

· 指南与共识 ·

二甲双胍临床应用专家共识(2018 年版)

doi: 10.3969/j.issn.1006-6187.2019.03.001



扫一扫下载全文

二甲双胍应用于临床已有 60 余年历史,是目前全球应用最广泛的口服降糖药之一,为全球防控糖尿病的核心药物。二甲双胍具有良好的单药/联合治疗疗效和安全性证据、卫生经济学效益证据、明确的预防心血管并发症等临床证据。

二甲双胍在我国已有 30 余年临床应用经验。2014 年版《二甲双胍临床应用专家共识》的问世和

2016 年版的更新,为我国临床医生正确认识、合理使用二甲双胍提供了重要的学术参考。近两年,二甲双胍相关基础和临床研究证据不断丰富,新型降糖药物与二甲双胍联合使用的临床证据不断涌现,因此,我国内分泌临床专家、药学专家再次对《二甲双胍临床应用专家共识》进行更新。推荐意见见表 1。

表 1 主要推荐意见

项目及推荐内容	推荐级别
一、临床地位与使用时机	
如无禁忌证和不耐受,二甲双胍是治疗 T2DM 的首选和全程药物,且应一直保留在糖尿病治疗方案中	A
二甲双胍是超重或肥胖 T2DM 患者首选用药,同样适用于体重正常患者,疗效和不良反应与 BMI 无关	A
二甲双胍有效降低糖尿病前期人群发生 T2DM 风险,目前我国尚未批准用于预防糖尿病	C
二、作用机制	
二甲双胍主要通过减少肝糖输出、改善 IR、减少小肠内葡萄糖吸收和激活 AMPK 而降低血糖	
三、剂量与临床疗效	
二甲双胍起效最小剂量 500 mg/d,最佳有效剂量 2000 mg/d,成人最大推荐剂量 2550 mg/d。二甲双胍的疗效具有剂量依赖效应。在患者可以耐受的情况下,建议逐渐加量至最佳有效剂量	A
二甲双胍具有可靠的降糖疗效,单药治疗可使 HbA _{1c} 下降 1.0%~2.0%(去除安慰剂效应后)	A
二甲双胍可与其他任何非胰岛素类降糖药物联合应用;足剂量单用二甲双胍治疗 3 个月血糖控制不佳的患者,可考虑加用第二种降糖药,进一步获得明显的血糖改善	A
二甲双胍与胰岛素联合可以进一步改善血糖控制和减少胰岛素用量,并减少胰岛素治疗引起的体重增加和低血糖风险	B
T1DM 患者如需控制血糖,可在胰岛素治疗基础上加用二甲双胍	A
四、特殊人群用药	
二甲双胍可用于 10 岁及以上儿童;二甲双胍应用于老年人时并无年龄限定。但因老年患者可能已出现肾功能减退,应在用药前及接受药物治疗期间定期检查肾功能并根据肾功能调整二甲双胍的剂量	B
二甲双胍在患者血清转氨酶超过 3 倍正常上限时应避免使用	B
肾功能不全患者需通过 eGFR 水平调整二甲双胍剂量:eGFR≥60 ml/(min·1.73 m ²)无需调整剂量,eGFR 为 45~59 ml/(min·1.73 m ²)需调整剂量,eGFR<45 ml/(min·1.73 m ²)禁用	B
eGFR>60 ml/(min·1.73 m ²)患者造影前或检查时停用二甲双胍,在检查完至少 48 h 且复查肾功能无恶化后可继续使用;eGFR 为 45~59 ml/(min·1.73 m ²)患者使用造影剂及全身麻醉术前 48 h 应暂时停用二甲双胍,之后还需停药 48~72 h,复查肾功能无恶化后可继续使用	A
五、安全性	
二甲双胍主要不良反应是胃肠道反应,多出现在治疗后 10 周。随着治疗时间延长,大多数患者可逐渐耐受或症状消失。	A
小剂量起始,逐渐加量,适时调整剂量,非缓释制剂分次随餐服用,或改成 1 次/d 的缓释制剂,可减少胃肠道反应	
二甲双胍本身无肝、肾毒性	B
目前尚无确切证据证明二甲双胍与乳酸酸中毒有关。在掌握好禁忌证的前提下,长期应用二甲双胍不增加乳酸酸中毒风险	B
六、对心血管系统的影响	
二甲双胍具有明确的心血管保护作用。二甲双胍可减少新诊断及已经存在心血管疾病的 T2DM 患者的心血管事件发生风险	A

