

二甲双胍在心血管疾病防治中的作用

王健 刘广忠 白楠 李为民

【摘要】 二甲双胍是经典的降血糖药,同时还可用于防治心血管疾病,可用于心力衰竭、肺动脉高压、心肌炎、肿瘤心脏病等患者,延缓心血管疾病进展。该文介绍二甲双胍在心血管疾病中的作用及药理作用机制。

【关键词】 二甲双胍;心力衰竭;肺动脉高压;心肌炎;肿瘤心脏病;心脏移植

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.01.004

二甲双胍通过抑制糖异生、减少肝糖输出、改善肌糖原合成、增加葡萄糖摄取和利用等降低血糖,是目前最常用的口服降糖药^[1-2]。此外,二甲双胍还具有心血管保护、抗肿瘤、治疗多囊卵巢综合征、改善肠道菌群等作用^[3]。研究显示,二甲双胍通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)通路、促进蛋白激酶 B 磷酸化、抗氧化等机制改善心力衰竭(心衰)、肺动脉高压、肿瘤心脏病等的预后^[4-5]。

1 二甲双胍在心衰中的作用

心衰是各种心脏疾病发展的终末阶段。由于可引起乳酸酸中毒,二甲双胍既往一直被禁止用于心衰患者。近年来多项临床试验已证实二甲双胍在慢性心衰患者中的安全性。《2018 年二甲双胍临床应用中国专家共识》建议二甲双胍可用于肾功能正常的慢性稳定性心衰患者,禁止用于急性和不稳定性心衰患者^[2]。近期的二甲双胍说明书也已删除慢性心衰的禁忌证。细胞与动物实验提示二甲双胍通过激活 AMPK 及调节脂质和葡萄糖代谢改善心肌能量代谢状态,通过增加一氧化氮(NO)生物利用度、限制间质纤维化、减少晚期糖基化终产物的沉积、抑制心肌细胞凋亡、减少心肌重构和肥厚,保持左室收缩和舒张功能^[6]。

Weir 等^[7]进行的一项队列研究纳入 7 620 例 2 型糖尿病(DM)心衰患者,传统模型的统计结果表明随访前使用二甲双胍可降低心衰恶化风险($aHR=0.76, 95\%CI:0.60\sim0.97$),而加权累计效

应模型则未显示患者有明显获益($aHR=0.91, 95\%CI:0.69\sim1.20$),提示二甲双胍的累积暴露并没有降低心衰恶化的风险。一项系统评价纳入 9 项随机对照试验(RCT),共分析 2 486 例心衰患者,结果显示二甲双胍不影响左室功能,但可以改善心肌耗氧量,同时显著降低心衰标志物 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。二甲双胍对心衰相关指标的有效调节与二甲双胍改善胰岛素抵抗和阻断促炎标志物等方面的有益作用有关^[8]。Larsen 等^[9]的一项 RCT 共纳入 36 例胰岛素抵抗的非 DM 心衰患者[左室射血分数(LVEF)为 $(37\pm8)\%$,年龄中位数 66 岁],该研究在给予患者标准心衰治疗的同时,随机选择患者给予二甲双胍($n=19$)或安慰剂($n=17$)治疗 3 个月。主要终点是心脏收缩效能的改变,以工作代谢指数(WMI)表示,通过正电子发射计算机断层显像(PET-CT)和经胸超声心动图进行评估。结果显示,二甲双胍($1\,450\pm550$)mg/d 治疗组 WMI 水平较安慰剂组明显增加 [$(0.6\pm1.4)\text{ mmHg}\cdot\text{mL}\cdot\text{m}^{-2}\cdot10^6$ 对 $(-0.4\pm1.1)\text{ mmHg}\cdot\text{mL}\cdot\text{m}^{-2}\cdot10^6, 95\%CI:0.1\sim1.8, P=0.028$,相对效率提高约 20%];心肌耗氧量明显降低 [$(-0.76\pm1.2)\text{ L}/100\text{ g}\cdot\text{min}$ 对 $(0.84\pm2.2)\text{ mL}\cdot100\text{ g}\cdot\text{min}, 95\%CI:-2.8\sim-0.4, P=0.014$],两组心脏搏出功、休息和运动时射血分数、整体纵向应变和运动能力的变化无明显差异,提示二甲双胍可通过降低心肌耗氧量提高非 DM 心衰患者的心脏收缩效能。Gu 等^[10]的回顾性队列研究共纳入 360 例 2 型 DM 和高血压患者,根据 1:2 的倾向性评分匹配,分为二甲双胍治疗组($n=130$)和非二甲双胍治疗组($n=260$)。在随访 6 年后,二甲双胍组 6 例、非二甲双胍组 31 例出现射血分数保留

