

二甲双胍在脓毒症心肌损伤治疗中的研究进展

许国庆, 张 晨, 李伟东*

佳木斯大学 黑龙江佳木斯

【摘要】二甲双胍作为 2 型糖尿病的一线药物被广泛应用于临床, 近年来其临床价值不断被发掘, 国内外学者研究发现, 二甲双胍除其明显的降血糖作用外, 还具有抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡、调节细胞自噬、调控免疫、抗肿瘤等作用, 其适应症也不断延展, 如辅助治疗多囊卵巢综合征、非酒精性脂肪肝等疾病, 并对脓毒症心肌损害具有潜在治疗价值, 但是其作用机制仍有待进一步阐明。鉴于此, 为开拓治疗脓毒症心肌损害的新思路, 本研究收集近年来的相关文献, 就二甲双胍在脓毒症的心肌损伤发生过程中具有的抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、调节细胞自噬四个方面进行综述, 以探索二甲双胍对脓毒症心肌损伤的独特作用机制。

【关键词】二甲双胍; 脓毒症; 心肌损伤; 抗炎作用; 抗氧化应激; 抗凋亡; 细胞自噬; 研究进展

【收稿日期】2023 年 12 月 17 日 **【出刊日期】**2024 年 1 月 19 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20240018

Research progress on treatment of metformin of sepsis induced myocardial injury

Guoqing Xu, Chen Zhang, Weidong Li*

Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang

【Abstract】 As a first-line drug for type 2 diabetes mellitus, metformin has been widely used in clinic, and its clinical value has been continuously explored in recent years. Domestic and foreign scholars have found that metformin has anti-inflammatory, antioxidant stress, anti-apoptosis, autophagy regulation, immune regulation and anti-tumor effects in addition to lowering blood glucose, and its indications are also constantly expanding, Such as adjuvant treatment of polycystic ovary syndrome, non-alcoholic fatty liver and other diseases. Additionally, it holds potential therapeutic value for sepsis-induced myocardial injury; however, the precise mechanism of action still requires further elucidation. In view of this, in order to explore new ideas for the treatment of sepsis induced myocardial injury, this study collected relevant literature in recent years and reviewed the anti-inflammatory, anti-oxidative stress, and anti-apoptotic effects, regulating cellular autophagy of metformin in the process of sepsis induced myocardial injury, in order to explore the unique mechanism of metformin's action on sepsis induced myocardial injury.

【Keywords】 Metformin; Sepsis; Myocardial injury; Anti-inflammatory effect; Anti-oxidative stress; Anti-apoptotic; Autophagy; The research progress

脓毒症是一种危及患者生命安全的以器官功能损害为主的临床综合征, 主要由宿主对感染产生的炎症反应失调而引起的, 心脏是其最易受损的靶器官之一, 并可因此引起严重的血流动力学紊乱、恶性心律失常、心源性休克等并发症。脓毒症心肌损伤 (Sepsis Induced Myocardial Injury, SIMI) 是由一种在脓毒症患者中出现的与心肌缺血无关的急性可逆性心功能障碍, 常表现为: (1) 尽管儿茶酚胺水平上升, 但心输出量突然

下降; (2) 液体复苏后血压反而突然下降; (3) 突然出现可逆性的 LVEF 下降; (4) 突然出现双侧心室扩张。有资料显示, 脓毒症患者若累及心脏引起心肌抑制, 病死率往往会明显增高^[1]。

二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病的一线药物已在临床使用多年, 新近研究发现其在 SIMI 的治疗中也展现出一定的效果, 但是其作用机制仍有待进一步阐明。鉴于此, 为开拓治疗 SIMI 的新思路, 本研究收集近年来

作者简介: 许国庆 (1996-) 男, 山东枣庄人, 硕士, 主要研究方向为脓毒症;
*通讯作者: 李伟东 (1979-) 男, 副主任医师, 硕士。

的相关文献, 以探索二甲双胍对 SIMI 的独特作用机制。

1 二甲双胍在 SIMI 过度炎症反应中的抗炎作用

脓毒症时, 内源性和外源性炎症信号介导的炎症介质过度激活被认为是脓毒症诱导的心肌损伤的关键因素。当脓毒症患者免疫系统检测到病原体相关分子模式 (PAMPs) 和损伤相关分子模式 (DAMPs) 后, 触发多种信号途径快速激活, 如涉及蛋白激酶 (MAPK)、转录因子 NF- κ B 的信号通路, 进而引起促炎细胞因子 (如肿瘤坏死因子 TNF- α 和白细胞介素 IL-1)、内皮素-1、NO 和粘附分子等的分泌, 导致炎症反应的复杂化, 并直接或间接抑制脓毒症患者的心脏功能^[2]。而细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等又可诱导中性粒细胞募集, 增加其整合素粘附性并促进其向组织中渗透、延长其在血液中的停留时间, 而大量处于不同阶段的中性粒细胞又将进一步加重炎症反应和氧化应激, 并造成非特异性的组织破坏, 对心肌产生负性作用, 引起血管内皮损伤^[3], 并最终导致心肌功能紊乱。