A: 强力推荐,证据肯定,能够改善健康结局,利大于弊;B: 推荐,有较好证据,能够改善健康结局,利大于弊;C: 不作为常规推荐,有证据能够改善健康结局,但无法明确风险获益比;D: 不推荐,证据不足或对健康结局弊大于利

一、临床地位与使用时机

1. **二甲双胍是治疗 T2DM 的一线首选和全程用药**：二甲双胍具有可靠的短期和长期降糖疗效，单独使用可有效降低 T2DM 患者的 FPG 及 PPG，可使 HbA_{1c} 下降 1.0%~2.0%（去除安慰剂效应后）^[1-4]，可使中国新诊断 T2DM 患者的 HbA_{1c} 降低 1.8%（含安慰剂效应）且不受体重影响^[5]。在相似的基线 HbA_{1c} 条件下，最佳有效剂量（2000 mg/d）的降糖疗效优于其他口服降糖药^[6]。二甲双胍缓释片与普通片的疗效相似^[7]。二甲双胍单药治疗疗效不佳的患者，联合其他口服降糖药可进一步获得明显的血糖改善^[8]（I 级）。与其他口服降糖药作为一线治疗相比，以二甲双胍作为一线治疗的患者加用第 2 种口服降糖药或需要联合胰岛素治疗的时间最晚^[9]，后续需要调整治疗方案的概率也最低^[10]。二甲双胍联合胰岛素可进一步降低 HbA_{1c}，减少胰岛素用量、体重增加和低血糖风险^[11-14]。另外，二甲双胍具有心血管保护作用^[15]。二甲双胍的长期治疗与新诊断 T2DM 患者及已经存在心血管疾病的 T2DM 患者的心血管事件发生风险下降显著相关^[16]（I 级）。荟萃分析显示^[17]，二甲双胍可降低糖尿病患者的全因死亡率。

二甲双胍具有良好的安全性和耐受性，单独使用不增加低血糖的发生风险，其胃肠道反应多为一次性，不导致肾脏损害，长期使用不增加高乳酸血症或乳酸酸中毒风险^[18-20]。与其他降糖药物相比，二甲双胍具有良好的成本-效益比^[21]（I 级）。因此，新近国内外糖尿病指南^[1, 22-23]均建议，二甲双胍是治疗 T2DM 的首选药物和联合治疗方案中的基础治疗药物，且应一直保留在糖尿病治疗方案中。

2. 二甲双胍是 T2DM 患者的首选用药且不受体重限制：回顾性和前瞻性临床研究^[24-26]结果均显示，二甲双胍在超重、肥胖、正常体重的 T2DM 患者中疗效相当（I 级）。因此，体重不是能否使用二甲双胍治疗的决定因素。无论对于超重、肥胖或体重正常的患者，国内外主要糖尿病指南^[1, 22-23, 27]均推荐二甲双胍为治疗 T2DM 的首选用药。

3. **二甲双胍可预防糖尿病**：二甲双胍能够减少糖尿病前期人群发生糖尿病的风险，具有良好耐受性和长期的有效性^[1, 28]。

DPP^[29]是一项糖尿病预防计划的随机对照研

究，结果显示，强化生活方式干预和二甲双胍（850 mg，2 次/d）治疗，3 年内 T2DM 的发生率分别降低 58% 和 31%（I 级）。DPP 随访研究^[30]显示，生活方式干预组和二甲双胍组与安慰剂组相比，10 年内糖尿病的发生率分别降低了 34% 和 18%（I 级）。DPP/DPPOS^[31-32]结果显示，与强化生活方式干预相比，二甲双胍减少糖尿病前期发展为糖尿病的发生率，减少患者体重增加，且接受二甲双胍干预者 10 年内医疗花费更低（I 级）。印度 IDPP 研究^[33]显示，二甲双胍单独或与强化生活方式干预联合应用均能降低糖尿病的发生风险 26.4% 和 28.2%（II 级）。印度 D-CLIP 研究^[34]显示，二甲双胍（1000 mg/d）联合生活方式干预可显著降低超重或肥胖糖尿病前期人群进展为 T2DM 的发生率（II 级）。

目前我国尚未批准二甲双胍用于预防糖尿病。

二、作用机制

二甲双胍降低高血糖的主要机制为作用于肝脏，抑制糖异生，减少肝糖输出^[35]；作用于外周组织（肌肉、脂肪），改善肌肉糖原合成，降低 FFA，提高 IS，增加对葡萄糖的摄取和利用^[36-37]；作用于肠道，抑制肠壁细胞摄取葡萄糖，提高 GLP-1 水平^[38-39]；激活 AMPK，改善肌肉、脂肪、肝脏的能量代谢^[40-43]。