型心衰(HFpEF)($P = 0.020$),二甲双胍对左室舒张功能和心室肥厚的改善也更为显著。Cox 比例风险回归模型显示应用二甲双胍可降低新发 HFpEF 风险($HR = 0.351, 95\% CI: 0.145 \sim 0.846, P = 0.020$)。该研究提示二甲双胍长期应用对 2 型 DM 和高血压患者新发症状性 HFpEF、左室舒张功能障碍和心室肥厚具有一定保护作用,可能有助于延缓 HFpEF 进展。既往关于二甲双胍改善心衰预后的临床试验尚未得出统一结果,尚需进一步的 RCT 研究来验证,尤其在非 DM 群体中。

2 二甲双胍在肺动脉高压中的作用

肺动脉高压(PAH)是多种病因引起肺动脉管壁重构、管腔狭窄、肺循环压力增高的一类疾病,发病机制复杂,临床治疗效果较差,预后不良。

Dean 等^[11]发现,二甲双胍可以降低 SuHx 大鼠模型的肺动脉压力值,抑制人肺动脉平滑肌细胞(hPASMC)的增殖,这可能与二甲双胍降低雌激素水平和代谢、增强肺动脉 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)通路有关。此外,二甲双胍可降低女性 hPASMC 中 CRTC2 基因的表达水平、CYP19A1(芳香化酶)基因的 P II 启动子活性及表达水平,同时降低下游雌激素代谢并增加磷酸化 AMP 依赖的蛋白激酶(pAMPK)水平。而二甲双胍对全身血压、血糖水平、心输出量、血容量、心率无明显影响,表明观察到的效应是肺特异性的。Omura 等^[12]研究证明,二甲双胍通过激活小鼠肺动脉内皮细胞内 AMPK 及减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)等血清炎性因子,改善缺氧诱导的 PAH。Liu 等^[13]证实,二甲双胍通过抑制自噬阻止缺氧引起的大鼠 PAH 的发展,这一潜在机制与 AMPK 信号通路的激活有关。Sun 等^[14]发现,二甲双胍可能通过调节长链非编码 RNA 的表达缓解大鼠 PAH。Liao 等^[15]将 93 例 PAH 合并先天性心脏缺陷(PAH-CHD)成人患者随机分为 2 组,均接受波生坦治疗(最初 4 周为 62.5 mg,2 次/d,之后调整为 125 mg,2 次/d),为期 3 个月,试验组在波生坦之外加用二甲双胍(0.5 g,2 次/d)。与波生坦单药治疗相比,试验组苯肾上腺素(PE)诱导的离体肺动脉收缩明显减弱。添加 AMPK 抑制剂后,试验组 PE 诱导的肺动脉收缩明显增强。与对照组相比,试验组肺动脉 AMPK 磷酸化水平明显升高($P < 0.05$)。动物实验和临床试验均发现二甲双胍可改善肺动脉高压,但具体机制不详。

