

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.03.011

· 综述 ·

二甲双胍在口腔疾病治疗中的应用研究进展

王素苹, 蔡迎春

郑州大学第一附属医院, 河南 郑州(450052)

【摘要】 二甲双胍是目前治疗糖尿病的一线药物,除降血糖作用外,其还被发现有促成牙本质分化、促成骨分化、抗肿瘤、抗炎等作用。已有研究表明二甲双胍可以促进根尖周病变组织愈合,其机制可能与二甲双胍激活腺苷酸活化蛋白激酶促进成骨分化与诱导牙髓细胞分化有关。应用二甲双胍辅助治疗的牙周炎患者探诊深度、附着丧失水平以及探诊出血指数等临床指标明显改善,其可能是通过促进牙周膜干细胞的增殖、迁移和成骨分化发挥防治牙周炎的作用。二甲双胍已被证实可抑制肿瘤细胞生长增殖等,在防治口腔肿瘤如口腔鳞状细胞癌中有重要作用。然而,目前大部分的研究仍处于体外和动物试验阶段,二甲双胍防治口腔疾病的具体分子作用机制尚未阐明;临床试验停留在对临床指标的评价方面,需进一步开展大规模、长期、多中心、随机对照的临床试验。

【关键词】 二甲双胍; 牙体牙髓疾病; 龋病; 成牙本质分化; 牙周疾病; 抗炎作用; 成骨分化; 口腔肿瘤; 抗肿瘤

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)03-0221-04

【引用著录格式】 王素苹,蔡迎春.二甲双胍在口腔疾病治疗中的应用研究进展[J].口腔疾病防治,2022,30(3):221-224. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.03.011.



微信公众号

Research progress on metformin in the prevention and treatment for oral diseases WANG Suping, CAI Yingchun. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: WANG Suping, Email: wangsupingdent@163.com, Tel: 86-371-66278571

【Abstract】 Metformin is currently the first-line drug for the treatment of diabetes. In addition to its hypoglycemic effect, it has also been found to have other potential effects, such as anti-inflammatory, odontogenic differentiation-promoting, osteogenic differentiation-promoting, and antitumor effects. Previous studies have shown that metformin can promote the healing of periapical lesions, and its mechanism may be related to the promotion of osteogenic differentiation and the induction of dental pulp cell differentiation by activation of adenylyate-activated protein kinase by dimethyl-diphosphate. Clinical indexes, such as the probing depth, attachment loss level and probing bleeding index, were significantly improved in patients with periodontitis treated with metformin, which may play a role in the prevention and treatment of periodontal disease by promoting the proliferation, migration and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. Metformin has been proven to inhibit the growth and proliferation of tumor cells and plays an important role in the prevention and treatment of oral tumors such as oral squamous cell carcinoma. At present, research remains in the in vitro and animal experimental stage, and the related mechanism needs to be further explored. Clinical trials remain in the evaluation of clinical indicators, so large-scale, long-term, multicenter, randomized controlled clinical trials need to be further developed.

【Key words】 metformin; dental pulp disease; dental caries; odontogenic differentiation; periodontal disease; anti-inflammatory effect; osteogenic differentiation; oral tumor; anti tumor

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(3): 221-224.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81900993).

【收稿日期】 2021-01-06; **【修回日期】** 2021-02-10

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81900993)

【通信作者】 王素苹, 主治医师, 博士, Email: wangsupingdent@163.com, Tel: 86-371-66278571

二甲双胍是一种带正电荷的小分子药物,最早被发现于一种原产于欧洲南部和西南亚的豆科多年生草本植物——山羊豆(*Galega officinalis*)中^[1]。二甲双胍在1994年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)正式批准用于2型糖尿病治疗,是目前糖尿病治疗的一线药物^[2]。近年来,除了降血糖作用外,二甲双胍还被发现有多种作用,如用于治疗代谢综合征、多囊卵巢综合征,改善血脂代谢、减肥、减少心血管并发症发生率等^[3]。近期研究发现,二甲双胍还具有抗炎、促进成牙本质细胞分化、促进成骨细胞分化、抗肿瘤,这些作用提示二甲双胍在口腔疾病治疗领域具有一定的应用潜力。

1 二甲双胍对根尖周病治疗的作用

Liu等^[4]对伴有根尖周病损的大鼠采用二甲双胍全身给药,发现与仅接受生理盐水注射的对照组相比,二甲双胍给药组在第2周时核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)水平显著降低,第4周时其骨保护素(osteoprotegerin, OPG)水平显著增加,且破骨细胞的数量显著减少,提示二甲双胍可能通过降低RANKL/OPG比例减少破骨细胞的数量和骨吸收区域,抑制根尖周炎的发展。Lai等^[5]的前期研究发现,根管内二甲双胍能够部分通过调节成骨细胞凋亡改善根尖周炎的治疗效果,但二甲双胍在根尖周炎发展过程中对其他类型细胞的作用还需进一步研究。单核细胞/巨噬细胞在根尖周炎的发病机理中占有重要作用,C-C基序趋化因子配体-2(C-C motif chemokine ligand-2, CCL-2)可以将单核细胞募集到根尖周病损中,加剧根尖周炎的病损进展。在此过程中与宿主防御免疫相关的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达增加。Wang等^[6]构建大鼠根尖周炎模型,根管清创后实验组根管内封二甲双胍,X线及微计算机断层扫描(micro computed tomography, micro-CT)发现二甲双胍处理组小鼠根尖区骨缺损区域显著低于对照组,免疫组化检测结果显示iNOS表达和CCL-2合成受到明显抑制,而单核细胞/巨噬细胞的数量增加,提示根管内二甲双胍可以通过抑制iNOS表达及单核细胞募集来促进根尖周炎愈合。

2 二甲双胍对牙体牙髓病治疗的作用

深龋治疗中常会用到垫底材料,良好的垫底

材料不应应对牙髓组织产生刺激,最好可以诱导牙本质形成。Wang等^[6]将二甲双胍以20%质量分数加入垫底材料中,在其表面培养牙髓干细胞,通过定量聚合酶链反应测定牙本质形成相关基因,如牙本质涎磷蛋白(dentin sialophosphoprotein, DSPP)、牙本质基质蛋白1(dentin matrix phosphoprotein 1, DMP-1)、成骨相关基因表达,发现含二甲双胍的垫底材料可以促进牙髓干细胞成牙本质相关基因表达,增加碱性磷酸酶活性及矿物质沉积,有望将盖髓材料应用于深龋的治疗。

3 二甲双胍对牙周炎治疗的作用

为了观察二甲双胍在刮治和根面平整(scaling and root planing, SRP)后辅助治疗慢性牙周炎的疗效,Rao等^[7]的研究探讨牙周袋注射10 μ L 1%二甲双胍凝胶对50例男性慢性牙周炎患者临床指标的影响,纳入受试者口腔探诊深度大于5 mm,附着丧失大于4 mm,垂直骨损失大于3 mm,并且排除了患有糖尿病或侵袭性牙周炎;结果发现,6个月后,与对照组相比,二甲双胍组探诊深度、附着丧失水平、骨内缺损深度显著降低。Pradeep等^[8]同样发现中重度牙周炎患者局部应用1%二甲双胍凝胶可以有效促进骨缺损填充,降低探诊深度和增加临床附着水平。除了牙周袋局部注射途径外,Kassem等^[9]研发了一种负载二甲双胍具有黏膜附着性的多层水凝胶薄膜系统,能在牙周袋内缓慢释放二甲双胍(12 h内释放约83.73%),患者应用6个月后牙周炎临床参数得到显著改善。

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)利用低能量激光激活光敏剂产生的光敏作用来杀死微生物,有效避免全身应用抗生素而导致副作用,目前作为非手术牙周治疗的辅助治疗手段被广泛应用。Afrasiabi等^[10]发现将二甲双胍与PDT结合使用可以提高PDT的效力,还可诱导氧化应激、增加细胞凋亡率、降低基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达,而这两种酶与牙周组织的破坏密切相关。

牙周再生手术在恢复失去的牙周组织到其原有的结构和功能方面发挥重要作用。Pradeep等^[11]的临床随机对照试验中,探讨富血小板纤维蛋白(platelet rich fibrin, PRF)与1%二甲双胍联用对2或3壁骨缺损的牙周炎患者进行翻瓣术后相关临床指标的影响;9个月后,翻瓣术中PRF与二甲双

胍联用的患者,探诊深度降低值和临床附着水平增加值显著高于未处理组和单独应用组,放射学参数骨缺损深度填充的百分比显著高于其他对照组。富含生长因子的血浆(plasma rich in growth factors, PRGF)是促进牙周损伤恢复的生长因子的浓缩悬浮液,也常用于牙周再生手术当中,Khalifehzadeh等^[12]观察翻瓣术中应用1%二甲双胍搭配PRGF对中度牙周炎伴有2壁骨缺损患者的效果,发现使用PRGF、二甲双胍或1%二甲双胍与PRGF联用,患者游离龈缘到龈沟的距离、釉牙骨质界到袋底的距离和探诊出血指数,与对照组相比没有显著改变,但术后6个月联用组的影像学有明显变化。

Cortizo等^[13]最早发现二甲双胍促进成骨样细胞(UMR106和MC3T3E1)增殖,增加MC3T3E1细胞I型胶原蛋白产量、碱性磷酸酶活性和矿化结节形成,诱导磷酸化的细胞外信号调节激酶(P-ERK)的活化和再分布,并剂量依赖性地刺激内皮和诱导型一氧化氮合酶的表达,提出二甲双胍对成骨细胞具有直接的成骨作用。为了评价二甲双胍对牙周炎状态下牙槽骨形成或丧失的影响,Bak等^[14]通过结扎下颌骨诱导大鼠形成牙周炎,对照组可以观察到血管变性和中性粒细胞聚集,而二甲双胍处理组除了轻度血管扩张和少量炎症细胞外,未发现明显的组织损伤;Micro-CT结果显示二甲双胍处理组第二磨牙周围牙槽骨体积比显著增加;对于细胞成骨分化方面,结果显示二甲双胍促进成骨细胞的矿物质沉积,且对破骨细胞和脂肪细胞形成没有影响。

牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)在牙周组织再生中发挥重要作用。Zhang等^[15]研究证实二甲双胍可促进PDLSCs增殖、迁移和成骨分化。Kuang等^[16]用二甲双胍预处理PDLSCs,将PDLSCs暴露于过氧化氢后检测其细胞活力、氧化损伤、细胞衰老和成骨潜能,结果显示过氧化氢暴露抑制PDLSCs增殖,增加溶酶体 β -半乳糖苷酶活性,增加活性氧化物质(reactive oxidative species, ROS)的积累,增加氧化损伤,刺激衰老相关基因的表达并阻碍PDLSCs的成骨分化活性,而二甲双胍可以通过刺激自噬减轻氧化应激诱导的衰老,并部分恢复PDLSCs的成骨潜能。

4 二甲双胍对口腔癌治疗的作用

Vitale-Cross等^[17]优化一种口腔致癌小鼠模型,

该小鼠模型在致癌物暴露结束时可导致多种口腔癌前病变的积累,其中一些会自然发展为头颈部鳞状细胞癌,结果发现这些小鼠服用二甲双胍之后肿瘤的大小和数目减少,鳞状细胞癌进展降低70%~90%,该临床前实验证实二甲双胍具有预防口腔肿瘤的作用。王莉丽等^[18]研究二甲双胍对口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的影响,采用小鼠皮下移植瘤模型,对比二甲双胍处理对小鼠肿瘤生长影响,发现二甲双胍可通过抑制OSCC的增殖和克隆形成、促进细胞凋亡,具备作为肿瘤临床治疗辅助用药的潜力。Zhang等^[19]研究了阿霉素与二甲双胍联合对人舌癌SSC-15细胞生物学功能的影响,结果发现阿霉素和二甲双胍均抑制舌癌SSC-15细胞的生长、侵袭和迁移,并诱导其凋亡,并且两者联合在抑制舌癌细胞的生长、侵袭和迁移以及诱导其凋亡方面更有效。

目前关于二甲双胍抗口腔癌的潜在机制存在争议。神经生长因子受体(nerve growth factor receptor, NGFR)是一种跨膜蛋白,据报道可诱导前列腺癌和头颈鳞状细胞癌细胞增殖和转移,在口腔鳞状细胞癌中也发现其高表达。Wei等^[20]提出二甲双胍可以阻断NGFR的蛋白水解并抑制下游信号级联反应的激活从而抑制OSCC细胞的增殖。Zhang等^[21]发现二甲双胍通过激活AMPK途径,下调抗凋亡蛋白B-cell lymphoma 2(Bcl-2),上调促凋亡基因(Bcl-2 associated X, apoptosis regulator, Bax)/Bcl-2比例,从而来抑制OSCC细胞的生长并诱导其凋亡。但由于癌症处于比较复杂的微环境当中,癌细胞与其附近成纤维细胞之间的相互作用对于二甲双胍的作用也至关重要;成纤维细胞和二甲双胍共培养时,二甲双胍对OSCC的作用就会减弱,主要是因为成纤维细胞可以抑制AMPK活性,维持线粒体膜电位并增加氧化应激,避免二甲双胍诱导的癌细胞凋亡。He等^[22]将二甲双胍和一种选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂(4SC-202)联合应用,发现二甲双胍和4SC-202的联合治疗可以增加OSCC中的 Δ Np63泛素化作用,从而抑制癌细胞生长并诱导内在细胞凋亡,提示二甲双胍和4SC-202联合可能是OSCC新的治疗策略。

[Author contributions] Wang SP wrote the article. Cai YC revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Bailey CJ. Metformin: historical overview[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1566-1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
- [2] Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1586-1593. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x.
- [3] Zhou J, Massey S, Story D, et al. Metformin: an old drug with new applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2863. doi: 10.3390/ijms19102863.
- [4] Liu L, Zhang C, Hu Y, et al. Protective effect of metformin on periapical lesions in rats by decreasing the ratio of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin[J]. *J Endod*, 2012, 38(7): 943-947. doi: 10.1016/j.joen.2012.03.010.
- [5] Lai EH, Yang CN, Lin SK, et al. Metformin ameliorates periapical lesions through suppression of hypoxia-induced apoptosis of osteoblasts[J]. *J Endod*, 2018, 44(12): 1817-1825. doi: 10.1016/j.joen.2018.08.002.
- [6] Wang S, Xia Y, Ma T, et al. Novel metformin-containing resin promotes odontogenic differentiation and mineral synthesis of dental pulp stem cells[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(1): 85-96. doi: 10.1007/s13346-018-00600-3.
- [7] Rao NS, Pradeep AR, Kumari M, et al. Locally delivered 1% metformin gel in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial[J]. *J Periodontol*, 2013, 84(8): 1165-1171. doi: 10.1902/jop.2012.120298.
- [8] Pradeep AR, Patnaik K, Nagpal K, et al. Efficacy of 1% metformin gel in patients with moderate and severe chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial[J]. *J Periodontol*, 2017, 88(10): 1023-1029. doi: 10.1902/jop.2017.150096.
- [9] Kassem AA, Issa DA, Kotry GS, et al. Thiolated alginate-based multiple layer mucoadhesive films of metformin for intra-pocket local delivery: *in vitro* characterization and clinical assessment[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(1): 120-131. doi: 10.1080/03639045.2016.1224895.
- [10] Afrasiabi S, Pourhajibagher M, Bahador A. The photomodulation activity of metformin against oral microbiome[J]. *J Lasers Med Sci*, 2019, 10(3): 241-250. doi: 10.15171/jlms.2019.39.
- [11] Pradeep AR, Nagpal K, Karvekar S, et al. Platelet-rich fibrin with 1% metformin for the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(6): 729-737. doi: 10.1902/jop.2015.140646.
- [12] Khalifehzadeh S, Haghani S, Jenabian N, et al. Clinical and radiographic evaluation of applying 1% metformin biofilm with plasma rich in growth factor (PRGF) for treatment of two-wall intrabony periodontal defects: a randomized clinical trial[J]. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2019, 13(1): 51-56. doi: 10.15171/joddd.2019.008.
- [13] Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, et al. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 536(1/2): 38-46. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.02.030.
- [14] Bak EJ, Park HG, Kim M, et al. The effect of metformin on alveolar bone in ligature-induced periodontitis in rats: a pilot study[J]. *J Periodontol*, 2010, 81(3): 412-419. doi: 10.1902/jop.2009.090414.
- [15] Zhang R, Liang Q, Kang W, et al. Metformin facilitates the proliferation, migration, and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells *in vitro*[J]. *Cell Biol Int*, 2019: 11202. doi: 10.1002/cbin.11202.
- [16] Kuang Y, Hu B, Feng G, et al. Metformin prevents against oxidative stress-induced senescence in human periodontal ligament cells[J]. *Biogerontology*, 2020, 21(1): 13-27. doi: 10.1007/s10522-019-09838-x.
- [17] Vitale-Cross L, Molinolo AA, Martin D, et al. Metformin prevents the development of oral squamous cell carcinomas from carcinogen-induced premalignant lesions[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(4): 562-573. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0502.
- [18] 王莉丽, 王志勇, 赵欣, 等. 二甲双胍对口腔鳞状细胞癌抑制作用的研究[J]. *中华口腔医学杂志*, 2015, 50(6): 360-365. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2015.06.009. Wang LL, Wang ZY, Zhao X, et al. The inhibitory effect of metformin on oral squamous cell carcinoma[J]. *Clin J Stomatol Res*, 2015, 50(6): 360-365. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2015.06.009.
- [19] Zhang J. Effect of adriamycin combined with metformin on biological function of human tongue cancer SSC-15 cells[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5674-5680. doi: 10.3892/ol.2019.10237.
- [20] Wei J, Huang J, Kuang Y, et al. Metformin inhibits proliferation of oral squamous cell carcinoma cells by suppressing proteolysis of nerve growth factor receptor[J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 121: 104971. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104971.
- [21] Zhang ZY, Liang X, Fan YP, et al. Fibroblasts rescue oral squamous cancer cell from metformin-induced apoptosis via alleviating metabolic disbalance and inhibiting AMPK pathway[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(9): 949-962. doi: 10.1080/15384101.2019.1598727.
- [22] He Y, Tai S, Deng M, et al. Metformin and 4SC-202 synergistically promote intrinsic cell apoptosis by accelerating ΔNp63 ubiquitination and degradation in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(7): 3479-3490. doi: 10.1002/cam4.2206.

(编辑 周春华)



官网