三、剂量与临床疗效

1. 二甲双胍的最小、最大及最佳使用剂量：临床研究^[2]显示，在 500~2000 mg/d 的剂量范围内，二甲双胍的降糖效果与剂量呈正相关。500 mg/d 二甲双胍可降低 HbA_{1c} 0.6%（去除安慰剂效应），2000 mg/d 可降低 HbA_{1c} 2.0%，且胃肠道反应与 1000 mg 或 1500 mg 无明显差异。UKPDS 研究^[15]中二甲双胍强化治疗剂量中位数达 2550 mg/d。因此，二甲双胍起效的最小推荐剂量为 500 mg/d，最佳有效剂量为 2000 mg/d。成人普通片可用的最大剂量为 2550 mg/d，缓释剂型推荐最大用量为 2000 mg/d^[44]。

2. 二甲双胍使用剂量的调整：二甲双胍的剂量调整原则为“小剂量起始，逐渐加量”。开始时服用 500~1000 mg/d，1~2 周后加量至最佳有效剂量 2000 mg/d 或最大耐受剂量。**二甲双胍可在进餐时服用或餐后立即服用。**考虑药物的临床疗

效及患者依从性,可采用简化的剂量方案,建议起始 500 mg,2 次/d,如无明显胃肠道不良反应,随后可逐步增至 1000 mg,2 次/d。二甲双胍的血浆半衰期为 5.1 h,但其同时分布于红细胞储藏室,使全血消除半衰期达 17.6 h。二甲双胍 1000 mg,2 次/d,可维持 24 h 有效血药浓度^[45]。可根据患者状况个体化治疗,通常每日剂量 1500~2000 mg,分 2~3 次服用。从二甲双胍普通片转换为缓释片时,推荐相同剂量转换。应注意肝肾功能不全的患者需要调整剂量,详见第 4 节中“特殊人群用药”。

3. 二甲双胍的剂型:目前国内外主要有单一成分的二甲双胍普通片(250 mg/片、500 mg/片或 850 mg/片)、二甲双胍缓释片或胶囊(500 mg/片或 500 mg/胶囊)、二甲双胍肠溶片或胶囊(250/500 mg/胶囊)、二甲双胍粉剂,以及与其他口服降糖药(如磺脲类药物或 DPP-4 抑制剂)组成的复方制剂。

4. 不同剂型二甲双胍疗效的区别:不同剂型的二甲双胍主要区别在于给药后溶出释放方式不同,普通片剂在胃内崩解释放;肠溶片和胶囊在肠道崩解释放;缓释片和缓释胶囊在胃肠道内缓慢溶出、释放。相对于普通片剂而言,缓释制剂一天一次可能具有更好的胃肠道耐受性,可提高患者的用药依从性^[46-48]。研究^[7,46]显示,等剂量二甲双胍缓释片 1 次/d 与普通片 2 次/d 或 3 次/d 降低 HbA_{1c} 能力相当。回顾性研究^[48]显示,患者缓释片用药依从性显著提高。

5. 二甲双胍单药治疗的降糖疗效:一项随机、双盲、平行对照研究^[3]结果显示,在减去安慰剂效应后,二甲双胍单药治疗 29 周可降低 FPG 3.2 mmol/L、PPG 4.0 mmol/L、HbA_{1c} 1.8%(I 级)。在中国人群开展的安慰剂对照的临床研究^[4]中,每日 1000 mg 或 1700 mg 二甲双胍单药治疗可以使 HbA_{1c} 分别降低 0.7% 和 1.0%(去除安慰剂效应后)(I 级)。一项前瞻性、随机对照研究^[49]显示,在新诊断的曾经接受短期胰岛素治疗后的 T2DM 患者中,以二甲双胍(2000 mg/d)为基础的口服降糖药治疗组与甘精胰岛素治疗组的降糖疗效相当(I 级)。一项前瞻性、随机对照研究^[50]显示,在新诊断的 T2DM 患者中,二甲双胍(1500 mg/d)的降糖疗效

和阿卡波糖(300 mg/d)相当(I 级)。

6. 二甲双胍联合磺脲类药物的疗效:二甲双胍可改善 IR,减少肝糖输出;磺脲类药物可促进胰岛素分泌,两类药物联合,作用机制互补,具有更全面针对 T2DM 病理生理的特点,但应注意低血糖风险。二甲双胍联合格列本脲比单用二甲双胍或单用格列本脲能更好地控制 FPG 和 HbA_{1c}^[51](I 级)。磺脲类药物血糖控制不佳的患者治疗 18 周后,格列吡嗪/二甲双胍复合制剂治疗的血糖达标率(HbA_{1c}<7.0%)为 36.3%,分别是单用二甲双胍治疗(8.9%)和单用格列吡嗪治疗(9.9%)的 4.1 倍和 3.7 倍,同时复合制剂治疗组 FPG 水平控制更好^[52](I 级)。二甲双胍联合格列喹酮治疗的 HbA_{1c} 降低幅度(1.7%)显著高于二甲双胍联合阿卡波糖治疗(0.9%),且两个治疗组间低血糖、体重增加差异无统计学意义^[53](I 级)。

7. 二甲双胍联合噻唑烷二酮类药物的疗效:二甲双胍联合噻唑烷二酮类药物能更好地降低 HbA_{1c},显著改善胰岛功能和 IR,但联合治疗药物的不良反应(体重增加、升高 LDL-C)高于单用二甲双胍;罗格列酮/二甲双胍的复合制剂与单用二甲双胍比较,复合制剂降低 HbA_{1c} 和 FPG 更显著^[54-55]。故 IR 严重的患者可考虑二甲双胍联合噻唑烷二酮类药物的治疗方案。

8. 二甲双胍联合格列奈类药物的疗效:格列奈类药物属于餐时促胰岛素分泌剂,与二甲双胍联用具有协同作用。在新诊断高 HbA_{1c} 水平的 T2DM 患者中,瑞格列奈和二甲双胍联合比单用瑞格列奈更有效降低 HbA_{1c},而低血糖发生风险无显著增加^[56]。故在二甲双胍联合磺脲类药物且低血糖发生风险较高时,可考虑选用二甲双胍联合格列奈类药物。在二甲双胍基础上加用米格列奈,可进一步降低 HbA_{1c}、FPG 和 PPG,并提高达标率,而不良事件的发生率差异无统计学意义^[57]。

9. 二甲双胍联合 α-糖苷酶抑制剂的疗效:二甲双胍与 α-糖苷酶抑制剂联合,可兼顾 FPG 和 PPG。超重 T2DM 患者在二甲双胍疗效不佳时,加用阿卡波糖能更好控制 HbA_{1c}、FPG 和体重^[58]。在中国 T2DM 人群中的随机、对照研究^[53]显示,二甲双胍和磺脲类联用的降糖疗效优于二甲双胍和阿卡波糖联用(I 级)。这两种药物都有一定的

胃肠道不良反应,联合应用可能增加胃肠道不良反应。

10. 二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂的疗效:二甲双胍与 DPP-4 抑制剂的联合治疗,可针对 T2DM 不同的病理生理缺陷,发挥机制互补、协同增效的降糖作用。二甲双胍单药控制不佳的 T2DM 患者加用 DPP-4 抑制剂可有效改善血糖水平且耐受性良好^[59] (I 级)。若患者无禁忌证或不耐受,建议在二甲双胍单药足量治疗 3 个月疗效不佳时,可考虑开始联合 DPP-4 抑制剂治疗。

11. 二甲双胍联合 SGLT-2 抑制剂的疗效:目前已在我国上市的 SGLT-2 抑制剂包括达格列净、恩格列净和卡格列净。SGLT-2 抑制剂可有效抑制肾脏近曲小管 SGLT-2 的活性,减少肾小管上皮细胞对葡萄糖的重吸收,增加尿中葡萄糖的排泄,从而降低血糖。随机对照试验^[60-61]和荟萃分析^[62]均显示,二甲双胍单药控制不佳的 T2DM 患者加用 SGLT-2 抑制剂可进一步改善血糖,显著减轻体重及改善血压。

12. 二甲双胍联合 GLP-1 受体激动剂的疗效:二甲双胍联合 GLP-1 受体激动剂,可进一步降低 FPG 和 HbA_{1c},提高血糖达标率,改善胰岛 β 细胞功能和 IR,降低体重和 SBP,且不增加严重低血糖发生的风险^[63-65] (I 级)。在我国 T2DM 人群中开展的随机分组、对照性研究^[64]显示,利拉鲁肽联合二甲双胍与格列美脲联合二甲双胍降糖疗效相当,前者体重和血压显著降低,低血糖发生风险减少,但患者对二甲双胍联合利拉鲁肽治疗所导致的胃肠道反应的耐受性更差。

13. 二甲双胍联合胰岛素的疗效:二甲双胍可增强肝脏和肌肉组织的 IS,口服降糖药联合治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者启动胰岛素治疗后应保留二甲双胍。与胰岛素单药治疗相比,二甲双胍联合胰岛素可进一步降低 HbA_{1c},减少胰岛素用量、体重增加和低血糖风险;二者联合可能与心血管疾病和肿瘤风险下降相关^[11-14,66-67] (I 级)。HOME 研究^[13]显示,较单纯胰岛素治疗,二甲双胍联合胰岛素治疗显著提高降糖疗效,降低胰岛素用量(胰岛素日剂量平均减少 19.63 IU),且体重增加更少 (I 级)。对该研究次级终点的分析显示,二甲双胍治疗与大血管事件相对风险降低

40% 相关。MERIT 研究^[14]显示,与门冬胰岛素 30 单药治疗相比,二甲双胍联合门冬胰岛素 30 不仅有效控制血糖,且不增加低血糖,胰岛素所需剂量和患者体重增加更少 (I 级)。回顾性研究^[68]显示,一日多次胰岛素注射或胰岛素泵强化治疗的住院 T2DM 患者,联合二甲双胍治疗后可显著减少血糖波动和夜间低血糖发生风险。

14. 新诊断、初始 HbA_{1c} 高的 T2DM 患者经过短期胰岛素强化治疗后改成以二甲双胍为基础的口服降糖药治疗方案:一项中国研究^[49]发现,将短期胰岛素治疗后的 T2DM 患者随机分为甘精胰岛素治疗组和以二甲双胍为基础的口服降糖药治疗组,治疗 24 周后,两组降糖疗效相当,且以二甲双胍为起始的口服降糖药治疗方案简单易行,依从性好,较好地控制体重,成本-效益比更佳。一项为期 2 年的开放标签、平行分组、对照临床研究^[69]显示,经胰岛素治疗后的 T2DM 患者,随机分别接受二甲双胍单药治疗或每 3 个月进行为期 1~2 周的间断甘精胰岛素联合赖脯胰岛素强化治疗,使用二甲双胍单药治疗较间断胰岛素治疗能更好改善胰岛 β 细胞功能和 HbA_{1c} 水平 (II 级)。因此,接受短期胰岛素治疗的新诊断 T2DM 患者在高血糖症状得到改善后,可考虑改成以二甲双胍为基础的口服降糖药治疗方案。

15. 二甲双胍应尽早足量使用以维持更长的达标时间:在 500~2000 mg/d 剂量范围之间,二甲双胍疗效呈剂量依赖效应^[2],且相比其他降糖药物,二甲双胍具有更好的成本-效益比^[21]。ADOPT 研究^[70]显示,在新诊断 T2DM 患者中,二甲双胍 (2000 mg/d) 单药治疗可在 4 年内使受试者平均 HbA_{1c} 水平维持在 7% 以下 (I 级)。在一项长达 104 周的对照临床研究^[71]中,与西格列汀 (100 mg/d) 单药治疗相比,二甲双胍 (2000 mg/d) 单药治疗使受试者平均 HbA_{1c} 水平维持在 7% 以下的时间增加约 24 周 (I 级)。因此,在患者可耐受的情况下,单药最佳剂量 (2000 mg/d) 的二甲双胍治疗不但使血糖尽早达标,且得到更长时间的良好控制。

16. 二甲双胍用于胰岛素治疗的 T1DM 患者:T1DM 患者在胰岛素治疗基础上可加用二甲双胍,尤其适用于胰岛素剂量较大、体重增加明显

的患者;但 DKA、糖尿病高血糖高渗综合征、糖尿病乳酸酸中毒患者禁用二甲双胍。临床研究^[72]发现,在 T1DM 患者中联合使用二甲双胍不仅能减少胰岛素用量,还可进一步降低血脂水平,尤其是 LDL-C 水平。对于单用胰岛素治疗血糖控制不佳的 T1DM 患者,如联合二甲双胍,可降低胰岛素用量 10%,减少使用胰岛素所带来的体重增加^[73]。荟萃分析^[74]显示,二甲双胍能降低 T1DM 患者的日常胰岛素剂量、体重及血脂水平,且不增加低血糖及 DKA 的发生风险(I 级)。

17. 二甲双胍的减重效果:二甲双胍具有减轻体重的作用。中国新诊断 T2DM 患者经二甲双胍单药治疗 16 周,正常、超重、肥胖患者的体重分别下降 1.47 kg、2.81 kg、2.92 kg^[5];基线 BMI 越高、WC 越大的患者,使用二甲双胍治疗后体重下降越多^[5,75];但患者基线 BMI 水平对二甲双胍的疗效无影响^[5]。磺脲类、格列酮类和胰岛素等药物的使用可增加患者体重,联合二甲双胍可减轻上述药物对体重增加的影响^[13,76-77];HOME 研究^[13]显示,与单用胰岛素治疗相比,二甲双胍联合胰岛素治疗体重少增加 2.28~3.85 kg(I 级)。由于不同研究的入组人群及试验方法存在一定差异,其结果可能有所不同。

四、特殊人群用药

1. 二甲双胍在心力衰竭患者中的应用:二甲双胍禁用于急性和不稳定性心力衰竭的患者。二甲双胍本身不会导致心力衰竭,也不会对心力衰竭患者造成不良影响^[78]。二甲双胍的治疗还可能与糖尿病患者心力衰竭和死亡发生风险的减少有关,与伴心力衰竭糖尿病患者的存活率提高相关^[78-80]。2018 年 ADA 糖尿病指南^[22]指出,如果肾功能正常,二甲双胍可用于病情稳定的充血性心力衰竭患者。欧洲版和中文版二甲双胍说明书中已删除慢性心力衰竭的禁忌证。

2. 65 岁以上老年患者使用二甲双胍:对于肾功能正常的老年 T2DM 患者,二甲双胍仍是一线首选用药,并没有具体的年龄限制^[81-82]。老年患者合理应用二甲双胍可以达到良好的降糖效果,且较少的低血糖风险对老年患者也有一定益处^[83],但已出现肾功能减退的老年患者,需要定期监测肾功能(3~6 个月检查 1 次),并根据 eGFR 调整

二甲双胍的剂量,原则如下:eGFR 为 45~59 ml/(min·1.73 m²) 需调整剂量;eGFR<45 ml/(min·1.73 m²) 时禁用(具体调整方法详见本节肾功能不全患者的使用)。适合我国 CKD 患者的 eGFR 评估公式为:eGFR [ml/(min·1.73 m²)] = 175 × Scr^{-1.234} (mg/dl) × 年龄^{-0.179} (女性 × 0.79)^[84]。

3. 二甲双胍用于儿童和青少年糖尿病患者:无需以胰岛素作为起始治疗的 10 岁及以上 T2DM 患儿,诊断糖尿病后可予生活方式干预,不达标者以二甲双胍为起始治疗药物^[85]。二甲双胍可用于 10 岁及以上 T2DM 儿童或青少年,每日最高剂量不超过 2000 mg,不推荐用于 10 岁以下儿童。

4. GDM 患者使用二甲双胍:虽然国际多个学术组织推荐二甲双胍可用于 GDM 患者^[1,22-23,86],但我国尚无二甲双胍孕期应用的适应证。《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[1]建议,如孕期有特殊原因需要继续服用二甲双胍的患者,应在充分告知孕期使用二甲双胍利弊前提下,在胰岛素基础上加用二甲双胍。2018 年 ADA 指南^[22]建议,胰岛素是治疗 GDM 的首选药物。在胰岛素不能使用的情况下可以考虑使用二甲双胍,但由于其能够通过胎盘,对胎儿的发育和出生后的长期影响尚需评估。2018 年 ACOG 妊娠期糖尿病临床指南^[87]建议,胰岛素是 GDM 患者的一线治疗药物,二甲双胍是可以选择的二线药物,当孕妇拒绝胰岛素治疗,或产科大夫认为患者不能安全使用胰岛素治疗时,可选用二甲双胍。哺乳期妇女应慎用,必须使用时,应停止哺乳。

5. 二甲双胍在肝功能不全的 T2DM 患者中的使用:二甲双胍不经过肝脏代谢,无肝脏毒性。一项系统性评价^[88]结果显示,二甲双胍对肝病的治疗有益,特别是在有 IR 和炎症反应的情况下。荟萃分析^[89]显示,二甲双胍较噻唑烷二酮类药物可显著改善患者碱性磷酸酶水平。肝功能严重受损会明显限制乳酸的清除能力,建议血清转氨酶超过 3 倍正常上限或有严重肝功能不全的患者应避免使用二甲双胍。

6. 二甲双胍在肾功能不全的 T2DM 患者中的使用:二甲双胍本身不会对肾功能有影响,但临床存在仅根据蛋白尿就停用二甲双胍的使用误

区。建议根据患者 eGFR 的水平调整二甲双胍剂量: eGFR ≥ 60 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) 无需调整剂量, eGFR 为 45~59 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) 之间需调整剂量, eGFR < 45 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) 禁用^[90](V 级)。2018 年 ADA 指南^[22]对二甲双胍在肾功能不全患者的使用中认为,二甲双胍用于 eGFR > 45 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) 的患者无需调整剂量,患者 eGFR 为 30~45 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) 需评价风险与收益,禁用于 eGFR < 30 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) 的患者。二甲双胍中文版说明书指出,在没有其他可能增加乳酸酸中毒风险时,二甲双胍可用于中度肾功能不全患者 3a 级[CrCl 为 45~59 ml/min 或 eGFR 为 45~59 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2)],并需要调整剂量:通常起始剂量 500 mg 或 850 mg,1 次/d,最大剂量 1000 mg/d,分 2 次服用(V 级)。新近研究^[91]显示,1500 mg/d 二甲双胍对 CDK 3a 期安全,1000 mg/d 二甲双胍对 CKD 3b 期安全,500 mg/d 二甲双胍对 CKD 4 期安全。

7. 患者造影或全身麻醉术前停用二甲双胍及恢复服用时间: eGFR > 60 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2) 患者,在检查前或检查时必须停止服用二甲双胍,在检查完成至少 48 h 后且仅在再次检查肾功能无恶化的情况下才可以恢复服用。向血管内注射碘化造影剂可能导致肾功能衰竭,引起二甲双胍蓄积和增加乳酸酸中毒的风险。中度肾功能不全[eGFR 为 45~59 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2)]患者,在注射碘化造影剂及全身麻醉术前 48 h 必须停止服用二甲双胍,在检查完成至少 48 h 后且仅在再次检查肾功能无恶化的情况下才可以恢复服用。

五、安全性

1. 二甲双胍禁忌证:二甲双胍禁忌证包括(1)中度(3b 级)和严重肾衰竭或肾功能不全[CrCl < 45 ml/min 或 eGFR < 45 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2)];(2)可造成组织缺氧的疾病(尤其是急性或慢性疾病的恶化),如失代偿性心力衰竭、呼吸衰竭、近期发作的心肌梗死、休克;(3)严重感染和外伤、外科大手术、低血压等;(4)已知对盐酸二甲双胍过敏者;(5)急性或慢性代谢性酸中毒,包括有或无昏迷的 DKA(DKA 需用胰岛素治疗);(6)酗酒者;(7)接受血管内注射碘化造影剂者,可暂时停用本品;(8)维生素 B $_{12}$ 、叶酸缺乏未纠正者。

2. 二甲双胍常见不良反应:二甲双胍常见不良反应包括腹泻、恶心、呕吐、胃胀、乏力、消化不良、腹部不适及头痛,发生于治疗早期,多数患者可耐受。随着治疗时间的延长,上述不良反应可基本消失。小剂量开始,逐渐增加剂量或者改用二甲双胍缓释制剂是减少不良反应的有效方法。

3. 二甲双胍胃肠道反应与剂量的关系:二甲双胍引起的胃肠道反应发生多出现在治疗早期(绝大多数发生于前 10 周),多数患者随着治疗时间的延长,可逐渐耐受或症状消失。一项多中心、双盲、安慰剂对照研究^[32]显示,二甲双胍(1000 mg/d)起始治疗,其胃肠道反应发生率为 24%,已接受二甲双胍 1000 mg/d 治疗的患者将剂量增至 2500 mg/d 时,胃肠道反应发生率差异无统计学意义(I 级)。国内报道^[92-93]二甲双胍的胃肠道反应发生率为 15%,且与患者的体重、二甲双胍使用剂量无明显相关。如果二甲双胍增加剂量后发生严重胃肠道反应,可降至之前的较低剂量,耐受后再尝试增加剂量^[94]。二甲双胍缓释剂型可能具有更好的胃肠道耐受性,如患者不能耐受普通片,可试用缓释剂型^[47,95]。

4. 二甲双胍对维生素 B $_{12}$ 吸收的影响:已有研究^[96-99]显示,长期服用二甲双胍可引起维生素 B $_{12}$ 水平下降。国内荟萃分析^[100]显示,二甲双胍增加维生素 B $_{12}$ 缺乏症的风险(增加 1.09 倍)。其机制可能为(1)小肠蠕动的改变刺激肠道细菌过度生长,竞争性抑制维生素 B $_{12}$ 吸收;(2)维生素 B $_{12}$ 内因子水平的变化及钴胺素内吞受体的相互作用;(3)二甲双胍可以抑制回肠末端维生素 B $_{12}$ 内因子复合物钙依赖性吸收(该抑制作用可以通过补充钙剂逆转)^[101]。一项研究^[102]显示,虽然二甲双胍可导致血清维生素 B $_{12}$ 水平降低,但可改善细胞内维生素 B $_{12}$ 代谢。长期使用二甲双胍者可每年测定 1 次维生素 B $_{12}$ 水平,如缺乏应适当补充维生素 B $_{12}$ 。

