·综述·

二甲双胍抗肿瘤、心血管保护及抗衰老研究进展



麻文韬[1]，吴欣泽[1]，薄　威[2]

1. 沈阳医学院第一临床医学院（沈阳 110034）
2. 沈阳医学院基础医学院（沈阳 110034）

【摘要】二甲双胍作为治疗2型糖尿病的一线基础药物，近年来因其广泛的非降糖效应而备受关注，展现出“老药新用”的潜力。现有的基础研究与流行病学证据提示，二甲双胍可能降低多种恶性肿瘤的发生风险并改善部分肿瘤患者的生存预后；改善非糖尿病患者的左心室质量指数；可降低糖尿病患者全因死亡、心血管死亡及心血管事件的发生风险；并可能延缓生物学衰老进程。机制上，二甲双胍一方面通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶（AMPK）信号通路及其下游效应，经增强细胞自噬、改善线粒体质量控制、提升抗氧化能力并减少氧化损伤等途径带来多重获益；另一方面可能通过调控特定基因表达、调节肿瘤微环境、改善全身代谢状态等发挥多靶点、多层次的调控作用。本文综述了二甲双胍在抗肿瘤、心血管保护及抗衰老领域的研究进展，归纳其流行病学证据与潜在机制，并探讨其多效性作用机制与量效关系。未来需开展更多高质量随机对照试验以明确其在非糖尿病人群中的获益-风险比，推动其临床转化与合理应用。

【关键词】二甲双胍；老药新用；抗肿瘤；心血管保护；抗衰老
【中图分类号】R961　　**【文献标识码】**A

Research progress in anti-tumor, cardiovascular protection and anti-aging of metformin

MA Wentao[1], WU Xinze[1], BO Wei[2]

1. The First School of Clinical Medicine,Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China
2. School of Basic Medicine,Shenyang Medical College,Shenyang 110034, China
Corresponding author: BO Wei, Email: 18640421351@163.com

【Abstract】Metformin, a first-line cornerstone drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), has attracted considerable attention in recent years for its broad non-glycemic effects, demonstrating the potential of repurposing an established drug for new indications. Available basic research and epidemiological evidence suggest that metformin may reduce the risk of developing various malignancies and improve survival outcomes in some cancer patients, improve left ventricular mass index in non-diabetic patients, reduce all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular events in patients with diabetes, and potentially delay biological aging. Mechanistically, on the one hand, metformin confers multiple benefits through the activation of the adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway and its downstream effects, via mechanisms including enhanced autophagy, improved

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202607046
通信作者：薄威，博士，讲师，Email：18640421351@163.com

mitochondrial quality control, increased antioxidant capacity, and reduced oxidative damage. On the other hand, it may exert multi-target, multi-level regulatory effects by regulating specific gene expression, modulating the tumor microenvironment, and improving systemic metabolic status. This review summarizes the research progress of metformin in antitumor therapy, cardiovascular protection, and anti-aging, synthesizes its epidemiological evidence and underlying mechanisms, and discusses its pleiotropic mechanisms of action and dose-response relationships. Future high-quality randomized controlled trials are needed to clarify its benefit-risk ratio in non-diabetic populations and to promote its clinical translation and rational application.

【Keywords】Metformin; Drug repurposing; Anti-tumor; Cardiovascular protection; Anti-aging

二甲双胍是治疗2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的一线基础药物[1]，随着对其研究的深入，学界逐渐发现其不仅在降血糖方面拥有较好的效果，在调整机体代谢、维持稳态等方面也有一定的作用。近年来，“老药新用”成为研究的热点，流行病学与实验数据表明二甲双胍在抗肿瘤、心血管保护及抗衰老等非传统适应证领域具有一定的临床应用潜力[2]。在抗肿瘤方面，二甲双胍可降低肝癌、胰腺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤的发生风险[3]；在心血管保护方面，二甲双胍可显著降低T2DM患者主要不良心血管事件的发生风险[4]；在抗衰老方面，二甲双胍可降低衰老标志物水平，通过减轻年龄相关疾病而改善健康寿命，可在多种模式生物中观察到延长寿命的效应[5]。基于此，本文对二甲双胍在抗肿瘤、心血管保护及抗衰老方面的作用机制与研究进展进行综述，以期为拓展二甲双胍的临床应用场景提供理论依据与思路。

1 二甲双胍的抗肿瘤作用

1.1 流行病学证据

多项系统综述与Meta分析与临床观察表明，二甲双胍与多种恶性肿瘤发病风险的降低及患者生存期的延长存在显著关联。一项共纳入1 300 820名参与者、涵盖18项研究的系统综述与Meta分析指出，二甲双胍与癌症发生风险的降低存在关联，风险比（hazard ratio，HR）= 0.9，95%置信区间（confidence interval，CI）（0.86，0.94）[6]。两样本孟德尔随机化分析亦提示，二甲双胍能够降低结直肠癌的发病率，具有潜在的因果保护效应，比值比（odds ratio，OR）= 0.005 0［95%CI（0.000 4，0.070 3），$P < 0.001$］[7]。同时，系统综述与Meta分析指出，二甲双胍联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌时，无论患者是否合并糖尿病，二甲双胍的联合使用对患者无进展生存期的延长具有统计学意义［HR = 0.84，95%CI（0.75，0.95），$P = 0.004$］。且亚组分析显示，相较于未合并T2DM的患者，合并T2DM的患者总生存期获益更大［HR = 0.84，95%CI（0.74，0.95），$P = 0.005$］[8]。此外，一项针对6 225例患有T2DM且新诊断为卵巢癌、乳腺癌或子宫内膜癌女性患者的队列研究显示，与使用二、三线降糖药物的患者相比，二甲双胍使用者的死亡风险显著降低；以二甲双胍使用者为参照组，二线降糖药物使用者的死亡风险升高32%，校正HR（adjusted HR，adjHR）= 1.32［95%CI（1.11，1.57）］，三线降糖药物使用者的死亡风险升高83%［adjHR = 1.83，95%CI（1.58，2.13）］[9]。MA.32研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验，纳入了3 649例未患糖尿病且接受标准治疗的高危非转移性乳腺癌患者，二甲双胍组与安慰剂组的无侵袭性疾病生存事件发生率分别为2.78例/100人年与2.74例/100人年［HR = 1.01，95%CI（0.84，1.21），$P = 0.93$］，差异无统计学意义[10]。上述数据提示，二甲双胍的抗肿瘤效应与肿瘤类型及患者代谢状态相关，其直接作用与代谢改善可能共同参与抗肿瘤过程。