3 二甲双胍在心肌炎中的作用

心肌炎多由病毒感染诱发,细菌等相对少见,也可由药物、结缔组织病等引起。心肌炎起病缓急不定,可快速进展导致急性心衰甚至猝死,也可慢性进展为扩张性心肌病。

Xie 等^[16]发现,小鼠在感染柯萨奇病毒 B3(CVB3)后 AMPK 被激活,激活的 AMPK 通过抑制细胞脂质积累抑制 CVB3 复制,外源性棕榈酸可以部分逆转这种抑制作用,而二甲双胍具有抑制小鼠心脏 CVB3 早期复制和心肌损伤的能力,提示二甲双胍可以通过 AMPK 途径治疗病毒性心肌炎。Li 等^[17]发现,细菌脂多糖(LPS)可激活 H9c2 细胞丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)/c-Jun N 末端蛋白激酶(JNK)/核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,启动凋亡途径,造成心肌损伤。二甲双胍通过抑制 p38MAPK 和 JNK 的磷酸化水平逆转这一过程,进而抑制 MAPK/JNK 及其下游 NF- κ B 信号通路的激活,抑制细胞凋亡。二甲双胍还可通过激活心肌细胞线粒体中的蛋白激酶 C ϵ (PKC ϵ)/干扰素调节因子 4(IRF4)信号通路保护心肌,延缓小鼠感染性心肌炎的进展^[18]。Tzanavari 等^[19]发现,无论在 LPS 注射前或注射后给予小鼠二甲双胍,二甲双胍均可发挥心脏保护作用,可能主要通过促进心肌代谢、增加 ATP 生成、减少炎性因子等途径。上述研究说明二甲双胍可通过多种途径防治病毒性及细菌性心肌炎,但研究均为动物实验,还需要进一步临床验证。

4 二甲双胍在肿瘤心脏病中的作用

心血管损伤在肿瘤治疗中较为常见,肿瘤心脏病学成为一门新兴交叉学科。

阿霉素(DOX)被广泛用于治疗不同种类的癌症,如白血病、淋巴瘤、肺癌和乳腺癌等,是研究较多的具有心血管毒性的化疗药。二甲双胍可通过减少氧化应激、激活 AMPK 通路、增加心肌铁蛋白重链表达、调节自噬等机制预防 DOX 的心脏毒性^[20]。亚砷酸是用于急性早幼粒细胞白血病的化疗药物,具有一定的心脏毒性。Wang 等^[21]研究发现,亚砷酸可显著增加丙二醛水平,降低抗氧化酶活性,提高白细胞介素(IL)-6、TNF- α 和 IL-1 β 水平,促进炎性反应发生。同时,亚砷酸通过提高 p53、Bax 水平及 caspase-3 的表达引发细胞凋亡。二甲双胍可通过抑制氧化应激、炎性反应和凋亡预防亚砷酸的心脏毒性。

放疗的不良反应主要是机体局部组织的辐射

损伤,左胸部放疗的心脏毒性较为严重。放疗相关心脏毒性(RICT)包括急性心包炎、慢性心包疾病、冠状动脉疾病、心肌病、心衰等。Yu 等^[22]对 2004 年至 2014 年中国台湾癌症登记处的病例进行了回顾性队列研究,共纳入了 6 993 例接受辅助性放疗的早期乳腺癌患者,其中 2 062 例使用二甲双胍,4 931 例未使用二甲双胍。Cox 比例风险回归分析表明,在放疗期间使用二甲双胍可显著降低重大心脏事件的发生风险($aHR = 0.789, 95\%CI: 0.645 \sim 0.965, P = 0.021$),而放疗期间使用噻唑烷二酮并没有明显降低重大心脏事件的发生风险($aHR = 1.106, 95\%CI: 0.768 \sim 1.594, P = 0.589$),提示乳腺癌早期应用二甲双胍可以降低 RICT 风险。

5 二甲双胍在心脏移植中的作用

心脏移植(HT)是难治性心衰的最终疗法,恶性肿瘤和 DM 是 HT 术后的常见并发症和死因。一项研究纳入 237 例 HT 术后患者,85 例(36%)DM 患者中 48 例(56%)使用二甲双胍。Kaplan-Meier 生存分析表明,HT 术后 15 年,接受二甲双胍治疗的 DM 患者恶性肿瘤发生率为 4%,未接受二甲双胍治疗的为 62%,非 DM 患者为 27%(3 组间比较, $P < 0.0001$)。多变量分析表明,接受二甲双胍治疗的 DM 患者恶性肿瘤的发生风险降低 90%($HR = 0.10, 95\%CI: 0.02 \sim 0.40, P = 0.001$)。研究结果提示二甲双胍治疗与 HT 术后恶性肿瘤发生风险的显著降低独立相关^[23]。