近年来, 有研究表明二甲双胍可以通过激活 AMPK 通路, 通过沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1), 催化炎症反应中的重要转录因子如 NF- κ B 和活化蛋白 1 (AP-1) 的去乙酰化反应, 使两者的转录活性显著降低、下调炎症相关基因的转录, 从而减少其下游炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等的产生及释放^[4-5]。同时也有研究表明, 在人类的血管平滑肌细胞中二甲双胍可以通过 PI3K/AKT 信号途径来抑制 NF- κ B 的激活, 降低促炎因子水平, 从而抑制血管内皮细胞分泌黏附分子, 抑制蛋白酶的释放以及氧自由基的合成, 进而减少血管内皮的损伤和炎症的发生^[6]。

2 二甲双胍在 SIMI 线粒体功能障碍中的抗氧化应激作用

在心肌能量代谢中, 线粒体发挥着不可替代的作用, 负责 90% 以上细胞氧利用及高能磷酸盐 (ATP) 的产生, 因此心肌细胞线粒体能量代谢障碍是脓毒症心肌损伤的重要机制之一, 而心肌线粒体功能障碍程度也是衡量脓毒症患者预后的重要因素之一。据已有研究, 在大鼠脓毒症模型中发现脓毒症通过酪氨酸信号转导通路介导的心脏线粒体损伤, 导致心肌线粒体功能障碍及氧化应激增加, 同时脓毒症也可导致线粒体膜完整性受损, 增加氧化应激, 使得抗氧化防御能力降低^[7]。在人和动物实验中也显示出脓毒症心肌线粒体超微结构发生改变, 这种改变导致线粒体产生高水平 NO

及 ROS。由于线粒体是大多数细胞中 ROS 的最大生产者, 并且线粒体内膜的电子传递链 (ETC) 容易受到 ROS 的破坏作用, 因此脓毒症诱导的线粒体 ROS 形成增加会造成线粒体损伤升级的恶性循环, 不断抑制氧化磷酸化过程、阻止细胞利用氧气合成 ATP, 最终导致细胞病理性缺氧并引起器官组织功能障碍, 针对于这一过程的治疗则可以明显改善患者预后、降低患者死亡率^[8-10]。

有研究表明二甲双胍通过激活内皮细胞中 AMPK 激酶活性, 增加一氧化氮合酶 (eNOS) 的磷酸化及其表达, 增加抗氧化酶的产生, 恢复 SOD 的功效, 降低 ROS 的比例, 提高总巯基、氧化氮的水平。此外, 二甲双胍还可以通过抑制 NADPH 氧化酶的胞质内亚基 p47^{phox} 和 p67^{phox} 的表达和线粒体呼吸链来减少 ROS 的生成, 进而减少氧化应激反应发生^[11]。Hartwig J^[12]和其团队的研究也证明二甲双胍可以通过激活 AMPK 信号通路来激活 FOXO3 和对 FOXO3 抗氧化靶基因 SOD2 和 CYCS 的诱导, 以此来减少如 ROS 等氧化物的产生, 降低 ROS/RNS 水平, 增加抗氧化酶的生成及活性, 进而抑制氧化应激反应, 减轻线粒体损伤, 减轻氧自由基引起的血管内皮的损伤。

