌增殖、改善内皮功能方面发挥着重要作用。Zhang 等^[16]用血管紧张素 II 诱导体外心肌细胞产生肥厚,二甲双胍可以通过 AMPK-内皮型一氧化氮合酶(eNOS)通路引起 NO 生成增加,抑制心肌肥厚程度,应用 AMPK 或 eNOS 抑制剂均可抑制二甲双胍的上述作用。目前对于二甲双胍和 NO 的研究主要

集中在心肌缺血再灌注模型。结果表明,二甲双胍可通过激活 AMPK 引起 eNOS 磷酸化增加^[17-19],使血浆和心肌细胞中 NO 浓度均显著升高,最终使心肌梗死后小鼠的血管内皮功能、左室射血分数均得到改善,左室扩张程度减少,左室舒张末压力降低^[17,19-20]。

3 结语

二甲双胍在临床应用已有 50 余年,其多效性,尤其心血管保护方面的潜在价值正日益受到重视。目前越来越多的证据支持二甲双胍可以起到抑制心室重塑的作用,但仍需要进一步的机制探索,为此经典药物的应用提供更多新的依据。

参 考 文 献

- [1] Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses[J]. Diab Vasc Dis Res, 2008, 5(3): 157-167.
- [2] Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2011, 4(1): 98-108.
- [3] Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(21): 1892-1899.
- [4] Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study [J]. Eur Heart J, 2011, 32 (15): 1900-1908.
- [5] Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention—a retrospective nationwide cohort study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9: 54.
- [6] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 1998, 352(9131): 854-865.
- [7] Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(2): 116-124.
- [8] Lamanna C, Monami M, Marchionni N, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-

analysis of randomized clinical trials [J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(3): 221-228.

- [9] Zhang P, Hu X, Xu X, et al. AMP activated protein kinase-alpha2 deficiency exacerbates pressure-overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice [J]. Hypertension, 2008, 52(5): 918-924.
- [10] Fu YN, Xiao H, Ma XW, et al. Metformin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy via AMPK activation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(7): 879-887.
- [11] Bai J, Zhang N, Hua Y, et al. Metformin Inhibits Angiotensin II-Induced Differentiation of Cardiac Fibroblasts into myofibroblasts[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e71210.
- [12] Burla AK, Lobato NS, Fortes ZB, et al. Cardiac fibrosis and vascular remodeling are attenuated by metformin in obese rats [J]. Int J Cardiol, 2013, 165(3): 483-487.
- [13] Xiao H, Ma X, Feng W, et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway[J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(3): 504-513.
- [14] Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase[J]. Circulation, 2009, 119(19): 2568-2577.
- [15] Benes J, Kazdova L, Drahota Z, et al. Effect of metformin therapy on cardiac function and survival in a volume-overload model of heart failure in rats[J]. Clin Sci (Lond), 2011, 121 (1): 29-41.
- [16] Zhang CX, Pan SN, Meng RS, et al. Metformin attenuates ventricular hypertrophy by activating the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric oxide synthase pathway in rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2011, 38(1): 55-62.
- [17] Gundewar S, Calvert JW, Jha S, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure [J]. Circ Res, 2009, 104(3): 403-411.
- [18] Calvert JW, Gundewar S, Jha S, et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling[J]. Diabetes, 2008, 57 (3): 696-705.
- [19] Yin M, van der Horst IC, van Melle JP, 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-H468.
- [20] Wang XF, Zhang JY, Li L, et al. Metformin improves cardiac function in rats via activation of AMP-activated protein kinase [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2011, 38(2): 94-101.

(收稿:2014-02-19 修回:2014-04-21)

(本文编辑:金谷英)