

二甲双胍的抗炎作用及其糖尿病肾脏保护作用

翟丽敏 叶山东

【摘要】 炎症反应在糖尿病肾病(DN)的发生、发展中起重要作用。高糖作为始动因素,与晚期糖基化终末产物(AGEs)、氧化应激及肾内血流动力学的改变共同引起了糖尿病肾脏炎症反应的发生。而二甲双胍作为治疗糖尿病的一线药物,近年研究显示其除降糖作用以外,还可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、抗氧化应激和改善胰岛素抵抗等机制发挥抗炎作用,从而预防和延缓 DN 的发生和发展。

【关键词】 二甲双胍;糖尿病肾病;炎症;氧化应激

Anti-inflammatory effects of metformin and its renal protection in diabetes Zhai Limin, Ye Shandong. Department of Endocrinology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: Ye Shandong, Email: ysd196406@163.com

【Abstract】 Inflammation plays an important role in the occurrence and development of diabetic nephropathy(DN). Hyperglycemia as the initiating factor, combined with advanced glycosylation end products(AGEs), oxidative stress and the renal hemodynamic changes causes a inflammation in diabetic renal tissue. Except the hypoglycemic effect, metformin, as the first-line drugs for the treatment of diabetes, can prevent and delay the occurrence and progress of DN through some anti-inflammatory mechanisms, which include activation of the AMP activated protein kinase(AMPK), anti-oxidative stress and improvement of insulin resistance.

【Key words】 Metformin; Diabetic nephropathy; Inflammation; Oxidative stress

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:334-336)

糖尿病肾病(DN)是糖尿病重要的微血管并发症,已成为终末期肾功能衰竭和糖尿病患者死亡的重要原因之一。近年来,大量研究证实炎症因子及促炎症因子与 DN 的发生、发展密切相关,并认为 DN 是一种慢性炎症反应性疾病。二甲双胍作为糖尿病治疗的一线药物,近年来研究显示其在降低血糖的同时具有抗炎作用并对糖尿病肾脏提供一定的保护作用。本文就二甲双胍抗炎治疗及其对糖尿病肾脏的保护作用及机制进行简要综述。

1 炎症反应与 DN

肾组织活检显示链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病动物模型单核/巨噬细胞在肾小球和肾小管间质中广泛浸润是其病理特征之一。Luis-Rodríguez 等^[1]研究显示,致炎因子单核细胞趋化蛋白-1

(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等可通过介导单核/巨噬细胞的黏附、趋化等过程在 DN 早期病变过程中起重要作用,并与白蛋白尿、肾小管间质损伤及病变进展有关。DN 患者体内急性时相蛋白如 C 反应蛋白(CRP)、IL-6、TNF- α 、MCP-1 等均高于正常对照组,且这些炎症蛋白水平随着尿白蛋白的增加而增加^[2]。Shelbaya 等^[3]根据尿白蛋白排泄率将 40 例 1 型糖尿病患者分成 3 组,结果显示与健康对照组比较,1 型糖尿病患者体内高敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平明显升高,且与尿素氮呈显著正相关,提示 CRP 参与 DN 的发生和发展。目前有关体内和肾脏局部增强的炎症反应与糖尿病肾损害的关系尚不明确,可能与高血糖、晚期糖基化终末产物(AGEs)增加、氧化应激和肾小球血流动力改变等有关:(1)高血糖与炎症反应,足细胞受损是 DN 早期病变之一。暴露于高糖作用下的足细胞,可以产生 TNF- α ;培养的足细胞在高糖

作用下,巨噬细胞游走抑制因子(MIF)受体 CD74 表达增加^[4,5]。研究发现,高糖培养下,足细胞足突的锚定蛋白质受损,足细胞发生炎症反应^[6]。将系膜细胞暴露于 25 mmol/L 高糖环境下 24 h,与 5.5 mmol/L 高糖环境相比,Toll 样受体 4 mRNA、核因子- κ B、IL-6、MCP-1、转化生长因子- β (TGF- β)表达均明显增加($P < 0.05$)。(2) AGEs 与炎症反应,AGEs 一方面与 RAGE 在多种类型的细胞相互作用,如内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞,激活参与免疫炎症反应的核因子- κ B,另一方面与 RAGE 结合刺激细胞发生氧化应激^[7]。Ishibashi 等^[8]证实,二甲双胍通过抑制 AGE-RAGE-活性氧簇通路从而保护肾小管上皮细胞。RAGE 在与炎症反应及氧化应激相关的细胞信号转导通路中发挥重要作用,可引起肾小球巨噬细胞激活^[9-10]。(3)氧化应激和炎症反应,肾小球系膜细胞富含 NADPH 氧化酶,高糖或游离脂肪酸、高水平的氧化型低密度脂蛋白和高脂血症以及局部升高的血管紧张素 II 都可激活 NADPH 氧化酶,增加活性氧簇的产生。活性氧簇可激活核因子- κ B 和转录因子激活蛋白-1 等进而导致 MCP-1、TGF- β 1 高表达。(4)糖尿病肾小球血流动力学改变,肾小球球内高压、高灌注和高滤过可损伤内皮细胞,促进细胞间黏附分子和趋化因子表达增加,促进肾脏炎症反应,经受损肾小球滤过的各种蛋白质可进一步刺激肾小管上皮细胞分泌炎症因子如 MCP-1,两者形成恶性循环。

2 二甲双胍抗炎作用及其糖尿病肾脏保护作用

Louro 等^[11]分别给予非肥胖 2 型糖尿病大鼠(GK)胰岛素、二甲双胍和格列齐特治疗,发现胰岛素和二甲双胍虽然没有改善系统性炎症反应和氧化应激,却降低了血 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- β 1 水平,改善肾功能,减轻肾小球纤维化和肾脏炎症反应参数,同时肾脏足细胞融合和间质纤维化也有所改善,提示二甲双胍在肾脏局部存在抗炎和抗纤维化的作用。TGF- β 1 引导的上皮间充质转分化是糖尿病肾小球纤维化中的关键因素。Cufi 等^[12]提出二甲双胍可减轻 TGF- β 1 诱导的上皮间充质转分化,从而抑制慢性肾脏纤维化。Alhaider 等^[13]发现连续应用 500 mg/kg 的二甲双胍 8 周后,糖尿病大鼠肾组织炎症反应细胞浸润、间质纤维化和基膜增厚程度均低于未治疗组。Andrews 等^[14]发现二甲双胍可以降低 hsCRP 水平,同时减少患者体内 Toll 样受体 2/4 以及 TNF- α 的表达。Krysiak 等^[15]发现二甲双胍可以抑制单核细胞分泌炎症因子,降低全身炎症反应,同

时改善胰岛素敏感性。

3 二甲双胍的抗炎机制

3.1 激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK) 二甲双胍可通过抑制线粒体呼吸链复合物 I 而减少 ATP 的产生,进而增加 AMP/ATP 比值、抑制 AMP 脱氨酶而减少 AMP 的清除等而激活 AMPK,从而抑制炎症反应^[16-17]。AMPK 的抗炎效应主要与其抑制核因子- κ B 有关。近期研究表明,AMPK 通过磷酸化沉默信息调节因子 1(SIRT1)、过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α 、p53、FoxO 转录因子 3a(FoxO3a)等下游蛋白间接调节核因子- κ B 的活性及炎症因子的表达^[18]。AMPK 可通过激活 SIRT1,下调核因子- κ B 的乙酰化水平,从而下调核因子- κ B 的表达,抑制炎症相关基因的表达。Isoda 等^[19]在体外研究中证实,二甲双胍可呈剂量依赖性地抑制血管平滑肌细胞、巨噬细胞、内皮细胞诱导的前炎症因子释放,其机制与抑制核因子- κ B 抑制蛋白(I κ B)激酶(IKK)/核因子- κ B 的活性有关。Hattori 等^[20]实验证实二甲双胍可以减轻细胞因子诱导的多种前炎症因子和黏附分子基因的表达,如 TNF- α 、MCP-1 等,而这一作用是二甲双胍激活核因子- κ B 的活性所致。

3.2 抗氧化作用 氧化应激是 DN 发生和发展的关键因素之一,活性氧簇可以通过 I κ B 上调核因子- κ B 水平,促进炎症反应。活性氧簇还可以直接损伤蛋白酶和核酸,加速肾间质纤维化、足细胞损伤和基质重构等。另一方面活性氧簇作用于晚期糖基化终末产物和多元醇通路,激活蛋白激酶 C,生成更多的活性氧簇。炎症因子如 IL-6 可诱导血管紧张素受体基因表达,促进活性氧簇的产生;TNF- α 作用于线粒体,也可刺激活性氧簇的生成,在 DN 肾组织氧化应激和炎症反应中构成恶性循环^[21]。Morales 等^[22]报道二甲双胍可通过线粒体依赖性 AMPK 途径抑制活性氧簇的产生,阻断庆大霉素诱导的大鼠急性肾功能衰竭。二甲双胍还可通过抑制 NADPH 氧化酶和晚期糖基化终末产物的生成,降低体外培养的足细胞中活性氧簇含量^[23]。此外,二甲双胍通过增加抗氧化剂如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽和过氧化氢酶活性,可部分阻断活性氧簇的生成来源^[24]。Alhaider 等^[25]实验发现二甲双胍可以恢复糖尿病肾病大鼠的肾脏组织发生的生化改变,另外在转录水平,二甲双胍恢复和过氧化氢酶等氧化还原相关基因的 mRNA 水平,而抑制 TNF- α 和 IL-6 前炎症因子基因的表达。

3.3 改善胰岛素抵抗 胰岛素抵抗与炎症反应之间存在比较复杂的关系。胰岛素可通过降低血糖减轻炎症反应,同时可抑制核因子- κ B、MCP-1 及细胞间黏附分子-1,减少 C 反应蛋白、活性氧簇的释放,起到抗炎作用^[26]。二甲双胍一方面可降低体内炎症反应因子的水平,减少单核细胞产生活性氧簇,改善氧化应激及胰岛素抵抗,同时可激活 AMPK 途径,调节相关炎症反应因子,改善胰岛素抵抗。另一方面,二甲双胍有增加外周组织对糖的摄取和利用、减少肝糖生成、减轻体重、增加胰岛素受体的数量和亲和力、强化细胞膜上的葡萄糖转运功能的作用,从而减轻胰岛素抵抗。

综上所述,炎症反应促进了 DN 的发生和发展,二甲双胍通过降糖作用以外的抗炎效应,对糖尿病肾脏起到一定的保护作用,具体的作用机制仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Luis-Rodríguez D, Martínez-Castelao A, Górriz JL, et al. Pathophysiological role and therapeutic implications of inflammation in diabetic nephropathy[J]. World J Diabetes, 2012,3(1):7-18.
- [2] Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, et al. Serum concentrations of markers of TNF α and Fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009,4(1):62-70.
- [3] Shalbaya S, Amer H, Seddik S, et al. Study of the role of interleukin-6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012,16(2):176-182.
- [4] Ruster C, Bondeva T, Franke S, et al. Angiotensin II upregulates RAGE expression on podocytes: role of AT2 receptors[J]. Am J Nephrol, 2009,29(6):538-550.
- [5] Sanchez-Nieto MD, Sanz AB, Ihalmio P, et al. The MIF receptor CD74 in diabetic podocyte injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2009,20(2):353-362.
- [6] Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: targeting the renal podocyte[J]. J Cell Physiol, 2009,221(2):288-295.
- [7] Yan SF, Yan SD, Ramasamy R, et al. Tempering the wrath of RAGE: an emerging therapeutic strategy against diabetic complications, neurodegeneration, and inflammation[J]. Ann Med, 2009,41(6):408-422.
- [8] Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al. Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced renal tubular cell injury by suppressing reactive Oxygen species Generation via reducing receptor for AGEs (RAGE) expression[J]. Horm Metab Res, 2012,44(12):891-895.
- [9] Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011,1243:88-102.
- [10] Souris KC, Forbes JM. Interactions between advanced glycation end-products (AGE) and their receptors in the development and progression of diabetic nephropathy- are these receptors valid therapeutic targets[J]. Curr Drug Targets, 2009,10(1):42-50.
- [11] Louro TM, Matafome PN, Nunes EC, et al. Insulin and metformin May prevent renal injury in young type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats[J]. Eur J Pharmacol, 2011,653(1/3):89-94.
- [12] Cuff S, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, et al. Metformin against TGF β -induced epithelial-to-mesenchymal transition (EMT): from Cancer stem cells to aging-associated fibrosis[J]. Cell Cycle, 2010,9(22):4461-4468.
- [13] Alhaider AA, Korashy HM, Sayed-Ahmed MM, et al. Metformin attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats through modulation of oxidative stress genes expression[J]. Chem Biol Interact, 2011,192(3):233-242.
- [14] Andrews M, Soto N, Arredondo M. Effect of metformin on the expression of tumor necrosis factor- α , Toll like receptors 2/4 and C reactive protein in obese type-2 diabetic patients[J]. Rev Med Chil, 2012, 140(11): 1377-1382.
- [15] Krysiak R, Okopien B. The effect of metformin on monocyte secretory function in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose[J]. Metabolism, 2013,62(1):39-43.
- [16] Hawley SA, Ross FA, Chevtzoff C, et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation[J]. Cell Metab, 2010,11(6):554-565.
- [17] Ouyang J, Parakhia RA, Ochs RS. Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase[J]. J Biol Chem, 2011,286(1):1-11.
- [18] 姚烽,汲广岩,张力. 腺苷酸活化蛋白激酶:炎症调控新靶点[J]. 生理学报, 2012,64(3):341-345.
- [19] Isoda K, Young JL, Zirik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006,26(3):611-617.
- [20] Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, et al. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells[J]. Hypertension, 2006,47(6):1183-1188.
- [21] Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview[J]. Clin Sci (Lond), 2012,122(6):253-270.
- [22] Morales AI, Dettaille D, Prieto M, et al. Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway[J]. Kidney Int, 2010,77(10):861-869.
- [23] Piwkowska A, Rogacka D, Jankowski M, et al. Metformin induces suppression of NAD(P)H oxidase activity in podocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010,393(2):268-273.
- [24] Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al. Beneficial effects of metformin and irbesartan on advanced glycation end products (AGEs)-RAGE-induced proximal tubular cell injury[J]. Pharmacol Res, 2012,65(3):297-302.
- [25] Alhaider AA, Korashy HM, Sayed-Ahmed MM, et al. Metformin attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats through modulation of oxidative stress genes expression[J]. Chem Biol Interact, 2011,192(3):233-242.
- [26] Mao XM, Liu H, Tao XJ, et al. Independent anti-inflammatory effect of insulin in newly diagnosed type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2009,25(5):435-441.

(收稿日期:2014-04-29)