3 二甲双胍在 SIMI 细胞凋亡中的抗凋亡作用

脓毒症时, 心肌细胞的炎症损伤、线粒体功能障碍、氧化应激、能量代谢异常以及细胞内 Ca²⁺稳态紊乱等均可导致细胞内凋亡信号转导通路被激活, 引发细胞凋亡^[13]。氧化应激、钙超载、DNA 损伤等因素为细胞内应激引起, 通过内源性细胞凋亡途径 (也称线粒体凋亡途径) 与其相关受体结合, 激活半胱天冬酶 9 (caspase-9), 随后激活 caspase-3 和 caspase-7, 负责细胞凋亡的生化形态学变化。而 TNF- α 、Fas 配体 (FasL) 和 TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 等细胞外因素启动应激信号则是通过外源性细胞凋亡途径与其受体结合导致半胱天冬酶 caspase-8 激活, caspase-8 裂解并激活其他效应子 caspase, 以促进细胞死亡的终末步骤。另外, 有研究记载在脓毒症模型中发现心肌活力受到抑制及 Bcl-2 的表达增加, 同时凋亡相关蛋白半胱天冬酶 Caspase-3 和 Bax 的活性和表达^[14]也有所增强。应用环孢素 A 或过表达 Bcl-2 抑制脓毒症大鼠心肌固有的凋亡途径, 可预防脓毒症心肌功能障碍, 而使用非特异性 caspase 抑制剂治疗毒症大鼠不仅可降低 caspase 活性、抑制核凋亡, 还可纠正脓毒症大鼠的心肌功能障碍^[15]。

高婷^[16]等研究表明, LPS 诱导的心肌细胞 H9C2 脓

毒症模型组细胞凋亡增加, 经二甲双胍治疗后, 细胞凋亡率及凋亡相关蛋白表达均明显减少, 证明二甲双胍可通过减少细胞凋亡, 减轻脓毒症对细胞的损伤, 从而保护细胞。艾波^[17]等研究也显示二甲双胍可通过激活 AMPK 信号通路抑制 TNF- α 产生, 同时抑制 Caspase-3 的活性使凋亡级联激活反应减弱, 最终减少脓毒症引起的心肌细胞的凋亡, 减轻脓毒症引起的心肌损伤, 达到保护心肌的作用。同理亦可见于 Labuzek^[18]等的研究, 二甲双胍可在脓毒症时提供保护心肌的作用, 作用机制包括舒张血管以及抑制氧化应激和凋亡蛋白等, 可能是通过激活 AMPK 信号通路而实现的。

4 二甲双胍在 SIM1 自噬紊乱中的调节自噬作用

心肌细胞自噬紊乱是 SIM1 的主要致病机制之一。自噬是真核细胞在自噬相关基因的调控下利用溶酶体降解自身细胞质蛋白以及受损细胞器的自我消化过程, 可以发挥保护细胞、调节炎症反应和免疫功能、清除受损细胞器及维持细胞稳态的作用。然而细胞自噬在脓毒症心肌损伤发展过程中处于显著抑制状态, 在这时适当提高细胞自噬水平便可通过调节 T 细胞、B 细胞及巨噬细胞直接或间接地改善免疫抑制、减轻炎症反应, 进而减轻心肌损伤, 起到心脏保护作用^[19]。WU^[20]等在体外及体内实验中表明木犀草素可通过降低脓毒症心脏组织中 AMPK 的磷酸化增强细胞自噬作用, 加用 3-甲基腺嘌呤对自噬进行抑制后木犀草素的保护作用被减弱, 由此便可以证明调节脓毒症心肌细胞自噬紊乱可以对其心肌损伤起到保护作用。

作为二甲双胍发挥药理作用的重要介质, 二甲双胍既可以通过 AMPK 相关信号通路诱导自噬, 也可通过 AMPK/NF- κ B 信号通路抑制自噬, 有研究表明^[21], 在心肌缺血再灌注全过程中, 二甲双胍可在不同阶段分别通过诱导自噬与抑制自噬来对受损心肌发挥保护作用。所以若是研究二甲双胍对自噬的调节作用就必须将二甲双胍的药理作用与不同组织或器官的病理生理有机结合起来。田勇^[22]等选择脓毒症心肌损伤严重、自噬处于抑制状态的 CLP 术后 24 h 时间点进行二甲双胍干预实验研究, 结果发现与二甲双胍组相比, 二甲双胍加自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤组心肌组织中自噬水平降低, 二甲双胍对脓毒症心肌损伤的保护作用被部分逆转, 这些结果表明二甲双胍所诱导的自噬在脓毒症小鼠心肌损伤中具有一定的保护作用, 然而其具体机制仍需要进一步探究。

5 总结

综上所述, 二甲双胍除作为治疗 2 型糖尿病的一

线药物被广泛使用外, 其对脓毒症亦有潜在治疗价值, 其作用可能是通过抗炎性反应、抗氧化应激、减轻细胞凋亡及调节细胞自噬等多种机制共同作用结果。同时, 因脓毒症极具异质性, 生理病理机制极为复杂, 我们仍需要进一步努力以发现二甲双胍在脓毒症心肌损伤的保护作用的更为确切的作用机制, 为临床用药提供证据。

