



2  
北京日报

二甲双胍是治疗2型糖尿病的首选和全程药物,也是目前全球应用最广泛的口服降糖药之一。近年来许多研究显示,二甲双胍除了能够降血糖之外,还具有延缓衰老、治疗心血管病、抗癌等作用,且与较低的死亡率有关,因此它又有“降糖神药”之称。

随着各种科学研究的深入,围绕二甲双胍的科学认知一直在刷新,争论也从未停止。比如,对于二甲双胍“延年益寿”这一点,中国科学家近日发表的一项新研究结果就指出,这可能是“甲之蜜糖,乙之砒霜”。那么,二甲双胍究竟有何神奇?关于它的“自相矛盾”又该如何看待呢?

## “降糖神药”二甲双胍或是“年轻人的灵药 老年人的毒药”

复旦大学、广西医科大学的研究人员近日在《衰老与发展机制》期刊上发表的一项研究显示,二甲双胍对线虫的寿命具有双相影响作用。在对年轻(成年第一天)线虫和年老(成年第八天)线虫施用不同剂量的二甲双胍(10~50毫摩尔)后发现,年轻线虫的寿命延长了11.1%,而老年线虫的寿命缩短了22.2%。这个结果似乎具有马太效应,即让优势者更优,劣势者更劣。

研究人员还发现,二甲双胍可改善年轻线虫的进食行为、运动能力,但对老年线虫的作用相反,降低了老年线虫的进食行为、运动能力。同样的,二甲双胍可持续减少年轻线虫脂褐素聚集体的积累,却会导致老年线虫脂褐素聚集体的积累增加,而脂褐素聚集体的积累是正常衰老的指标之一。

出现这种不同结果的原因在于基因变化。与未接受二甲双胍治疗的对照组线虫相比,接受二甲双胍治疗的年轻线虫有340个上调基因和256个下调基因,老年线虫有156个上调基因和160个下调基因。通过基因功能富集分析(借助各类数据库对所获得的众多基因进行统计分析)与基因功能分类,以理解所研究的基因功能和调控机制),进一步明确了二甲双胍对线虫具有双相影响作用的原因。

研究确认二甲双胍通过两个基因 nhr-57 和 C46G7.1 对寿命产生双相影响作用。在用二甲双胍治疗年轻线虫时,这两个基因出现上调,但在治疗老年线虫时出现下调。如果敲低 nhr-57 和 C46G7.1 基因,会缓解二甲双胍对寿命的双相影响作用——基因敲低抵消了二甲双胍对年轻线虫的有益影响,同时减轻了对老年线虫的不利影响。基因敲低是指通过RNA干扰等技术降低目标基因的表达水平,从而研究基因的功能。

最终,中国科学家得出的主要结论是,二甲双胍对线虫寿命和健康的双相影响作用是通过 nhr-57 和 C46G7.1 基因介导的,让年轻线虫延寿,却让老年线虫减寿,那么,二甲双胍很可能是“年轻人的灵药,老年人的毒药”。当然,这只是对低等动物研究得出的结论,还不能简单地推论到人,但是其中的生物学机理提供了药物与衰老发展复杂性相关的一种解释。

二甲双胍对寿命有双相影响作用的机制还需进一步研究,但从延年益寿这一结论来看,此前已有不少科学研究予以证明。

最新的一项研究结果是2024年9月中国科学院一个研究团队在《细胞》上发表的:二甲双胍有助于延缓灵长类动物多个器官的衰老,其中,延缓大脑衰老的机理是能够激活产生NRF2蛋白的细胞(NRF2蛋白在炎症发作期间能够保护细胞免受损伤)。



建隆/制图

□焦点

## 如何看待二甲双胍的矛盾性

尽管国内外有很多研究结果展现了二甲双胍的“神奇”,但是,其主要用处还是治疗糖尿病。

二甲双胍来源于欧洲南部和亚洲西部的豆科多年生草本植物山羊豆。1918年,科学家首次从山羊豆中提取出治疗糖尿病的胍类物质,证明胍类可以降血糖。1929年,爱尔兰研究人员合成了高效低毒的二甲双胍。1957年,二甲双胍开始进入临床,用于糖尿病的代谢治疗。长期的药物研究和临床实践表明,二甲双胍能够有效降低血糖水平,通过减少肝脏葡萄糖输出、增强胰岛素敏感性和促进葡萄糖利用,为患者提供稳定的血糖控制,因此被科学界视为治疗2型糖尿病的“基石”药物。

不过,二甲双胍的副作用也不容忽视。2022年,中南大学的一个研究团队阐述了二甲双胍损害肝脏的现象和原理。

二甲双胍最广泛和常见的副作用是恶心、呕吐、腹泻、腹胀、便秘、消化不良等胃肠道不适,有些人症状严重,有些人症状较轻。此外,长期服用二甲双胍还可能对肾脏产生毒性,以及影响维生素B12的吸收。因此,即便遵医嘱服用二甲双胍治疗糖尿病,也应定期检查肝肾功能和维生素B12的水平。