1.2 抗肿瘤机制

1.2.1 激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶并减轻氧化损伤

二甲双胍抗肿瘤的核心机制之一是通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）通路，进而调节细胞能量代谢及氧化应激反应。活性氧（reactive oxygen species，ROS）是一类含氧、化学性质活泼的自由基及非自由基物种，具有较高的化学反应性，其可以增加DNA突变与肿瘤发生的风险。当ROS轻度升高时，可通过引起

异常氧化还原信号，使原癌基因或抑癌基因表达异常；ROS蓄积至高水平时，将会氧化损伤DNA、蛋白质等生物大分子，促使肿瘤发生[11]。AMPK是一种受三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）、二磷酸腺苷（adenosine diphosphate，ADP）与AMP相对浓度变化影响的细胞能量传感器，AMPK的激活可增强脑和肌肉芳香烃受体核转运样蛋白1（brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1，Bmal1）与核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）介导的抗氧化防御相关基因表达[12]。二甲双胍可激活AMPK，提升机体的抗氧化能力，降低氧化损伤。同时，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）可在营养和生长因子的作用下控制细胞的生长，mTOR复合物1（mTOR complex 1，mTORC1）是一种自噬调节剂，可阻断自噬小体的形成，降低细胞的自噬功能。AMPK激活后将在一定程度上抑制mTORC1，增强细胞的自噬功能，减轻肿瘤微环境的免疫抑制状态[13]。

1.2.2 调控基因表达与微环境

二甲双胍对特定基因表达的调控与肿瘤微环境的调节是其抗肿瘤作用的另一重要维度。蛋白质精氨酸甲基转移酶6（protein arginine methyltransferase 6，PRMT6）在多种癌症中表达过量，其表达水平与DNA甲基化程度的降低相关，故其被认为是一种癌基因。PRMT6可催化组蛋白H3第2位精氨酸的不对称二甲基化（H3R2me2a），而其产物可促进PRMT6的转录，形成正反馈循环维持自身的高表达。体外细胞实验与动物实验显示，二甲双胍可直接结合PRMT6，抑制其催化H3R2me2a的活性及PRMT6的转录，抑制乳腺癌细胞生长，且对乳腺癌患者数据分析显示，肿瘤组织与外周血之间PRMT6表达呈正相关，提示二甲双胍可能通过抑制PRMT6催化的H3R2me2a发挥抗肿瘤效应[14]。此外，二甲双胍还可能通过调控特定基因的表达从而抑制不同肿瘤的恶性行为。动物实验显示，在食管鳞状细胞癌中，二甲双胍可能通过抑制α-酮戊二酸依赖性双加氧酶同源物3（alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase homolog 3，ALKBH3）的表达，从而抑制癌细胞的增殖、迁移与血管生成[15]。同时，其可能通过上调双特异性磷酸酶5（dual specificity phosphatase 5，DUSP5）的表达，抑制细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号通路，从而遏制食管癌细胞的恶性生物学行为[16]。体外细胞实验显示，在肝细胞癌中，二甲双胍可能通过促进醛酮还原酶1C3（aldo-keto reductase family 1 member C3，AKR1C3）的泛素化及自噬降解，抑制肿瘤的恶性进展[17]。同时，动物实验显示，在结直肠癌中，二甲双胍可能通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体-γ（peroxisome proliferator activated receptor-γ，PPAR-γ）介导的脂肪酸代谢来降低癌细胞的存活、迁移与侵袭能力，从而抑制肿瘤转移[18]。上述多靶点调控机制提示二甲双胍可能具有复杂的抗肿瘤调控网络。动物实验显示，二甲双胍还可通过下调胱氨酸/谷氨酸反向转运体SLC7A11的稳定性，降低谷胱甘肽（glutathione，GSH）的水平，诱导人乳腺癌细胞内脂质ROS与Fe^{2+}积累导致细胞发生铁死亡，而正常乳腺细胞对二甲双胍的作用相对不敏感[19]。跨膜氯离子细胞内通道蛋白1（transmembrane chloride intracellular channel 1，tmCLIC1）在许多实体癌的细胞膜中持续过度表达，而在正常细胞中基本不表达。体外细胞实验显示，二甲双胍可与tmCLIC1特异性结合，抑制其离子通道功能，继而抑制肿瘤细胞的氧化磷酸化，延迟细胞周期蛋白E1的表达，导致细胞积累于G_1期，并以不可逆方式降低细胞膜上tmCLIC1的水平。此外，在低糖培养条件下，二甲双胍与tmCLIC1结合后可抑制蛋白磷酸酶2A癌性抑制因子（cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A，CIP2A），激活蛋白磷酸酶2A（protein phosphatase 2A，PP2A）的B56δ亚基，使糖原合酶激酶3β（glycogen synthase kinase 3 beta，GSK3β）发生去磷酸化，进而导致抗凋亡蛋白髓样细胞白血病-1（myeloid cell leukemia-1，MCL-1）的分解，促进肿瘤细胞凋亡。二甲双胍可通过结合tmCLIC1实现对肿瘤细胞增殖的抑制，并在低糖环境下通过调控PP2A-GSK3β-MCL-1通路抑制肿瘤细胞的存活，且抑制tmCLIC1所需的二甲双胍浓度可能随暴露时间延长而降低，持续低浓度亦可产生肿瘤抑制效果[20]。二甲双胍还能增强γδT细胞的体外扩增及其抗肿瘤活性，同时可增加部分癌细胞对药物的敏感性，提示其在免疫治疗联合应用中的潜力[21-22]。

1.2.3 改善全身代谢状态

二甲双胍的间接抗肿瘤作用主要在于其改善全身代谢状态的能力。高血糖是部分肿瘤发生发展的危险因素。肿瘤细胞代谢主要依赖糖酵解，血糖升高有利于肿瘤细胞摄取葡萄糖，增强其增殖、存活、侵袭和迁移能力；同时增加氧化应激，上调促炎细胞因子水平，导致慢性炎症，并加速ROS生成，引起DNA损伤与RNA表达异常。此外，胰岛素样生长因子1（insulin like growth factor 1，IGF1）主要调控婴幼儿期和成年期细胞的生长发育，IGF1受体的结构与胰岛素受体高度相似，当其被激活时，会通过磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）/mTOR通路以及Ras-丝裂原活化蛋白激酶（Ras-mitogen-activated protein kinase，Ras-MAPK）信号通路调控细胞的代谢、生长、分化以及有丝分裂等过程，长期的胰岛素抵抗会导致胰岛素水平持续升高，进而激活IGF1受体，促进细胞的增殖和存活，加速肿瘤的发生发展[23]。二甲双胍的降血糖、改善胰岛素抵抗作用，可能在一定程度上有助于降低肿瘤的发生发展风险。

2 二甲双胍的心血管保护作用

2.1 流行病学证据

左心室质量指数（left ventricular mass index，LVMI）是诊断左心室肥厚和评估心血管风险的重要指标，一项纳入754例非糖尿病患者的系统综述与Meta分析显示，二甲双胍对合并与不合并心血管疾病患者的LVMI均具有良好的改善效果。与对照组相比，12个月时，接受二甲双胍干预患者的LVMI下降幅度更大，变化分数标准化均数变化（standardized mean change using change score standardization，SMCC）值为-0.63［95%CI（-1.23，-0.04），$P=0.04$］，绝对降低值为11.3 g/m^2［95%CI（0.72，22.1）］；合并全部随访时点后，LVMI总体下降幅度仍较为显著［SMCC = -0.50，95%CI（-0.84，-0.16），$P<0.01$］，绝对降低值为8.97 g/m^2［95%CI（2.87，15.06）］。二甲双胍组患者左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）的总体改善程度同样更高［SMCC = 0.26，95%CI（0.03，0.49），$P=0.03$］，绝对提升幅度为2.99%［95%CI（0.34，5.63）］[24]。一项纳入60例患者的临床研究显示，二甲双胍可降低冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后心血管事件及支架内再狭窄风险，二甲双胍组术后心血管事件发生率为3.33%，显著低于对照组的26.67%（$P<0.05$），支架内再狭窄发生率亦由对照组的30.00%降至6.67%（$P<0.05$），并能够降低脂肪因子、炎症因子与血脂血糖水平[25]。同时，与仅接受安慰剂或磺脲类降糖药物者相比，服用二甲双胍的糖尿病患者全因死亡风险［OR = 0.80，95%CI（0.744，0.855）］、心血管死亡风险［OR = 0.771，95%CI（0.688，0.853），$P=0.001$］及心血管事件风险［OR = 0.828，95%CI（0.781，0.875）］更低，提示其具有潜在的心脏保护作用[26]。

2.2 心血管保护机制

2.2.1 心脏保护机制

心肌缺血再灌注损伤（myocardial ischemia reperfusion injury，MIRI）是指冠状动脉在经历一定时间的闭塞后恢复血流灌注，损伤反而加重导致细胞死亡和梗死面积增加的现象。c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）可促进线粒体外膜通透化，从而促进凋亡，故抑制其磷酸化可减少心肌细胞凋亡，以缓解MIRI。泛凋亡（PANoptosis）是一种独特的、炎症性的程序性细胞死亡方式，同时整合了细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡3种通路的分子机制。有动物实验表明，二甲双胍可以降低心肌损伤标志物、炎症性细胞因子和ROS的水平，并可能通过抑制JNK磷酸化缓解心肌细胞的PANoptosis，减轻MIRI[27]。斑马鱼心肌梗死模型实验显示，二甲双胍可通过前述激活AMPK、抑制mTORC1的机制促进自噬并抑制炎症反应，加速心脏修复及心外膜、心内膜、血管内皮以及心肌的再生[28]。二甲双胍还可能通过改善线粒体功能保护心血管，在心肌细胞肥大模型中，视神经萎缩蛋白1（optic atrophy 1，OPA1）和线粒体融合蛋白2（mitofusin 2，MFN2）两项线粒体融合过程中的核心蛋白表达下调，对自发性高血压大鼠使用二甲双胍进行治疗后，大鼠心肌线粒体形态改善，嵴结构重建明显，且OPA1和MFN2蛋白及mRNA表达上调，表明二甲双胍可能通过调控OPA1和MFN2介导的线粒体融合改善病理性心肌肥厚[29]。

2.2.2 血管保护机制

动脉粥样硬化是一种以脂肪堆积、炎症以及

动脉内斑块形成为特征的疾病，血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化及心血管事件的始动环节，二甲双胍可能通过改善内皮功能发挥关键的血管保护作用。血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell，VSMC）是构成血管壁中膜层的主要细胞类型，在动脉粥样硬化的发生和进展中起着关键作用。动物实验表明，二甲双胍可抑制衰老细胞释放促炎因子及损害细胞外基质的物质，提高S期细胞比例，可能促进VSMC从生长停滞和静止转变为激活的细胞周期状态，并通过促进自噬体与溶酶体融合增强自噬，改善细胞和血管衰老状态[30]。同时，端粒酶逆转录酶（telomerase reverse transcriptase，TERT）具有端粒延长效应，过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1-α（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha，PGC-1α）是一种转录共激活因子，是线粒体生物合成、氧化代谢及多种代谢过程的关键调控因子，有研究认为二甲双胍可能通过激活AMPK增强PGC-1α的磷酸化，上调TERT的表达，稳定端粒，抑制VSMC中因衰老加速导致的动脉粥样硬化[31]。动物实验表明，二甲双胍能够改善T2DM模型小鼠的糖脂代谢异常、衰老相关炎症表型及衰老相关蛋白的表达，上调PPAR-γ的表达，抑制衰老相关蛋白P53、P21的表达水平，拮抗血管内皮细胞的衰老[32]。

3 二甲双胍的抗衰老作用

3.1 实验与流行病学证据

一项为期40个月、针对雄性食蟹猴的动物实验表明，二甲双胍可能通过激活Nrf2通路减缓神经元衰老，发挥神经保护作用，延缓大脑尤其是在额叶方面与衰老相关的结构退化，并减少灵长类动物包括组织退化和炎症等在内的衰老特征，延缓多种组织和不同组学层面的衰老[33]。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠下丘脑衰老模型中，二甲双胍可通过减轻内质网应激和炎症，抑制小胶质细胞中干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes，STING）和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）表达，延缓下丘脑衰老，改善全身代谢健康[34]，提示二甲双胍在中枢神经系统抗衰老中的潜在作用，为后续转化研究提供了线索。表型年龄（phenotypic age）是一种基于时序和9个多系统临床化学生物标志物的测量指标，被认为是死亡风险的预测因子。药物靶点孟德尔随机化分析指出，由甘油-3-磷酸脱氢酶1编码基因（glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1，*GPD1*）介导的糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）降低同时与更年轻的表型年龄［β = -5.26，95%CI（-6.69，-3.83）］相关，并与更长的白细胞端粒长度相关［β = 0.28，95%CI（0.03，0.53）］；由AMPKγ2亚基编码基因（*PRKAG2*）介导的HbA1c降低仅与更年轻的表型年龄显著相关［β = -4.88，95%CI（-7.14，-2.62）］，与白细胞端粒长度无统计学关联。基于273个独立变异构建的多基因遗传评分显示，遗传预测的HbA1c每降低1个标准差，对应表型年龄年轻0.96岁［β = -0.96，95%CI（-1.19，-0.74）］，但与白细胞端粒长度无显著关联。同时，分析显示二甲双胍单药使用者的表型年龄较其他降糖药使用者低0.36岁［β = -0.36，95%CI（-0.59，-0.13）］，与白细胞端粒长度无统计学关联，提示二甲双胍可能通过作用于GPD1与AMPKγ2两个靶点降低血糖，并经降低血糖水平的下游效应影响表型年龄[35]。TAME（Targeting Aging with Metformin）研究是一项计划开展的双盲、安慰剂对照、多中心的大型随机对照试验，拟纳入3 000例65～79岁非糖尿病患者，持续6年每日服用1 500 mg二甲双胍，以验证衰老本身是否可被作为一种疾病来治疗和延缓[36]。该试验设计于2015年获得美国食品药品管理局的批准，截至目前，TAME研究尚未完成受试者入组，亦无有效性结果公布，其抗衰老效应仍有待长期随访结果加以验证。

3.2 抗衰老机制

3.2.1 AMPK激活的相关效应

二甲双胍可通过激活AMPK信号通路上调Nrf2等转录因子的活性，增强下游抗氧化酶的表达，降低自由基对机体的损伤，并通过抑制mTORC1，上调自噬相关mRNA及蛋白的表达以促进细胞自噬，清除细胞内受损的蛋白质聚集体和功能障碍的线粒体，从而维持蛋白质的稳态和细胞器的正常功能，并维持机体的稳态[37-38]。同时，在肝脏和肠道组织中，AMPK的激活可能降低促炎因子白细胞介素-1β（interleukin-1 beta，IL-1β）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-

alpha，TNF-α）及白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）的表达，逆转衰老相关的炎症状态[39]。体外实验表明，二甲双胍可抑制由高糖条件诱导的人肾小管上皮细胞发生铁死亡，提示其在细胞水平对糖尿病肾小管损伤具有潜在保护作用，其可能是通过上调细胞内 Nrf2 的表达而实现[40]。

3.2.2 调控机体与细胞稳态

如前所述，二甲双胍可能通过调节 PPAR-γ 信号通路抑制高糖诱导的血管内皮细胞衰老。体外研究表明，二甲双胍可能通过改善沉默调节蛋白 3（sirtuin 3，Sirt3）信号传导维持端粒长度与基因组稳定性[41]。同时，在自然衰老过程中，糖酵解的刺激可促进代谢健康和长寿。研究表明，在种鸽卵巢衰老模型中，二甲双胍可提高葡萄糖转运蛋白 1（glucose transporter 1，GLUT1）的水平，增加葡萄糖摄取，并通过激活 AMPK/AKT 信号通路抑制卵泡颗粒细胞凋亡，提高其糖酵解水平[42]。此外，二甲双胍在肠细胞中的浓度高于血浆浓度，动物实验表明二甲双胍可增加肠道中嗜黏蛋白阿克曼菌的丰度[43]，可能通过调节肠道微生物群及其代谢物的作用来缓解神经炎症与损伤[44]，并可能通过增加鼠乳杆菌促进 GSH 形成，提高机体的抗氧化能力[45]。这些机制共同构成了二甲双胍多维度、系统性的潜在抗衰老网络。

4 小结与展望

4.1 二甲双胍的多效性作用机制

二甲双胍作为治疗 T2DM 的基石药物，其临床价值可能超越单纯的血糖控制范畴。其可能通过激活 AMPK 通路实现模拟热量限制、降低氧化损伤、抑制 mTOR、减轻免疫抑制状态与改善全身代谢状态等作用，并通过直接作用实现相关基因的表达调控，在抗肿瘤、心血管保护及抗衰老等方面展现出多层次药理作用及潜在临床应用价值，构成以 AMPK 的激活为枢纽，串联自噬清除、抗氧化与炎症抑制三大下游效应的系统性稳态调控网络（图 1）。同时，在不同的病理背景下，下游信号的表达强度与效应存在差异。在抗肿瘤背景下，网络倾向于干预代谢重编程与表观遗传，同时其改善胰岛素抵抗的间接效应在一定程度上也能够减缓肿瘤的发生与发展；在心血管保护背景下，网络倾向于调控线粒体的质量控制并抑制细胞 PANoptosis，体现为对 MIRI 的直接保护；在抗衰老背景下，网络更侧重于通过 STING/NLRP3 等通路的阻断与抗氧化基因表达的增强阻断炎症衰老的级联放大，在多个组织器官间产生联动效应。

4.2 二甲双胍的量效关系与安全风险

高剂量用药的动物实验显示，二甲双胍可通

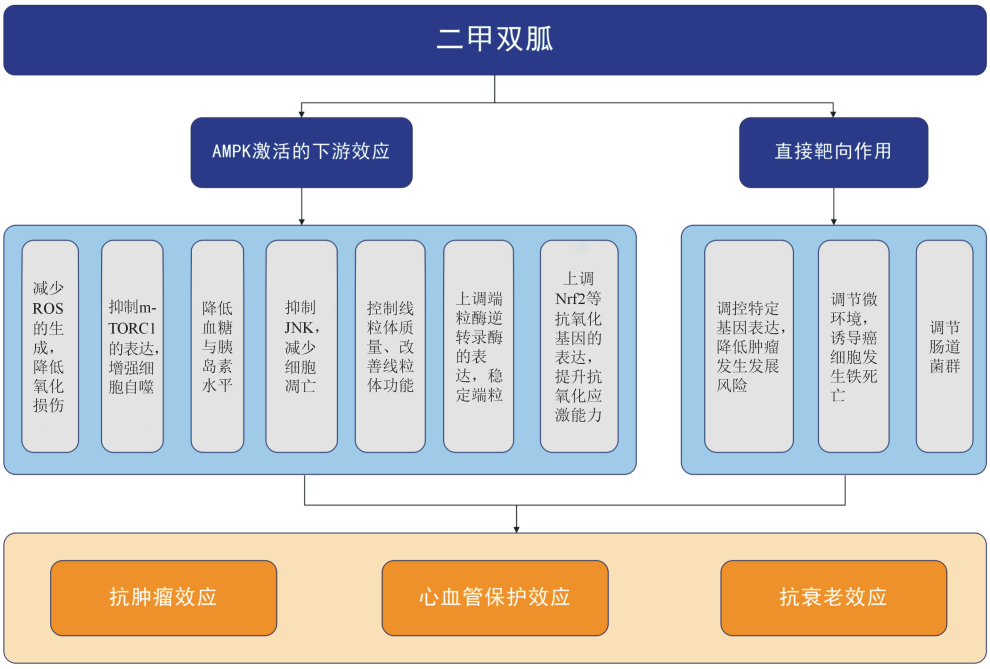

图 1 二甲双胍多效性机制网络图

Figure 1. Network diagram of pleiotropic mechanisms of metformin

过抑制线粒体复合体I，减少质子的泵出，从而影响线粒体膜电位，抑制呼吸链电子到线粒体复合体Ⅲ的传递过程，使AMP/ATP与ADP/ATP的比值升高，激活AMPK[46]。然而，口服高剂量二甲双胍（> 250 mg/kg）的小鼠在2 h后血药浓度峰值可达125 ~ 150 μmol/L，远超临床标准剂量（500 mg，po，tid/qid）下5 ~ 30 μmol/L的血药浓度。对此，有研究认为低剂量的二甲双胍可能通过与早老素增强子2（presenilin enhancer 2，PEN2）结合，再与溶酶体上的液泡型H^+-ATP酶（vacuolar-type H^+-ATPase，V-ATPase）的ATP6AP1亚基结合抑制其活性，在不改变AMP与ADP水平的情况下激活溶酶体AMPK，从而利用AMP非依赖的AMPK激活通路[47]。

在抗肿瘤效应方面，较低的用药剂量即可达到较好的预期效果。系统综述与Meta分析显示，二甲双胍的摄入量与结直肠癌风险之间呈非线性关系，在331 mg/d的剂量阈值下观察到最佳保护效果，低于500 mg/d的标准方案起始剂量，且随剂量的升高，保护作用进一步增强的差异不显著[48]。在心脏保护效应方面，V-ATPase是心脏衰老进程中的一个关键上游靶点，其活化可通过溶酶体-线粒体轴维持心磷脂稳态，抑制心脏衰老[49]。mRAVE是由DMXL1/2、WDR7和ROGDI组成的蛋白复合物。有研究显示，当mTORC1被抑制时，mRAVE将被募集至溶酶体中，促进V-ATPase的组装，提升其酸化和分解代谢活性，提示二甲双胍可能在抑制V-ATPase后通过激活AMPK抑制mTORC1，将mRAVE募集至溶酶体中，提升V-ATPase的活性，恢复其心脏保护及调节脂质代谢的作用[50-51]。在抗衰老效应方面，研究显示PEN2-ATP6AP1轴参与介导二甲双胍的线虫延寿效应[47]。提示常规剂量的二甲双胍可能通过抑制V-ATPase激活AMPK，经其下游效应展现出潜在的多效性临床应用价值。

二甲双胍具有较为良好的安全性，单独接受二甲双胍治疗的患者正常情况下不会发生低血糖，但在药物过量或肾功能急性恶化时将造成二甲双胍在体内蓄积，增加乳酸酸中毒的风险。此外，二甲双胍常引起恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应以及维生素B_{12}降低或缺乏的代谢和营养障碍。对此，使用二甲双胍者应慎用包括降压药、利尿剂与非甾体类抗炎药等可导致肾功能急性恶化的药物，避免过量饮酒。若出现贫血或周围神经病变等与维生素B_{12}缺乏相关的症状，应监测维生素B_{12}水平，必要时进行补充。

4.3 现有研究的局限性及未来展望

通过对二甲双胍的抗肿瘤、心血管保护及抗衰老研究进行文献回顾与分析，发现现有研究存在如下不足：① 高质量临床证据不足，尤其缺乏非糖尿病人群的随机对照研究。现有支持二甲双胍非降糖效应的研究多为观察性设计或回顾性分析，易受混杂因素干扰，难以确立明确的因果关联；针对非糖尿病人群开展的大样本、多中心、双盲安慰剂对照随机试验数量十分有限，无法为其在非糖尿病人群中的临床应用提供高级别循证依据。② 不同研究结论存在异质性，结果矛盾的深层原因尚未完全阐明。例如，针对未合并糖尿病的乳腺癌患者的大型随机对照试验显示，二甲双胍干预未能显著改善患者的无病生存期，这与基于糖尿病患者群体的观察性研究结论存在明显分歧。目前认为，该差异可能与人群的药物暴露水平不同相关：二甲双胍主要以原形经肾小球滤过及肾小管主动分泌排出，糖尿病患者随病程进展常伴随肾小球滤过率下降，导致药物滞留时间延长，稳态血药浓度高于非糖尿病人群；同时也提示，二甲双胍的获益可能较大程度依赖于AMPK激活的下游效应与改善胰岛素抵抗、降低高血糖的间接途径，而非直接的细胞毒性效应，因此在代谢状态正常的人群中作用有限。③ 临床应用的关键参数尚不明确。非糖尿病人群的最佳给药剂量阈值、不同个体间的药动学差异，以及长期使用二甲双胍的安全性风险目前仍未得到系统研究。例如常规临床剂量下不同适应症的量效关系、特殊人群的剂量调整策略、长期用药的远期不良反应等问题均有待进一步厘清。

为此，建议未来相关研究应着力整合基础机制发现与循证医学证据：一方面进一步完善二甲双胍多效性的调控网络，明确不同病理背景下的核心作用靶点与信号通路，结合量效关系研究为临床给药方案提供理论依据；另一方面重点推进针对非糖尿病人群的高质量随机对照试验，结合生物标志物筛选获益优势人群，系统评估不同适应症下的风险获益比。最终推动二甲双胍这一经典老药在精准医学时代实现更具广度与深度的临床转化，为多种慢性疾病的防治提供新的思路与策略。

参考文献

1 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组. 二甲双胍临床应用专家共识（2023 年版）[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 619-630. [Expert Group for Updating Chinese Expert Consensus on Metformin in Clinical Practice. Chinese expert consensus on metformin in clinical practice: 2023 update[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2023, 62(06): 619-630.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230305-00131.

2 韩家超, 王飞飞, 柳子宁, 等. 二甲双胍的作用机制研究进展[J]. 中华临床医师杂志（电子版）, 2023, 17(3): 349-355. [Han JC, Wang FF, Liu ZN, et al. Progress in research of action of mechanism of metformin[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2023, 17(3): 349-355.] DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2023.03.020.

3 Najafi F, Rajati F, Sarokhani D, et al. The relationship between metformin consumption and cancer risk: an updated umbrella review of systematic reviews and Meta-analyses[J]. Int J Prev Med, 2023, 14(1): 90. DOI: 10.4103/ijpvm.ijpvm_62_21.

4 Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, et al. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: an updated Meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25(2): 444-453. DOI: 10.1111/dom.14888.

5 Cheng FF, Liu YL, Du J, et al. Metformin′s mechanisms in attenuating hallmarks of aging and age-related disease[J]. Aging Dis, 2022, 13(4): 970-986. DOI: 10.14336/AD.2021.1213.

6 Getu MA, Zhang X, Wang J, et al. Preventive and therapeutic effects of metformin in cancer: a Meta-analysis of RCT and cohort studies[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2026, 26(3): 379-392. DOI: 10.2174/0115680096345507241030224210.

7 邱汉波, 唐东昕, 杨兵, 等. 二甲双胍与结直肠癌发病关系的两样本孟德尔随机化研究[J]. 现代预防医学, 2024, 51(13): 2484-2490. [Qiu HB, Tang DX, Yang B, et al. A two-sample Mendelian randomized study on the relationship between metformin and colorectal cancer[J]. Modern Preventive Medicine, 2024, 51(13): 2484-2490.] DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202401014.

8 Zhang Q, Zheng J, Wang W, et al. The anticancer effect of metformin combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients with or without type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis[J]. Oncol Ther, 2022, 10(2): 363-375. DOI: 10.1007/s40487-022-00209-0.

9 Lemon LS, Orr B, Modugno F, et al. Metformin and survival: is there benefit in a cohort limited to diabetic women with endometrial, breast, or ovarian cancer?[J]. Gynecol Oncol, 2022, 165(1): 60-66. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.01.022.

10 Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, et al. Effect of metformin vs. placebo on invasive disease-free survival in patients with breast cancer: the MA. 32 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 327(20): 1963-1973. DOI: 10.1001/jama.2022.6147.

11 Zhang Y, Hao M, Yang X, et al. Reactive oxygen species in colorectal cancer adjuvant therapies[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(2): 166922. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166922.

12 Chhunchha B, Kubo E, Singh DP. Obligatory role of AMPK activation and antioxidant defense pathway in the regulatory effects of metformin on cellular protection and prevention of lens opacity[J]. Cells, 2022, 11(19): 3021. DOI: 10.3390/cells11193021.

13 杨婷羽, 崔嘉露, 林琳, 等. mTOR 对免疫细胞影响的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2026, 42(1): 207-213. [Yang TY, Cui JL, Lin L, et al. Research progress of effects of mTOR on immune cells[J]. Chinese Journal of Immunology, 2026, 42(1): 207-213.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2026.01.032.

14 Wu Y, Xu X, Tong Y, et al. Metformin impairs breast cancer growth through the inhibition of PRMT6[J]. Adv Sci (Weinh). 2026, 13(8): e08525. DOI: 10.1002/advs.202508525.

15 刘山, 潘越, 张倬, 等. 二甲双胍通过调控 ALKBH3 的表达抑制食管鳞状细胞癌细胞生长、迁移和血管生成[J]. 国际肿瘤学杂志, 2025, 52(6): 343-352. [Liu S, Pan Y, Zhang Z, et al. Inhibition of the growth, migration, and angiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma by metformin by regulating ALKBH3 expression[J]. Journal of International Oncology, 2025, 52(6): 343-352.] DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20250312-00059.

16 楚旭, 李楠, 秋玉珍. 二甲双胍通过上调 DUSP5 抑制食管癌细胞恶性生物学行为及调控机制[J]. 现代肿瘤医学, 2025, 33(11): 1882-1889. [Chu X, Li N, Qiu YZ. Metformin inhibits the malignant biological behavior of esophageal cancer cells by up-regulating DUSP5 and its regulatory mechanism[J]. Journal of Modern Oncology, 2025, 33(11): 1882-1889.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2025.11.006.

17 齐磊, 华静怡, 冯秋菊, 等. 二甲双胍通过促进醛酮还原酶 AKR1C3 降解抑制肝细胞癌恶性进展的机制研究[J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(5): 572-582. [Qi L, Hua JY, Feng QJ, et al. Mechanism of metformin inhibiting malignant progression of hepatocellular carcinoma by promoting degradation of aldo-keto reductase AKR1C3[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2025, 56(5): 572-582.] DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.2025030703.

18 谢远萍. 二甲双胍通过调节 PPARγ 介导的脂肪酸代谢抑制结直肠癌的肿瘤转移[J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(4): 392-396. [Xie YP. Metformin inhibits tumor metastasis of colorectal cancer by regulating PPARγ-mediated fatty acid metabolism[J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2023, 45(4): 392-396.] DOI:10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2023.04.009.

19 Yang J, Zhou Y, Xie S, et al. Metformin induces ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 206. DOI: 10.1186/s13046-021-02012-7.

20 Cianci F, Verduci I, Cazzoli R, et al. Chronic administration of metformin exerts cytostatic and cytotoxic effects via the PP2A-GSK3β-MCL-1 pathway by inhibiting the tmCLIC1 membrane protein in glioblastoma-initiating cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 312. DOI: 10.1186/s13046-025-03577-3.

21 Gu Z, Ye F, Luo H, et al. Metformin sensitizes triple-negative

breast cancer to histone deacetylase inhibitors by targeting FGFR4[J]. J Biomed Sci, 2025, 32(1): 36. DOI: 10.1186/s12929-025-01129-7.

22 王青豪, 侯安奕, 胡翔, 等. 二甲双胍增强体外扩增γδT细胞的抗肿瘤活性[J]. 激光生物学报, 2025, 34(3): 229-238. [Wang QH, Hou AY, Hu X, et al. Metformin enhances the antitumor activity of *in vitro* expanded γδT cells[J]. Acta Laser Biology Sinica, 2025, 34(3): 229-238.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-7146.2025.03.005.

23 李毓鑫, 熊霞, 何流琴, 等. 胰岛素样生长因子系统的组成及其生理功能的研究进展[J]. 生命科学研究, 2026, 30(3): 245-254. [Li YX, Xiong X, He LQ, et al. Research advances in the composition and physiological functions of insulin-like growth factor system[J]. Life Science Research, 2026, 30(3): 245-254.] DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2024.12.0206.

24 Kamel AM, Sabry N, Farid S. Effect of metformin on left ventricular mass and functional parameters in non-diabetic patients: a Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 405. DOI: 10.1186/s12872-022-02845-w.

25 姜旭媛, 王国涛, 付跃超, 等. 二甲双胍对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后心血管事件及支架内再狭窄的干预效果[J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(8): 812-815. [Jiang XY, Wang GT, Fu YC, et al. Effect of metformin therapy on cardiovascular events and in stent restenosis in patients with coronary heart disease after percutancous coronary intervention[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2025, 24(8): 812-815.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2025.08.007.

26 Bahardoust M, Mousavi S, Yariali M, et al. Effect of metformin (vs. placebo or sulfonylurea) on all-cause and cardiovascular mortality and incident cardiovascular events in patients with diabetes: an umbrella review of systematic reviews with Meta-analysis[J]. J Diabetes Metab Disord, 2023, 23(1): 27-38. DOI: 10.1007/s40200-023-01309-y.

27 Hou B, Hou X, Zhang L, et al. Metformin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by modulating JNK pathway and inhibiting PANoptosis mechanisms[J]. Cardiovasc Ther, 2025, 2025(1): 4642838. DOI: 10.1155/cdr/4642838.

28 Xie F, Xu S, Lu Y, et al. Metformin accelerates zebrafish heart regeneration by inducing autophagy[J]. NPJ Regen Med, 2021, 6(1): 62. DOI: 10.1038/s41536-021-00172-w.

29 刘谋杰, 张静, 武慧慧, 等. 二甲双胍对自发性高血压大鼠心肌肥厚的改善作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2026, 52(2): 391-397. [Liu MJ, Zhang J, Wu HH, et al. Improvement effect of metformin on myocardial hypertrophy inspontaneously hypertensive rats and its mechanism[J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2026, 52(2): 391-397.] DOI: 10.13481/j.1671-587X.20260211.

30 Tai S, Sun J, Zhou Y, et al. Metformin suppresses vascular smooth muscle cell senescence by promoting autophagic flux[J]. J Adv Res, 2022, 41: 205-218. DOI: 10.1016/j.jare.2021.12.009.

31 Sung JY, Kim SG, Park SY, et al. Telomere stabilization by metformin mitigates the progression of atherosclerosis via the AMPK-dependent p-PGC-1α pathway[J]. Exp Mol Med, 2024, 56(9): 1967-1979. DOI: 10.1038/s12276-024-01297-w.

