

二甲双胍防治子痫前期的研究进展

宁蓓蓓, 邓丽君, 马惠静, 杨海澜*

山西医科大学第一医院 产科, 山西 太原 030001

摘要: 子痫前期是妊娠期特发疾病, 是新生儿和产妇发病和死亡的主要原因, 因此探索安全有效的预防和治疗药物是重要途径。二甲双胍在妊娠早期是安全的, 没有先天畸形的风险, 可以作为一种治疗子痫前期有前景的候选药物。二甲双胍通过促进血管生成和保护内皮细胞、抗炎和抑制氧化应激、对抵抗危险因素的滋养细胞保护作用而对子痫前期具有防治作用, 同时二甲双胍可以降低孕妇发生子痫前期的风险, 延长早产子痫前期孕妇的妊娠期。因此总结了二甲双胍防治子痫前期的作用机制和临床研究, 以期为二甲双胍临床上治疗子痫前期提供参考。

关键词: 二甲双胍; 子痫前期; 保护内皮细胞; 抗炎; 抑制氧化应激; 作用机制; 临床研究

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2902-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.042

Research progress of metformin in prevention and treatment of preeclampsia

NING Bei-bei, DENG Li-jun, MA Hui-jing, YANG Hai-lan

Department of Obstetrics, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Preeclampsia is an idiopathic disease in pregnancy, which is the leading cause of neonatal and maternal morbidity and mortality, and exploring safe and effective preventive and therapeutic drugs is an important way. Metformin is safe in early pregnancy, without the risk of congenital malformation, and can be used as a promising candidate drug for treatment of preeclampsia. Metformin can prevent and treat preeclampsia by promoting angiogenesis, protecting endothelial cells, anti-inflammatory, inhibiting oxidative stress, and protecting trophoblasts against risk factors. In the same time, metformin can reduce the risk of preeclampsia in pregnant women and prolong the pregnancy period of preterm preeclampsia pregnant women. This article reviewed the mechanism and clinical research of metformin in prevention and treatment of preeclampsia, hoping to provide a reference for metformin in clinical treatment of preeclampsia.

Key words: metformin; preeclampsia; protecting endothelial cell; anti-inflammatory; inhibiting oxidative stress; mechanism; clinical research

子痫前期是妊娠期特发疾病, 以高血压和母体多个器官受损为特征, 全球发病率为 2%~8%, 每年全世界有 7 万多名产妇死亡和 50 万名胎儿因其死亡, 是新生儿和产妇发病和死亡的主要原因^[1-2]。目前子痫前期的治疗方法主要是适时的终止妊娠。子痫前期的病程不可预测, 对母亲和胎儿都会造成不良的后果, 因此预防子痫前期的发展极为重要。其中探索安全有效的预防和治疗药物是重要途径。子痫前期唯一推荐的预防药物是阿司匹林。高危子痫前期妇女应在妊娠 12~28 周(最好在 16 周之前)

开始, 每日使用低剂量(81 mg/d)的阿司匹林直到分娩^[3]。二甲双胍是一种双胍类药物, 最初作为一种抗糖尿病药物引入临床实践, 除了抗高血糖作用, 还有许多重要的临床多效作用, 包括调血脂、抗癌、抗衰老等。二甲双胍口服后的吸收过程主要在近端小肠上皮完成, 治疗通常以 500 mg/d 的剂量开始, 并在不同的时间间隔增加至最大剂量 3 000 mg/d, 尽管在大多数研究中, 最大剂量为 2 500 mg/d^[4]。在健康人中, 无论二甲双胍的剂量如何, 吸收过程都是在口服二甲双胍的 6~10 h 完成的。

收稿日期: 2022-09-29

基金项目: 国家临床重点专科建设目标(晋卫办医函[2021]113 号); 山西医科大学第一医院院基金项目(Y Y2215)

作者简介: 宁蓓蓓, 女, 医师, 妇产科硕士研究生。E-mail: nbbjya@163.com

*通信作者: 杨海澜, 女, 主任医师, 教授, 硕士、博士生导师。E-mail: yanghailan100@163.com

二甲双胍不会被肝脏代谢,其主要清除方式是通过肾脏快速排泄,其中 30%~50%剂量的二甲双胍被清除,并在尿液中保持不变^[5]。最常见的不良反应是与剂量相关的胃肠道症状,包括恶心、呕吐、腹胀和腹泻,患者依从性问题较小,严重不良事件很少^[6]。有强有力的证据表明二甲双胍在妊娠早期是安全的,没有先天畸形的风险,并在整个怀孕期间使用,可能导致 2 型糖尿病女性母体质量增加和胰岛素剂量减少;在婴儿中,二甲双胍可降低低血糖和巨大儿的发生,但可能会增加婴儿出生小于胎龄儿的发生率^[7]。二甲双胍可以作为一种治疗子痫前期有前景的候选药物。越来越多的研究表明,二甲双胍通过促进血管生成和保护内皮细胞、抗炎和抑制氧化应激、对抵抗危险因素的滋养细胞保护作用而对子痫前期具有防治作用,同时二甲双胍可以降低孕妇发生子痫前期的风险,延长早产子痫前期孕妇的妊娠期。因此本文总结了二甲双胍防治子痫前期的作用机制和临床研究,以期对二甲双胍临床上治疗子痫前期提供参考。

1 作用机制

1.1 促进血管生成和保护内皮细胞

抗血管生成因子可溶性血管内皮生长因子受体-1 (sFlt-1) 和可溶性内皮因子 (sEng) 从胎盘过量分泌,导致高血压、内皮功能障碍和多器官损伤。二甲双胍可通过抑制线粒体电子传递链减少原代内皮细胞、绒毛状细胞滋养细胞和早产子痫前期胎盘绒毛状外植体的 sFlt-1 和 sEng 分泌,表明二甲双胍可降低内皮功能障碍,增强大网膜血管舒张,并诱导血管生成^[8]。但也有研究证实二甲双胍和艾司奥美拉唑联合使用可增加 sFlt-1 的分泌,降低内皮功能障碍的标志物,发现二甲双胍联合使用艾司奥美拉唑可能比单一药物更有效地治疗或预防子痫前期^[9]。Brownfoot 等^[10]也证实了二甲双胍和柳氮磺胺不仅单独使用可减少抗血管生成因子的分泌,低剂量联合使用更有效地降低原代内皮细胞中细胞滋养层 sFlt-1 和 sENG 的分泌,增加血管内皮生长因子- α (VEGF- α) 表达,并降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的内皮素-1 表达。这些证据表明二甲双胍可能通过改善内皮功能障碍发挥对子痫前期的保护作用。

1.2 抗炎和抑制氧化应激

人们普遍认为子痫前期胎盘的损伤与活性氧的产生和抗氧化防御系统之间的不平衡有关,以胎

盘氧化应激为特征,导致促炎细胞因子的产生增加。因此,除了存在进行性血管内皮损伤外,还会发生全身炎症过程,导致胎盘功能障碍^[11]。Shu 等^[12]通过子痫前期动物模型表明二甲双胍治疗有助于降低子痫前期大鼠 TNF- α 和白细胞介素-6 (IL-6) 的水平,并且抑制 lncRNAH19 及其下游靶点 P28、EB 病毒诱导基因 3 (EBI3) 的表达,而 EBI3 被证明是可以调节 T 细胞中细胞因子的产生,并影响感染和炎症的发生。Hu 等^[13]使用脂多糖诱导子痫前期样大鼠模型,发现二甲双胍能改善脂多糖诱导的高血压、蛋白尿、胎儿生长受限和死产,减轻胎盘损伤,降低母体血清标志物甲胎蛋白水平,抑制脂多糖诱导的 TNF- α 和 IL-6 的产生,降低氧化应激反应。这些结果表明,二甲双胍可能通过抗炎和抑制氧化应激对子痫前期有一定的治疗作用。

1.3 对抵抗危险因素的滋养细胞保护作用

实验证明二甲双胍能显著降低 HTR-8/SVneo 细胞的增殖率、活力和迁移能力,并且能提高细胞凋亡指数,抑制 ³H-脱氧-D-葡萄糖和 ³H-叶酸的摄取,因此,二甲双胍对滋养细胞的保护作用是有希望的^[14]。Zhang 等^[15]验证了二甲双胍对滋养层细胞的安全性,对滋养层细胞活力无不良影响。二甲双胍一部分通过抑制低剂量脂多糖诱导的子痫前期滋养细胞模型中的 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体诱导的细胞凋亡,一部分通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路和阻断转录因子 NF- κ B1 与启动子 PFKFB3 的结合来纠正糖代谢重编程和氧化应激,从而起到对滋养细胞的保护作用。Ding 等^[16]研究发现二甲双胍可以通过调节 UCA1/miR-204/MMP-9 信号通路抑制滋养细胞的迁移,从而预防子痫前期。

2 临床研究

一般人群中子痫前期的发病率为 4%~6%,但妊娠期糖尿病、2 型糖尿病、多囊卵巢综合征和肥胖等胰岛素抵抗疾病中子痫前期发病率会大大增加。通过随机、对照试验和前瞻性观察评估二甲双胍在有多囊卵巢综合征、肥胖、2 型糖尿病和妊娠期糖尿病的孕妇中降低子痫前期发病率方面的疗效。Zhu 等^[17]研究表明在有多囊卵巢综合征患者中,与安慰剂组相比,二甲双胍治疗后子痫前期发生的风险下降了 55%,且在整个孕期中二甲双胍的治疗可以增加足月分娩的成功率,并无严重不良反应。在 1 项随机、对照试验中发现二甲双胍可以降低非糖尿

病肥胖孕妇产前发生的发生率 ($OR=0.17$, $95\%CI$ $0.10\sim0.41$, $P<0.01$), 并表明从早期阶段到治疗结束时使用较低剂量的二甲双胍可能会产生显著的结果, 不良反应更少^[18]。荟萃研究显示, 在妊娠期糖尿病和 2 型糖尿病孕妇中, 与胰岛素相比, 二甲双胍显著降低母亲妊娠高血压增加的风险 ($RR=0.63$, $95\%CI$ $0.48\sim0.82$, $P=0.0006$)^[19]。这些研究结果证实了二甲双胍可以降低孕妇发生子痫前期的风险, 尽管之前有一些研究结果与此不一致, 可以通过增加样本量和多次试验来证实这一观点。

Kalafat 等^[20]使用贝叶斯网状 Meta 分析 (以治疗类型为协变量) 联合研究时, 与任何其他治疗或安慰剂相比, 二甲双胍对预防子痫前期、妊娠高血压综合征和任何其他妊娠期高血压产生有益影响的后验概率分别为 92.7%、92.8%、99.2%。Cluver 等^[21]进行了 1 项 II 期临床、双盲、随机对照试验, 该研究了南非泰格伯格医院 (26+0) 周到 (31+6) 周确诊为早产子痫前期的 180 名孕妇, 这些妇女接受了 3 000 mg 二甲双胍 (1 000 mg/次, 3 次/d) 或安慰剂治疗。二甲双胍组与安慰剂组相比, 其主要结局服用二甲双胍可以安全延长妊娠期, 二甲双胍组的妊娠期延长中位数为 17.5 d (四分位数间距 5.4~28.7, $n=76$), 而安慰剂组为 7.9 d (四分位数间距 3.0~22.2, $n=74$), 中位数差异为 9.6 d (几何平均比 1.67, $95\%CI$ $1.16\sim2.42$), 然而次要结局在改善产妇和新生儿的综合结局中没有差异。这项试验表明, 二甲双胍可以延长早产子痫前期孕妇的妊娠期, 虽然还需要进一步的试验, 但它为二甲双胍治疗子痫前期的可能提供了证据。针对确诊子痫前期患者的研究也证实了二甲双胍对子痫前期的治疗作用, 其具体作用机制还不明确, 但这些结果增加了未来朝这个方向继续研究的信心。

3 结语

子痫前期是一种严重危及母婴健康的妊娠并发症, 临床上治疗子痫前期的主要措施是降压、解痉、镇静等对症处理, 如果发现合适的治疗方法, 将对母婴的健康产生重大影响。二甲双胍在妊娠期安全性的证据越来越多, 在多囊卵巢综合征和妊娠期糖尿病合并子痫前期的临床应用也显示出巨大的前景。二甲双胍针对子痫前期治疗的有效性在很多实验中得到了证实, 但二甲双胍真正应用于子痫前期的临床治疗还需要大量的证据, 还需要大样本、随机、对照等临床试验来验证。目前的临床试

验方案都存在一定的偏差, 如没有对胎儿的短期和长期风险、益处进行进一步研究, 并且使用二甲双胍的时间和剂量也没有准确的定义等, 这些问题可能为二甲双胍应用于子痫前期开辟新的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rana S, Lemoine E, Granger J P, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives [J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094-1112.
- [2] Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(6): 1492-1495.
- [3] ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-dose aspirin use during pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(1): 254-256.
- [4] Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R, Dłuski D, et al. Prevention of hypertensive disorders of pregnancy-Is there a place for metformin? [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2805.
- [5] Szymczak-Pajor I, Wenclewska S, Śliwińska A. Metabolic action of metformin [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2022, 15(7): 810.
- [6] Scherthaner G, Scherthaner G H. The right place for metformin today [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 159: 107946.
- [7] Newman C, Dunne F P. Metformin for pregnancy and beyond: the pros and cons [J]. *Diabet Med*, 2022, 39(3): e14700.
- [8] Brownfoot F C, Hastie R, Hannan N J, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: Effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(3): 356.e1-356.e15.
- [9] Kaitu'u-Lino T J, Brownfoot F C, Beard S, et al. Combining metformin and esomeprazole is additive in reducing sFlt-1 secretion and decreasing endothelial dysfunction - implications for treating preeclampsia [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0188845.
- [10] Brownfoot F C, Hastie R, Hannan N J, et al. Combining metformin and sulfasalazine additively reduces the secretion of antiangiogenic factors from the placenta: Implications for the treatment of preeclampsia [J]. *Placenta*, 2020, 95: 78-83.
- [11] Tenório M B, Ferreira R C, Moura F A, et al. Cross-talk between oxidative stress and inflammation in preeclampsia [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8238727.

- [12] Shu C, Yan D, Chen C, *et al.* Metformin exhibits its therapeutic effect in the treatment of pre-eclampsia via modulating the Met/H19/miR-148a-5p/P28 and Met/H19/miR-216-3p/EBI3 signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105693.
- [13] Hu J, Zhang J, Zhu B. Protective effect of metformin on a rat model of lipopolysaccharide-induced preeclampsia [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2019, 33(6): 649-658.
- [14] Correia-Branco A, Keating E, Martel F. Involvement of mTOR, JNK and PI3K in the negative effect of ethanol and metformin on the human first-trimester extravillous trophoblast HTR-8/SVneo cell line [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 16-24.
- [15] Zhang Y, Liu W, Zhong Y, *et al.* Metformin corrects glucose metabolism reprogramming and NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis via inhibiting the TLR4/NF- κ B/ PFKFB3 signaling in trophoblasts: Implication for a potential therapy of preeclampsia [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1806344.
- [16] Ding Y, Yuan X, Gu W, *et al.* Treatment with metformin prevents pre-eclampsia by suppressing migration of trophoblast cells via modulating the signaling pathway of UCA1/miR-204/MMP-9 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(1): 115-21.
- [17] Zhu D, Chen Y, Huang J, *et al.* Effects of metformin on pregnancy outcome, metabolic profile, and sex hormone levels in women with polycystic ovary syndrome and their offspring: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(7): 418.
- [18] Nascimento I B D, Sales W B, Dienstmann G, *et al.* Metformin for prevention of cesarean delivery and large-for-gestational-age newborns in non-diabetic obese pregnant women: A randomized clinical trial [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2020, 64(3): 290-297.
- [19] He K, Guo Q, Ge J, *et al.* The efficacy and safety of metformin alone or as an add-on therapy to insulin in pregnancy with GDM or T2DM: A systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(2): 168-177.
- [20] Kalafat E, Sukur Y E, Abdi A, *et al.* Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(6): 706-714.
- [21] Cluver C A, Hiscock R, Decloedt E H, *et al.* Use of metformin to prolong gestation in preterm pre-eclampsia: randomised, double blind, placebo controlled trial [J]. *BMJ*, 2021, 374: n2103.

[责任编辑 解学星]