参考文献

- [1] Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care*. 2018 May 4;22(1):112.
- [2] Land WG. Use of DAMPs and SAMPs as Therapeutic Targets or Therapeutics: A Note of Caution[J]. *Mol Diagn Ther*, 2020, 24 (3) : 251-262.
- [3] de Oliveira S, Rosowski EE, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nat Rev Immunol*. 2016 May 27;16(6):378-91.
- [4] Yao H, Rahman I. Perspectives on translational and therapeutic aspects of SIRT1 in inflammaging and senescence. *Biochem Pharmacol*. 2012 Nov 15;84(10):1332-9.
- [5] Xie J, Zhang X, Zhang L. Negative regulation of inflammation by SIRT1. *Pharmacol Res*. 2013 Jan;67(1):60-7.
- [6] Saisho Y. Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(3):196-205.
- [7] Rademann P, Weidinger A, Drechsler S, etc. Skulachev VP, Bauer M, Bahrami S, Weis S, Kozlov AV, Osuchowski MF. Mitochondria-Targeted Antioxidants SkQ1 and MitoTEMPO Failed to Exert a Long-Term Beneficial Effect in Murine Polymicrobial Sepsis. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6412682.
- [8] Exline MC, Crouser ED. Mitochondrial mechanisms of sepsis-induced organ failure. *Front Biosci*. 2008 May 1;13:5030-41.
- [9] Fink MP. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction

- as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin.* 2001 Jan;17(1):219-37.
- [10] Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. *Shock.* 2007 Jul;28(1):24-8.
- [11] 梁斌,袁松,刘艳敏等.二甲双胍激活 AMPK 对高糖诱导内皮细胞氧化应激的影响[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2015,24 (04) :302-306.
- [12] Hartwig J, Loebel M, Steiner S, et al. Metformin attenuates ROS via FOXO3 activation in immune cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 581799.
- [13] Xu J, Lin C, Wang T, Zhang P, Liu Z, Lu C. Ergosterol Attenuates LPS-Induced Myocardial Injury by Modulating Oxidative Stress and Apoptosis in Rats. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(2):583-592.
- [14] Zhang X, Zhang X, Xiong Y, Xu C, Liu X, Lin J, Mu G, Xu S, Liu W. Sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel protects cardiac myocytes against lipopolysaccharide-induced apoptosis. *Int J Mol Med.* 2016 Sep;38(3):758-66.
- [15] Tsolaki V, Makris D, Mantzaris K, et al. Sepsis-Induced Cardio-myopathy: Oxidative Implications in the Initiation and Resolution of the Damage[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017,2017: 7393525.
- [16] 高婷,陈忠,二甲双胍对脂多糖诱导的大鼠心肌细胞 H9C2 损伤的保护作用机制[J]. 南京大学学报(自然科学版),2019,39(09):1298-1303.
- [17] 艾波,胡念丹,李文强等.二甲双胍对脓毒症大鼠心肌损伤保护作用的相关机制研究[J].临床急诊杂志,2018, 19(06): 400-404.
- [18] Łabuzek K, Liber S, Gabryel B, Okopień B. Metformin has adenosine-monophosphate activated protein kinase (AMPK)-independent effects on LPS-stimulated rat primary microglial cultures. *Pharmacol Rep.* 2010 Sep-Oct;62(5):827-48.
- [19] Liu C, Liu Y, Chen H, Yang X, Lu C, Wang L, Lu J. Myocardial injury: where inflammation and autophagy meet. *Burns Trauma.* 2023 Mar 1;11: tkac062.
- [20] Wu B, Song H, Fan M, You F, Zhang L, Luo J, Li J, Wang L, Li C, Yuan M. Luteolin attenuates sepsis induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice. *Int J Mol Med.* 2020 May;45(5):1477-1487.
- [21] Huang KY, Que JQ, Hu ZS, Yu YW, Zhou YY, Wang L, Xue YJ, Ji KT, Zhang XM. Metformin suppresses inflammation and apoptosis of cardiomyocytes by inhibiting autophagy in a model of ischemia-reperfusion injury. *Int J Biol Sci.* 2020 Jul 19;16(14):2559-2579.
- [22] 田勇,周颖,古雍翔等.二甲双胍预处理诱导心脏自噬减轻脓毒症小鼠的心肌损伤[J].中国组织工程研究,2024, 28 (28) :4469-4476.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS