

[文章编号] 1671-587X(2026)02-0391-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20260211

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

刘谋杰¹, 张 静², 武慧慧², 谢菊华²

(1. 中国医科大学附属第一医院心血管内科, 辽宁 沈阳 110001; 2. 沈阳医学院基础医学院组织学与胚胎学教研室, 辽宁 沈阳 110034)

[摘 要] **目的:** 探讨二甲双胍 (Met) 对自发性高血压大鼠 (SHR) 心肌肥厚的改善作用, 并阐明其可能的作用机制。**方法:** 以 SHR 建立心肌肥厚模型, 并随机分为 SHR 组和 SHR+Met 组; 另选取同年龄 WKY 雄性大鼠作为 WKY 组。SHR+Met 组大鼠给予 Met 悬浊液 ($300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 灌胃 6 周, SHR 组和 WKY 组大鼠予等体积蒸馏水灌胃。干预结束后, 称量各组大鼠体质量和左心室质量, 计算左心室质量指数 (LVMI)。采用 Western blotting 法检测各组大鼠心肌组织中心房利钠肽 (ANP) 和 B 型脑钠肽 (BNP) 蛋白表达水平, 电镜观察各组大鼠心肌细胞线粒体超微结构, Western blotting 法和实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 法检测各组大鼠心肌组织中线粒体融合指标神经萎缩蛋白 1 (OPA1) 及线粒体融合蛋白 2 (MFN2) 蛋白和 mRNA 表达水平。**结果:** 与 WKY 组比较, SHR 组大鼠 LVMI 明显升高 ($P < 0.05$), 心肌组织中 ANP 和 BNP 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$)。与 SHR 组比较, SHR+Met 组大鼠 LVMI 明显降低 ($P < 0.05$), 心肌组织中 ANP 和 BNP 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$)。电镜观察, SHR 组大鼠心肌组织中线粒体排列紊乱, 出现线粒体嵴间隙增宽、断裂或消失; SHR+Met 组大鼠线粒体形态有所恢复, 嵴重构明显。与 WKY 组比较, SHR 组大鼠心肌组织中 OPA1 和 MFN2 蛋白与 mRNA 表达水平明显降低 ($P < 0.05$); 与 SHR 组比较, SHR+Met 组大鼠心肌组织中 OPA1 和 MFN2 蛋白与 mRNA 水平明显升高 ($P < 0.05$)。**结论:** Met 可减轻 SHR 大鼠的心肌肥厚, 其作用机制可能与改善线粒体形态、上调心肌组织中线粒体融合蛋白 OPA1 和 MFN2 表达有关。

[关键词] 心肌肥厚; 二甲双胍; 线粒体融合; 神经萎缩蛋白 1; 线粒体融合蛋白 2

[中图分类号] R329.28 **[文献标志码]** A

Improvement effect of metformin on myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats and its mechanism

LIU Moujie¹, ZHANG Jing², WU Huihui², XIE Juhua²

(1. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the ameliorative effect of metformin (Met) on myocardial hypertrophy

[收稿日期] 2025-04-08 **[录用日期]** 2025-06-12

[基金项目] 辽宁省科技厅科技计划联合计划重点研发项目 (2025110502-JH4/4800); 辽宁省沈阳市科技局中青年科技创新人才支持计划项目 (RC190477)

[作者简介] 刘谋杰 (1983—), 男, 湖南省武冈市人, 主治医师, 医学博士, 主要从事常见心血管疾病基础和临床方面的研究。

[通信作者] 谢菊华, 副教授, 硕士研究生导师 (E-mail: xjh814@126.com)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

in the spontaneously hypertensive rats (SHR), and to clarify its possible mechanism of action.

Methods: The myocardial hypertrophy models were established with SHR, and the rats were randomly divided into SHR group and SHR+Met group; the age-matched male WKY rats were selected as WKY group. The rats in SHR+Met group were given Met suspension ($300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) by gavage for 6 weeks, and the rats in SHR group and WKY group were given equal volume of distilled water by gavage. After intervention, the body mass and left ventricular mass of the rats in various groups were measured, and the left ventricular mass index (LVMI) was calculated. Western blotting method was used to detect the expression levels of atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) proteins in myocardium tissue of the rats in various groups; electron microscope was used to observe the mitochondrial ultrastructure of the cardiomyocytes of the rats in various groups; Western blotting method and real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) method were used to detect the expression levels of mitochondrial fusion indicators optic atrophy 1 (OPA1) and mitofusin 2 (MFN2) proteins and mRNA in myocardium tissue of the rats in various groups. **Results:** Compared with WKY group, the LVMI of the rats in SHR group was significantly increased ($P < 0.05$), and the expression levels of ANP and BNP proteins in myocardium tissue of the rats were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with SHR group, the LVMI of the rats in SHR+Met group was significantly decreased ($P < 0.05$), and the expression levels of ANP and BNP proteins in myocardium tissue of the rats were significantly decreased ($P < 0.05$). The electron microscope results showed that in SHR group, the mitochondria in myocardium tissue of the rats were arranged disorderly, with widened, broken, or disappeared mitochondrial cristae spaces; in SHR+Met group, the mitochondrial morphology of the rats was partially restored, and the cristae remodeling was obvious. Compared with WKY group, the expression levels of OPA1 and MFN2 proteins and mRNA in myocardium tissue of the rats in SHR group were significantly decreased ($P < 0.05$); compared with SHR group, the levels of OPA1 and MFN2 proteins and mRNA in myocardium tissue of the rats in SHR+Met group were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Met can alleviate myocardial hypertrophy in the SHR rats, and its mechanism may be related to improving mitochondrial morphology and up-regulating the expression of mitochondrial fusion proteins OPA1 and MFN2 in the myocardium tissue.

KEYWORDS Myocardial hypertrophy; Metformin; Mitochondrial fusion; Optic atrophy 1; Mitofusin 2

病理性心肌肥厚是心脏应对多种病理损伤刺激时发生的适应性改变^[1]。病理性心肌肥厚易进展为心力衰竭,增加不良心血管事件发生的风险,是多种心脏疾病的独立危险因素^[2-4]。改善病理性心肌肥厚可延缓心衰进展,降低心血管风险及病死率,但目前临床上尚缺乏有效的治疗药物。二甲双胍(metformin, Met)作为临床上治疗2型糖尿病的一线用药,已被认为对心血管系统具有保护作用^[5-7],但其具体机制尚不清楚。

本课题组前期研究^[8]表明:异丙肾上腺素诱导的H9C2心肌细胞肥大模型中,线粒体融合指标神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)和线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, MFN2)表达下调, Met可能通过调控OPA1和MFN2介导的线粒体融合过程改善H9C2心肌细胞肥大。基于上述结果,

本研究旨在从动物水平探讨Met对病理性心肌肥厚的改善作用,分析其对OPA1和MFN2介导的线粒体融合的影响,以期对病理性心肌肥厚的临床治疗提供实验支持和潜在药物靶点。

1 材料与方法

1.1 实验动物、主要试剂和仪器 自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)和Wistar-Kyoto(WKY)大鼠各8只,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0006。Met(格华止)购自中美上海施贵宝制药有限公司,OPA1抗体购自美国Santa Cruz Biotechnology公司, MFN2、心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、B型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和甘油醛-

3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 等抗体购自武汉爱博泰克生物科技有限公司。反转录试剂盒和 SYBR Green PCR 试剂盒均购自日本 TaKaRa 生物试剂有限公司。电泳和转膜仪器及实时荧光定量 PCR (real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR) 仪均购自美国 Bio-Rad 公司, 凝胶成像设备购自以色列 DNR 公司, 光学显微镜购自日本 Olympus 公司, Leica RM 2135 组织切片机购自徕卡 (上海) 贸易有限公司。

1.2 实验动物分组和给药 SHR 和 WKY 大鼠分笼饲养于温、湿度适宜的环境中, 自由摄食饮水。将 SHR 随机分为 SHR 组 (模型组) 和 SHR+Met 组 (Met 干预组), 并以 WKY 大鼠为 WKY 组。SHR+Met 组大鼠给予 $300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ Met 灌胃治疗 6 周, 另外 2 组大鼠给予等体积蒸馏水灌胃。灌胃后注意安抚并观察大鼠状况, 操作过程中尽可能减轻动物痛苦。

1.3 大鼠体质量和心脏质量测定及电镜观察心肌线粒体超微结构 干预结束后, 称取各组大鼠体质量, 常规麻醉后, 暴露大鼠心脏。取血后快速取出心脏, 冰上剥离左室并称取左心室质量 (left ventricular mass, LVM), 计算左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI)。LVMI=LVM/体质量。部分心肌组织立即投入液氮速冻, 后转移至 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存; 部分置入 TRIzol 液内用于 RT-qPCR 实验。另取心肌组织投入 2% 戊二醛内待用, 并进行电镜标本制备: $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内放置 4 h 后, 将标本放入磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 漂洗 3 次后, 使用 1% 锇酸后固定。经梯度乙醇和丙酮脱水, 用树脂包埋, 制备切片。最后经醋酸双氧铀和柠檬酸铅双染色法染色后, 于透射电子显微镜下观察并拍照采集图像。

1.4 Western blotting 法检测各组大鼠心肌组织中 ANP、BNP、OPA1 和 MFN2 蛋白表达水平 取 2 组大鼠心肌组织, 解冻后称质量并加入蛋白裂解液。剪

碎, 超声波粉碎机粉碎组织。 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温 $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心, 15 min 后提取上清, 即为总蛋白, 并依据二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 法测定蛋白浓度。配制分离胶和浓缩胶, 上样 $30\text{ }\mu\text{g}$ 蛋白, $110\text{V}/90\text{V}$ 电泳, 随后 300 mA 转膜 1 h, 常温摇床封闭 2 h。加入一抗 ANP (1:1 000 稀释)、BNP (1:1 000)、OPA1 (1:500)、MFN2 (1:500) 和 GAPDH (1:2 000), 压膜封口并冰箱内过夜。次日加入二抗 (1:5 000), 室温孵育 2 h。显色后采用 Image J 软件分析目的蛋白条带灰度值, 以 GAPDH 为内参, 计算目的蛋白表达水平。目的蛋白表达水平=目的蛋白条带灰度值/GAPDH 条带灰度值。

1.5 RT-qPCR 法检测各组大鼠心肌组织中 OPA1 和 MFN2 mRNA 表达水平 提取前严格按照 RNase 消除方法处理玻璃、金属器皿等。将 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻组织样品解冻、研磨, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 静置 10~30 min, $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min。取上清, 加入等体积异丙醇混匀静置 10 min, 再次低温离心并弃上清, 加入 75% 乙醇洗涤。取 EP 管管底 RNA 液 $1\sim3\text{ }\mu\text{L}$, 测定吸光度 (A) 值。A (260)/A (280) 比值处于 1.8~2.0 视为 RNA 纯度较纯, 无 DNA 或蛋白质残余。PCR 反应体系: 于 PCR 管内依次加入目的基因上、下游引物各 $0.25\text{ }\mu\text{L}$, PCR 反应 Mix 试剂 $12.5\text{ }\mu\text{L}$, 加入双蒸水补足至 $25.0\text{ }\mu\text{L}$ 。引物均由北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司利用 Primer 5.0 设计并合成。引物序列见表 1。混匀后放入 PCR 仪, 设置目的基因热循环参数后进行反应: $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性 2 min, $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, $62\text{ }^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s, $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min; 共 35 个循环, 反应结束后保存备用。以 GAPDH 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算各组大鼠心肌组织中 OPA1 和 MFN2 mRNA 表达水平。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。各组大鼠 LVMI, 心肌组织中 ANP、BNP、OPA1 和 MFN2 蛋白表达水平及 OPA1 和 MFN2

表 1 RT-qPCR 引物序列
Tab. 1 Primer sequences of RT-qPCR

Gene	Forward	Reverse
OPA1	5'-GTAGTGGTTGGGGTCCTTCC-3'	5'-AAGCTCTGTGTATTGAGTGCAGC-3'
MFN2	5'-ATGCCACCCTTGCCACAG-3'	5'-TCCTCCGACCACGAGAAT-3'
GAPDH	5'-ACAGCAACAGGGTGGTGGAC-3'	5'-TTTGAGGGTGCAGCGAACTT-3'

mRNA 表达水平符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间样本均数比较采用单因素方差分析, 组间样本均数两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠体重、LVM 和 LVMI 3 组大鼠体重比较差异无统计意义 ($P > 0.05$); SHR+Met 组大鼠体重略低, 但与其他 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 WKY 组比较, SHR 组大鼠 LVMI 明显升高 ($P < 0.05$); 与 SHR 组比较, SHR+Met 组大鼠 LVMI 明显降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 各组大鼠心肌组织中 ANP 和 BNP 蛋白表达水平 与 WKY 组比较, SHR 组大鼠心肌组织中 ANP 和 BNP 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$), 提示 SHR 大鼠心肌肥厚。与 SHR 组比较, SHR+Met 组大鼠心肌组织中 ANP 和 BNP 蛋白表达水平

表2 各组大鼠体重、LVM 和 LVMI

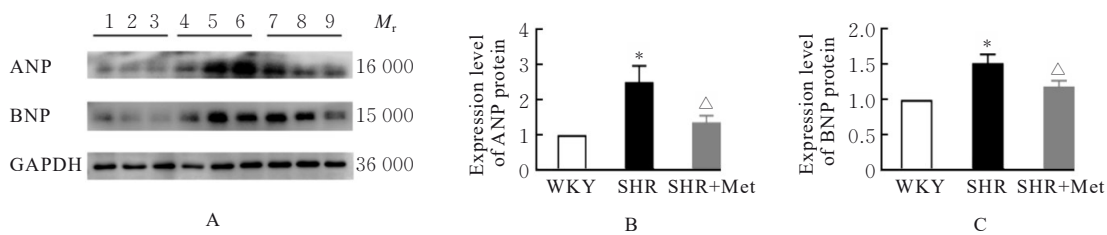
Tab. 2 Body weights, LVM and LVMI of rats in various groups

Group	Body weight(m/g)	LVM(m/g)	LVMI($\eta/\%$)
WKY	293.70 $\pm$ 20.64	0.67 $\pm$ 0.08	0.23 $\pm$ 0.01
SHR	283.20 $\pm$ 18.80	0.79 $\pm$ 0.05	0.28 $\pm$ 0.01*
SHR+Met	272.00 $\pm$ 18.54	0.66 $\pm$ 0.11	0.24 $\pm$ 0.03 Δ

* $P < 0.05$ compared with WKY group; $\Delta P < 0.05$ compared with SHR group.

明显降低 ($P < 0.05$), 提示 Met 可改善 SHR 大鼠心肌肥厚。见图 1。

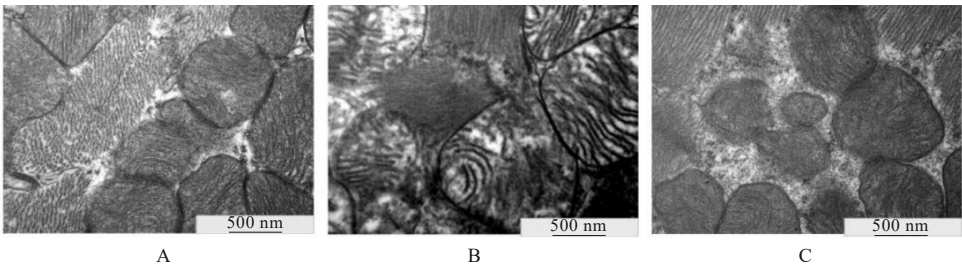
2.3 各组大鼠心肌细胞线粒体超微结构 WKY 组大鼠心肌细胞线粒体排列规整, 形态为圆形或椭圆形, 嵴清晰完整。SHR 组大鼠心肌细胞中可见部分线粒体肿胀, 外膜致密, 嵴间隙增宽, 可见嵴断裂、溶解, 出现空白区。SHR+Met 组大鼠线粒体形态较 SHR 组有所改善, 嵴结构相对明显清晰。见图 2。



Lane 1-3: WKY group; Lane 4-6: SHR group; Lane 7-9: SHR+Met group. B: ANP protein; C: BNP protein. * $P < 0.05$ compared with WKY group; $\Delta P < 0.05$ compared with SHR group.

图1 各组大鼠心肌组织中 ANP 和 BNP 蛋白表达电泳图(A)及直条图(B、C)

Fig. 1 Electrophoregram(A) and histograms(B, C) of expressions of ANP and BNP proteins in myocardium tissue of rats in various groups



A: WKY group; B: SHR group; C: SHR+Met group.

图2 各组大鼠心肌细胞中线粒体超微结构

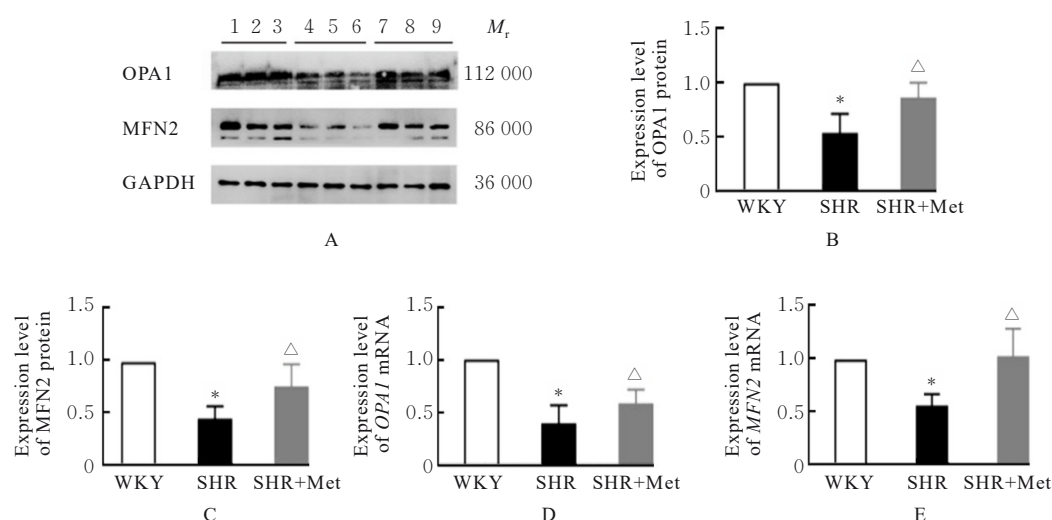
Fig. 2 Ultrastructures of mitochondria in cardiomyocytes of rats in various groups

2.4 各组大鼠心肌组织中线粒体融合蛋白 MFN2 和 OPA1 蛋白及基因表达水平 与 WKY 组比较, SHR 组大鼠心肌组织中 OPA1 和 MFN2 蛋白表达

水平明显降低 ($P < 0.05$); 与 SHR 组比较, SHR + Met 组大鼠心肌组织中 OPA1 和 MFN2 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$)。RT-qPCR 法检

测结果显示:与WKY组比较,SHR组大鼠心肌组织中 *OPA1* 和 *MFN2* mRNA 水平均明显降低 ($P < 0.05$);与SHR组比较,SHR+Met组大鼠心肌组

织中 *OPA1* 和 *MFN2* mRNA 水平明显升高 ($P < 0.05$)。见图3。



A: Electrophoregram (Lane 1-3: WKY group; Lane 4-6: SHR group; Lane 7-9: SHR+Met group); B-E: Histograms; B, C: Expression levels of OPA1 and MFN2 proteins; D, E: Expression levels of *OPA1* and *MFN2* mRNA. * $P < 0.05$ compared with WKY group; $\Delta P < 0.05$ compared with SHR group.

图3 各组大鼠心肌组织中OPA1和MFN2蛋白及mRNA表达水平

Fig. 3 Expression levels of OPA1 and MFN2 proteins and mRNA in myocardium tissue of rats in various groups

3 讨论

目前Met在临床应用已逾60年。研究^[8-10]表明:Met不仅可以降血糖,还可调节血管重构,改善心肌肥厚,延缓心衰进展,降低心血管疾病死亡率。2023年一项关于Met对糖尿病患者全因死亡率、心血管死亡率及心血管事件发生率影响的荟萃分析^[11]显示:接受Met治疗的糖尿病患者心肌梗死风险、心血管疾病死亡率和发病率均明显低于使用磺酰脲类药物或安慰剂或未经药物治疗的受试者。2021年《美国糖尿病学会糖尿病医学诊疗标准》^[12-13]指出:对肾小球滤过率 $>30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 且并发稳定性心力衰竭的2型糖尿病患者,可考虑使用Met,并提示Met可能对心血管有保护作用。然而,二甲双胍的心血管保护作用尚待验证。一项纳入2 079例2型糖尿病患者的临床Meta分析^[14]认为Met能否降低心血管疾病风险尚不确定。针对糖尿病患者急性心肌梗死入院的回顾性研究^[15]发现:Met对患者再入院风险和死亡率均无明显改善。截至目前,尚缺乏直接数据确切证明Met对心血管具有保护作用,其相关机制尚需进一步的基础与临床试验研究。

SHR是被广泛用于模拟人类原发性高血压及

其并发症的理想动物模型。研究^[16-18]发现:SHR在第10周龄时已形成左室肥厚,第13周龄时左室肥厚程度加重。本研究以SHR为研究对象,探讨单纯应用Met对高血压所致病理性心肌肥厚的干预作用。结果显示:经Met治疗6周后,SHR组大鼠LVMI明显降低,同时心肌组织中ANP和BNP蛋白表达下调。ANP和BNP被认为是最常见的病理性心肌肥厚相关基因^[19]。心脏压力持续超负荷时,心肌细胞中ANP和BNP等肥厚相关基因被激活,心肌细胞表型改变,重新表达或分泌ANP和BNP,进而使心脏结构发生肥大改变。这些结果说明Met可有效改善病理性心肌肥厚。上述结果直接证实了Met对心脏的保护作用,为Met的心血管保护作用提供了客观的数据支持。

目前,围绕Met的心血管保护机制已开展了大量基础研究。近年来,随着对线粒体研究的深入,有许多研究^[20-22]认为Met可能通过改善线粒体功能来发挥其保护心血管的作用。研究^[23]显示:Met可通过维持线粒体动力学平衡及钙稳态平衡,改善因阿霉素引起的心脏损伤。在心肌细胞中,线粒体约占细胞体积的三分之一,是细胞生物合成和能量产生的关键细胞器。线粒体彼此之间相互联通,通过

不断分裂、融合,动态维持其数量与形态^[24]。本课题组前期研究^[8]证实:异丙肾上腺素诱导的H9C2心肌细胞肥大与线粒体融合蛋白OPA1和MFN2表达下降有关联;Met干预后,细胞横截面积缩小,ANP表达降低,表明Met可能通过调控线粒体融合改善心肌细胞肥大。本研究结果显示:SHR组大鼠线粒体形态异常,体积缩小且嵴间隙增宽,部分出现嵴断裂、消失或空泡状等;同时,心肌组织中OPA1和MFN2蛋白及mRNA表达水平降低;Met治疗后,SHR+Met组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。上述结果表明:Met能改善SHR心肌肥厚,且上述改善作用可能与其修复线粒体形态和上调OPA1及MFN2表达水平有关联。

综上所述,本研究进一步明确了线粒体动力学异常与心肌肥厚的相关性,揭示了线粒体动力学失衡可能是高血压所致心肌肥厚的重要分子机制;同时也提示Met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。本研究结果为Met对心血管疾病保护作用的多样机制提供了新的靶点和研究方向。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

刘谋杰参与实验操作和论文撰写,张静参与实验操作和数据采集,武慧慧参与实验操作和数据分析,谢菊华参与实验设计、论文审阅及修改。

[参考文献]

- [1] SCHAUB M C, HEFTI M A, HARDER B A, et al. Various hypertrophic stimuli induce distinct phenotypes in cardiomyocytes[J]. *J Mol Med*, 1997, 75(11/12): 901-920.
- [2] NAKAMURA M, SADOSHIMA J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7): 387-407.
- [3] HAIDER A W, LARSON M G, BENJAMIN E J, et al. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(5): 1454-1459.
- [4] SHIMIZU I, MINAMINO T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 245-262.
- [5] SALVATORE T, GALIERO R, CATURANO A, et al. Effects of metformin in heart failure: from pathophysiological rationale to clinical evidence [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1834.
- [6] SCHEEN A J, PAQUOT N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2013, 39(3): 179-190.
- [7] MASOUDI F A, INZUCCHI S E, WANG Y F, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study[J]. *Circulation*, 2005, 111(5): 583-590.
- [8] CAMPAGNOLI L I M, VARESI A, FAHMIDEH F, et al. From diabetes to degenerative diseases: the multifaceted action of metformin [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(19): 9748.
- [9] SALVATORE T, PAFUNDI P C, GALIERO R, et al. Can metformin exert as an active drug on endothelial dysfunction in diabetic subjects? [J]. *Biomedicines*, 2020, 9(1): 3.
- [10] YANG X, XU Z P, ZHANG C L, et al. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic β cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1984-1990.
- [11] 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.
- [12] SCHERNTHANER G, BRAND K, BAILEY C J. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure [J]. *Metabolism*, 2022, 130: 155160.
- [13] 蔡璟浩, 周 健.《2021年美国糖尿病学会糖尿病医学诊疗标准》解读[J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(2): 13-23.
- [14] GRIFFIN S J, LEAVER J K, IRVING G J. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1620-1629.
- [15] INZUCCHI S E, MASOUDI F A, WANG Y F, et al. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction: insights from the National Heart Care Project [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(7): 1680-1689.
- [16] RUSKOAHO H. Regression of cardiac hypertrophy with

- drug treatment in spontaneously hypertensive rats [J]. Med Biol, 1984, 62(5): 263-276.
- [17] ENGELMANN G L, VITULLO J C, GERRITY R G. Morphometric analysis of cardiac hypertrophy during development, maturation, and senescence in spontaneously hypertensive rats[J]. Circ Res, 1987, 60(4): 487-494.
- [18] CONRAD C H, BROOKS W W, HAYES J A, et al. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat [J]. Circulation, 1995, 91(1): 161-170.
- [19] 黄德盛, 赵亚楠, 陈云, 等. 二甲双胍对H9C2心肌细胞肥大的改善作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(3): 675-681.
- [20] SUN D, YANG F. Metformin improves cardiac function in mice with heart failure after myocardial infarction by regulating mitochondrial energy metabolism[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(2): 329-335.
- [21] MOHSIN A A, CHEN Q, QUAN N H, et al. Mitochondrial complex I inhibition by metformin limits reperfusion injury[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2019, 369(2): 282-290.
- [22] XU M, LI L P, HE X, et al. Metformin induction of heat shock factor 1 activation and the mitochondrial unfolded protein response alleviate cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. FASEB J, 2024, 38(9): e23654.
- [23] MAGHRABY N, EL-BAZ M A H, HASSAN A M A, et al. Metformin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity *via* preserving mitochondrial dynamics balance and calcium homeostasis [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2025, 197(4): 2713-2733.
- [24] DI NOTTIA M, VERRIGNI D, TORRACO A, et al. Mitochondrial dynamics: molecular mechanisms, related primary mitochondrial disorders and therapeutic approaches[J]. Genes, 2021, 12(2): 247.