心脏移植物血管病变(CAV)是 HT 后的主要死因。一项队列研究纳入 103 例在 1994 年至 2018 年间接受 HT 治疗的 DM 患者,53%的患者使用二甲双胍。主要终点是无 CAV 和存活,次要终点是合并终末 CAV 或心血管死亡。Kaplan-Meier 生存分析显示,经过 20 年随访,二甲双胍组的 CAV 率低于非二甲双胍组(30%对 65%, $P = 0.044$)。二甲双胍组合并 CAV 或心血管死亡风险低于非二甲双胍组(32%对 68%, $P = 0.01$)。对年龄和共病情况进行调整后,多变量分析显示,二甲双胍治疗使 CAV 进展风险降低 90%($95\%CI: 0.02 \sim 0.46, P = 0.003$),使 CAV 或心血管疾病死亡风险降低 91%($95\%CI: 0.02 \sim 0.42, P = 0.003$)。该研究局限于单中心试验,研究样本相对较小,并不是所有可能的混杂因素都被记录在内^[24]。Chin 等^[25]发现,在 HT 鼠模型中,二甲双胍通过激活 AMPK 显著降低术后第 1 天和第 8 天移植心脏的心肌凋亡。术

后第 52 d 的检测发现,二甲双胍预处理可明显改善移植鼠的心脏功能,降低 CAV,提示二甲双胍与急性缺血再灌注损伤减少和慢性排斥反应减少存在相关性。

6 二甲双胍在心血管疾病药物不良反应中的作用

心血管用药和停药均会引起不良反应,对这些不良反应进行防治尤为重要。胺碘酮常用于心房扑动、心房颤动(房颤)的转复,但过量使用胺碘酮可产生许多不良反应,包括间质性肺疾病、恶性心律失常、甲状腺功能亢进(甲亢)和甲状腺功能减退等。这些不良事件可能与氧化应激和线粒体功能障碍有关。Kinoshita 等^[26]对 FAERS 数据库 6 153 696 份胺碘酮应用不良事件报告进行了分析,用报告优势比(ROR)和信息成分(IC)表示相关性。通过分析整个数据集,发现二甲双胍与间质性肺疾病呈显著负相关($ROR = 0.84, 95\%CI: 0.79 \sim 0.90, IC = -0.24, 95\%CI: -0.33 \sim -0.15$)。在子集数据的分析中,二甲双胍与甲亢($ROR = 0.62, 95\%CI: 0.43 \sim 0.89, IC: -0.63, 95\%CI: -1.14 \sim -0.11$)、间质性肺疾病($ROR = 0.43, 95\%CI: 0.33 \sim 0.57, IC: -1.09, 95\%CI: -1.49 \sim -0.69$)呈负相关。Logistic 回归分析显示二甲双胍与胺碘酮相关的甲亢和间质性肺疾病呈负相关($ROR = 0.46, 95\%CI: 0.34 \sim 0.62$)。该研究提示二甲双胍可降低胺碘酮治疗患者甲亢和间质性肺病的发生风险。

他汀类药物的常见不良反应是他汀类相关肌肉症状(SAMS)和新发 2 型 DM。25%的他汀类药物使用者有肌肉症状,导致许多患者改用较低剂量或低效力的他汀类药物,甚至停药。线粒体功能障碍和 Atrogin-1 激活可能是导致 SAMS 的原因^[27]。Elsaid 等^[28]发现,二甲双胍可通过活化 AMPK、激活过氧化物酶体增殖物激活受体共激活因子-1 α (PGC-1 α)和抑制 Atrogin-1 生成对肌肉损伤起到防治作用。该研究显示了二甲双胍对 SAMS 的可能作用,但目前尚无临床研究支持。