至于二甲双胍可延缓衰老、治疗心血管病、抗癌等诸多效果,需要理性、全面地看待。获得以上结论的研究目前只是在动物身上有初步结果,且对研究结果的解释有多种条件限制。就算一些研究能够再次得出同样的结论,也可能具有“双相”的特点,即在一些条件下有正面结果,在另一些条件下却出现负面结果。

更重要的是,这些研究结果只是认为二甲双胍具有辅助作用,而非具有直接效果,这一点可不同于经过长期临床检验的二甲双胍“直接降糖”作用。所以,除了用于治疗糖尿病之外,想通过服用二甲双胍来达到延缓衰老、治疗心血管病、抗癌等目的,在现阶段而言实属风险巨大。

## 可抑制致癌基因并激活免疫细胞

二甲双胍可以治疗糖尿病,也可能具有治疗癌症的作用。

英国桑格研究所主导的一个国际团队于2024年8月发表文章指出,二甲双胍可能减缓食管癌癌前病变细胞的生长,这是通过抑制致癌基因PIK3CA实现的。携带PIK3CA突变的细胞比正常细胞生长更快,高脂肪饮食和1型糖尿病会促进其生长。在人类食管样本中,与正常体重的个体相比,超重和肥胖个体中PIK3CA突变的细胞更多,这提示肥胖可能增加食管癌风险。同时,PIK3CA基因突变会促进细胞快速增殖,也可导致卵巢癌、乳腺癌和肺癌等多种癌症。该研究结果表明,临床可行的干预措施可以促进正常细胞与突变细胞之间的动态平衡,例如使用二甲双胍来限制正常组织中致癌突变的扩张。

二甲双胍的抗癌作用也能通过激活免疫细胞功能来实现。芬兰赫尔辛基大学的研究人员2024年4月发表的一项研究指出,二甲双胍能激活人体的免疫细胞。其具体途径是:二甲双胍通过抑制线粒体复合物I来促进树突状细胞成熟和CD4+T细胞(辅助型T淋巴细胞)增殖。如果每立方毫米血液中的CD4+T细胞小于200个,就可能会发生多种严重机会性感染或肿瘤。

具体来说,研究人员建立了乳腺癌患者来源的外植体培养模型,该模型保留了原发性乳腺肿瘤的免疫环境。在这个环境中,研究人员分析了肿瘤细胞和肿瘤免疫微环境对Venetoclax和二甲双胍组合的特异性反应。Venetoclax是一种口服小分子药物,可治疗白血病和淋巴瘤,在与二甲双胍联用时,后者通过抑制线粒体复合物I来促进树突状细胞成熟。树突状细胞是强大的抗原呈递细胞,可以引发T细胞的免疫反应。因此,这项研究从分子机理揭示了二甲双胍抗癌的可能性。

在此之前,上海交通大学医学院附属仁济医院的研究人员也曾发表研究称,二甲双胍可能对治疗结肠癌有效,通过重编程色氨酸代谢来刺激结直肠癌中的CD8+T细胞功能。换句话说,二甲双胍把重编程色氨酸代谢当作T细胞抗肿瘤免疫的重要调节剂,这有望成为结直肠癌潜在的免疫治疗手段。

## 保护心血管也可能损害心血管

研究表明,二甲双胍对心血管有益,可以用于治疗心血管病。但心血管病有很多种类型,利弊之说还需要根据病情加以区分,因为其中同样可能存在双相影响作用。

2024年4月,大连医科大学的研究团队在《衰老》期刊发表的一项研究显示,服用二甲双胍可降低肥厚型心肌病和心脏瓣膜病的风险,却可能增加心肌梗死的风险。

研究人员采用双样本孟德尔随机化分析方法分析了二甲双胍治疗与常见心血管疾病(包括心肌梗死、慢性心力衰竭、心房颤动、肥厚型和扩张型心肌病以及心脏瓣膜病)的因果关系。在流行病学和遗传学中,孟德尔随机化是一种利用基因变异作为工具变量来确认一种基因或药物对健康、疾病和寿命影响的方法。结果显示,二甲双胍治疗与心肌梗死有正相关关系(即很有可能引发心肌梗死),但与心脏瓣膜病、肥厚型心肌病呈负相关关系(可能与这些疾病无关),同时二甲双胍治疗与心房颤动和扩张型心肌病的风险无显著相关性。

以往的研究结果表明,二甲双胍对心血管疾病具有双相性和复杂性,既可以降低心衰风险,也可能增加心肌梗死的风险。现在,大连医科大学的研究再次证明了这一点:二甲双胍一方面可降低肥厚型心肌病和心脏瓣膜病的风险,另一方面又可能增加心肌梗死的风险。

不过,这项研究是从生物统计学得出的结论,没有提供分子生物学的机理,因此下一步科研人员还需揭示二甲双胍对心血管病有双相影响作用的原因。

神药为何如此『自相矛盾』是『良药』,也是『毒药』?