32 邰诗蝶, 廖佳佳, 郭蝶, 等. 二甲双胍通过调节PPAR-γ信号抑制血管内皮细胞衰老的作用[J]. 贵州医科大学学报, 2025, 50(6): 792-801, 848. [Tai SD, Liao JJ, Guo D, et al. Metformin inhibits vascular endothelial cell senescence by regulating PPAR-γ signaling[J]. Journal of Guizhou Medical University, 2025, 50(6): 792-801, 848.] DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2025.06.002.

33 Yang Y, Lu X, Liu N, et al. Metformin decelerates aging clock in male monkeys[J]. Cell, 2024, 187(22): 6358-6378. DOI: 10.1016/j.cell.2024.08.021.

34 Yang L, Lu P, Qi X, et al. Metformin inhibits inflammatory response and endoplasmic reticulum stress to improve hypothalamic aging in obese mice[J]. iScience, 2023, 26(10): 108082. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108082.

35 Luo S, Wong ICK, Chui CSL, et al. Effects of putative metformin targets on phenotypic age and leukocyte telomere length: a mendelian randomisation study using data from the UK Biobank[J]. Lancet Healthy Longev, 2023, 4(7): e337-e344. DOI: 10.1016/S2666-7568(23)00085-5.

36 Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H, et al. A critical review of the evidence that metformin is a putative anti-aging drug that enhances healthspan and extends lifespan[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 718942. DOI: 10.3389/fendo.2021.718942.

37 Chen M, Fu Y, Wang X, et al. Metformin protects lens epithelial cells against senescence in a naturally aged mouse model[J]. Cell Death Discovery, 2022, 8(1): 8. DOI: 10.1038/s41420-021-00800-w.

38 王萌, 梁晓珊, 石琳然, 等. 二甲双胍通过调控自噬延缓秀丽隐杆线虫衰老的作用[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(1): 171-176. [Wang M, Liang XS, Shi LR, et al. Metformin retards aging of *Caenorhabditis elegans* by regulating autophagy[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2025, 45(1): 171-176.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2025.01.043.

39 Kuai Z, Chao X, He Y, et al. Metformin attenuates inflammation and boosts autophagy in the liver and intestine of chronologically aged rats[J]. Exp Gerontol, 2023, 184: 112331. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112331.

40 吴子瑜, 俞婷, 郑谋炜, 等. 二甲双胍通过上调Nrf2表达抑制糖尿病肾小管上皮细胞铁死亡[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2026, 31(1): 40-47. [Wu ZY, Yu T, Zheng MW, et al. Metformin inhibits diabetes induced ferroptosis in renal proximal tubular epithelial cells by up-regulating Nrf2 expression[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2026, 31(1): 40-47.] DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.01.004.

41 方官琴, 张健, 王声全, 等. 二甲双胍激活Sirt3信号抑制高糖诱导内皮细胞衰老的实验研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(17): 1745-1749. [Fang GQ, Zhang J, Wang SQ, et al. Inhibitory effects of metformin on endothelial cell senescence induced by high glucose via activating Sirt3 signal[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(17): 1745-1749.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.17.01.

42 赵星晨, 高求炜, 梁雅妍, 等. 二甲双胍对种鸽卵巢衰老的缓

解作用研究[J]. 中国畜牧兽医, 2025, 52(11): 5499-5509. [Zhao XC, Gao QW, Liang YY, et al. Study on the alleviating effect of metformin on ovarian agingin breeding pigeons[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 52(11): 5499-5509.] DOI: 10.16431/j.cnki.1671-7236.2025.11.044.

43 Zhang Y, Cheng Y, Liu J, et al. Tauroursodeoxycholic acid functions as a critical effector mediating insulin sensitization of metformin in obese mice[J]. Redox Biol, 2022, 57: 102481. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102481.

44 Zhao H, Lyu Y, Zhai R, et al. Metformin mitigates sepsis-related neuroinflammation via modulating gut microbiota and metabolites[J]. Front Immunol, 2022, 13: 797312. DOI: 10.3389/fimmu. 2022.797312.

45 Wang F, Wang X, Wang C, et al. Gut microbiota-derived glutathione from metformin treatment alleviates intestinal ferroptosis induced by ischemia/reperfusion[J]. BMC Med, 2025, 23(1): 285. DOI: 10.1186/s12916-025-04119-6.

46 Reczek CR, Chakrabarty RP, D′Alessandro KB, et al. Metformin targets mitochondrial complex I to lower blood glucose levels[J]. Sci Adv, 2024, 10(51): eads5466. DOI: 10.1126/sciadv.ads5466.

47 Ma T, Tian X, Zhang B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2[J]. Nature, 2022, 603(7899): 159-165. DOI: 10.1038/s41586-022-04431-8.

48 Shen M, Lu S, Xu Z, et al. Metformin for primary prevention of colorectal neoplasms in adenoma-free populations: a systematic review and dose-response Meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1645387. DOI: 10.3389/fphar.2025.1645387.

49 Tie H, Hou M, Li Y, et al. Vacuolar H^+-ATPase preserves cardiolipin homeostasis through the lysosomal-mitochondrial axis to restrain cardiac aging[J]. Circulation, 2026, 154(9): 835-858. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.078376.

50 Siefert NS, Zanotti A, Paneva A, et al. mRAVE governs lysosomal catabolism through basal and mTORC1-regulated V-ATPase assembly[J]. EMBO J, 2026, 45(17): 5988-6020. DOI: 10.1038/s44318-026-00838-5.

51 Wang S, Han Y, Liu R, et al. Glycolysis-mediated activation of v-ATPase by nicotinamide mononucleotide ameliorates lipid-induced cardiomyopathy by repressing the CD36-TLR4 axis[J]. Circ Res, 2024, 134(5): 505-525. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322910.

收稿日期：2026 年 07 月 23 日 修回日期：2026 年 09 月 23 日
本文编辑：周璐敏 冼静怡