7 二甲双胍在其他心血管疾病中的作用

研究显示,二甲双胍的使用与腹主动脉瘤发生率的降低、增长率的减缓及不良事件的减少有关^[29]。二甲双胍可通过激活沉默信息调节因子 1(Sirt1),抑制同型半胱氨酸诱导的内皮素受体和血管平滑肌细胞 NF- κ B 表达,降低血压,延缓动脉粥样硬化的发生发展^[30]。二甲双胍还可上调心外膜脂肪组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

(PPAR γ)/脂联素(APN)表达,下调促炎性脂肪因子的表达^[31],激活 AMPK 通路,减少房颤犬模型心肌细胞间缝隙连接的下调^[32],降低房颤易损性和心房纤维化,二甲双胍可能是预防和治疗房颤的一种潜在的治疗选择。

参 考 文 献

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3):209-220.
- [2] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2018 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(3):161-173.
- [3] 柏华, 宋璇婧. 二甲双胍临床应用现状及进展[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(16):175-177.
- [4] Driver C, Bamitale K, Kazi A, et al. Cardioprotective effects of metformin[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018, 72(2):121-127.
- [5] Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2017, 27(8):657-669.
- [6] Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A, et al. Metabolic effects of metformin in the failing heart[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10):2869.
- [7] Weir DL, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Acute vs cumulative benefits of metformin use in patients with type 2 diabetes and heart failure[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(11):2653-2660.
- [8] Dłudla PV, Nyambuya TM, Johnson R, et al. Metformin and heart failure-related outcomes in patients with or without diabetes: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Heart Fail Rev, 2020, Mar 10. [Epub ahead of print].
- [9] Larsen AH, Jessen N, Nørrelund H, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin on myocardial efficiency in insulin-resistant chronic heart failure patients without diabetes[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(9):1628-1637.
- [10] Gu J, Yin ZF, Zhang JF, et al. Association between long-term prescription of metformin and the progression of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension[J]. Int J Cardiol, 2020, 306:140-145.
- [11] Dean A, Nilsen M, Loughlin L, et al. Metformin reverses development of pulmonary hypertension via aromatase inhibition[J]. Hypertension, 2016, 68(2):446-454.
- [12] Omura J, Satoh K, Kikuchi N, et al. Protective roles of endothelial AMP-activated protein kinase against hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice[J]. Circ Res, 2016, 119(2):197-209.
- [13] Liu Y, Xu Y, Zhu J, et al. Metformin prevents progression of experimental pulmonary hypertension via inhibition of autophagy and activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase[J]. J Vasc Res, 2019, 56(3):117-128.
- [14] Sun Z, Liu Y, Yu F, et al. Long non-coding RNA and mRNA profile analysis of metformin to reverse the pulmonary hypertension vascular remodeling induced by monocrotaline[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 115:108933.
- [15] Liao S, Li D, Hui Z, et al. Chronic dosing with metformin plus bosentan decreases in vitro pulmonary artery contraction from isolated arteries in adults with pulmonary hypertension[J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2019, 11(3):189-195.
- [16] Xie W, Wang L, Dai Q, et al. Activation of AMPK restricts coxsackievirus B3 replication by inhibiting lipid accumulation[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 85:155-167.
- [17] Li M, Gou Y, Yu H, et al. Mechanism of metformin on LPS-induced bacterial myocarditis[J]. Dose Response, 2019, 17(2):1559325819847409.
- [18] Li M, Yu H, Wang Y, et al. Role of IRF4 in the protection of metformin-mediated sepsis myocarditis[J]. Dose Response, 2019, 17(1):1559325819827436.
- [19] Tzanavari T, Varela A, Theocharis S, et al. Metformin protects against infection-induced myocardial dysfunction[J]. Metabolism, 2016, 65(10):1447-1458.
- [20] Ajzashokouhi AH, Bostan HB, Jomezadeh V, et al. A review on the cardioprotective mechanisms of metformin against doxorubicin[J]. Hum Exp Toxicol, 2020, 39(3):237-248.
- [21] Wang L, Shi W, Gao X, et al. Cardioprotective role of metformin against sodium arsenite-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. IUBMB Life, 2020, 72(4):749-757.
- [22] Yu JM, Hsieh MC, Qin L, et al. Metformin reduces radiation-induced cardiac toxicity risk in patients having breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(5):1017-1026.
- [23] Peled Y, Lavee J, Raichlin E, et al. Metformin therapy reduces the risk of malignancy after heart transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(12):1350-1357.
- [24] Ram E, Lavee J, Tenenbaum A, et al. Metformin therapy in patients with diabetes mellitus is associated with a reduced risk of vasculopathy and cardiovascular mortality after heart transplantation[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):118.
- [25] Chin JT, Troke JJ, Kimura N, et al. A novel cardioprotective agent in cardiac transplantation: metformin activation of AMP-activated protein kinase decreases acute ischemia-reperfusion injury and chronic rejection[J]. Yale J Biol Med, 2011, 84(4):423-432.
- [26] Kinoshita S, Hosomi K, Yokoyama S, et al. Inverse association between metformin and amiodarone-associated extracardiac adverse events[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(3):302-309.
- [27] Hanai J, Cao P, Tanksale P, et al. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity[J]. J Clin Invest, 2007, 117(12):3940-3951.
- [28] Elsaid O, Taylor B, Zaleski A, et al. Rationale for investigating metformin as a protectant against statin-associated muscle symptoms[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(5):1145-1151.

- Host Microbe, 2014, 15(3):374-381.
- [38] Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats [J]. *Physiol Genomics*, 2017, 49(2):96-104.
- [39] Wei SG, Yu Y, Zhang ZH, et al. Proinflammatory cytokines upregulate sympathoexcitatory mechanisms in the subfornical organ of the rat[J]. *Hypertension*, 2015, 65(5):1126-1133.
- [40] Zubcevic J, Jun JY, Kim S, et al. Altered inflammatory response is associated with an impaired autonomic input to the bone marrow in the spontaneously hypertensive rat [J]. *Hypertension*, 2014, 63(3):542-550.
- [41] Afan AM, Broome CS, Nicholls S E, et al. Bone marrow innervation regulates cellular retention in the murine haemopoietic system[J]. *Br J Haematol*, 1997, 98 (3): 569-577.
- [42] Rodgers KE, Xiong S, Steer R, et al. Effect of angiotensin II on hematopoietic progenitor cell proliferation[J]. *Stem Cells*, 2000, 18(4):287-294.
- [43] Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension[J]. *Adv Physiol Educ*, 2014, 38(1):20-24.
- [44] Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction [J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (10): 2449-2460.
- [45] Santisteban MM, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 117(2):178-191.
- (收稿:2019-10-19 修回:2020-11-17)
(本文编辑:胡晓静)

~~~~~  
(上接第 16 页)

- [29] Raffort J, Hassen-Khodja R, Jean-Baptiste E, et al. Relationship between metformin and abdominal aortic aneurysm[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71(3):1056-1062.
- [30] Chen Y, Su X, Qin Q, et al. Metformin inhibited homocysteine-induced upregulation of endothelin receptors through the Sirt1/NF- $\kappa$ B signaling pathway in vascular smooth muscle cells[J]. *Vascul Pharmacol*, 2020, 124:106613.
- [31] Li B, Po SS, Zhang B, et al. Metformin regulates adiponectin signalling in epicardial adipose tissue and reduces atrial fibrillation vulnerability[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (14):7751-7766.
- [32] Li J, Li B, Bai F, et al. Metformin therapy confers cardioprotection against the remodeling of gap junction in tachycardia-induced atrial fibrillation dog model[J]. *Life Sci*, 2020, 254:117759.
- (收稿:2020-06-05 修回:2020-10-22)  
(本文编辑:胡晓静)