5. 二甲双胍与肝肾损伤:二甲双胍通过胃肠道吸收进行血液循环,几乎不与血浆白蛋白结合,不经过肝脏代谢,不竞争肝脏 P450 酶,在体内也不降解,而是直接作用于肝脏和肌肉,减少肝糖异生,增加肌肉葡萄糖酵解。因此,二甲双胍无肝毒性,推荐剂量范围内用药的肝功能正常者,不会造

成肝损害。但肝功能受损者使用二甲双胍时应谨慎,因为肝功能受损会明显限制其对乳酸盐的清除能力。二甲双胍主要以原形经肾小管从尿中排出,清除迅速,12~24 h 约清除 90%。二甲双胍肾脏清除率约为肌酐清除率的 3.5 倍。因此,二甲双胍本身对肾脏没有损害^[103]。另有研究^[104]提示,二甲双胍可能具有肾脏保护作用。但在肾功能不全患者中,二甲双胍的肾脏清除率下降,清除半衰期延长,导致血浆二甲双胍浓度上升,乳酸性酸中毒风险增加,因此肾功能不全患者在使用二甲双胍时,需根据肾功能情况调整使用剂量或停用(具体调整方法详见第 4 节中“特殊人群用药”)。低氧血症患者应避免使用二甲双胍。

6. 二甲双胍与乳酸酸中毒:目前尚无确切证据支持二甲双胍使用与乳酸酸中毒有关,肝、肾功能正常患者长期应用并不增加乳酸酸中毒风险。COSMIC 研究^[20]结果显示,使用二甲双胍的乳酸酸中毒发生率与其他降糖治疗无明显差异(I 级)。研究^[105]表明,肾功能正常患者使用二甲双胍不增加乳酸酸中毒风险,且二甲双胍发生乳酸酸中毒的几率不高于其他口服降糖药。

7. 二甲双胍与认知功能:二甲双胍对认知功能的影响目前尚不明确。研究^[106]显示,二甲双胍可通过 AMPK 信号通路激活下游神经干细胞中的非典型蛋白激酶 C(aPKC)-CBP 通路,促进新神经元的生长,或对神经系统损伤有修复作用。回顾性队列研究^[107]提示,T2DM 患者发生的帕金森风险是非糖尿病患者的 2.2 倍,其中单独使用磺脲类药物治疗的患者风险增加了 57%,但磺脲类药物与二甲双胍联用者的风险未见增加。

8. 二甲双胍与非降糖药物的相互作用:(1)下述情况建议密切监测血糖并调整二甲双胍和/或相互作用的药物剂量:使用氨氯吡咪、地高辛、吗啡、普鲁卡因胺、奎尼丁、奎宁、雷尼替丁、氨苯喋啶、甲氧苄氨嘧啶和万古霉素等经肾小管排泄的阳离子药物,会影响肾功能或二甲双胍分布;(2)下述情况需密切监测血糖:同时服用噻嗪类药物或其他利尿剂、糖皮质激素、吩噻嗪、甲状腺制剂、雌激素、口服避孕药、苯妥英、烟碱酸、拟交感神经药、钙离子通道阻滞剂和异烟肼等可引起血糖升高的药物。而在这些药物停用后,要密切注意低

血糖的发生;合并服用氯磺丙脲的患者在换用二甲双胍的最初 2 周要密切监测血糖,氯磺丙脲在体内有较长滞留,易发生低血糖;(3)二甲双胍有增加华法林的抗凝血倾向;(4)树脂类药物(如苏合香、血竭、乳香等)与二甲双胍合用会减少其吸收。

六、对心血管系统的影响

1. 二甲双胍心血管保护作用:二甲双胍通过有效改善糖尿病和非糖尿病患者的 IR,降低基础和负荷后胰岛素水平,起直接或间接的心血管保护作用^[15]。UKPDS 研究^[15]显示,使用二甲双胍的肥胖 T2DM 患者的全因死亡风险相对下降 35%、心肌梗死风险下降 39%(I 级);UKPDS 10 年随访研究^[16]显示,使用二甲双胍治疗带来的大血管并发症及死亡风险的获益具有延续效应,且其降低死亡和心肌梗死的作用显著优于磺脲类和胰岛素(I 级)。REACH 研究^[80]结果显示,二甲双胍治疗 2 年,全因死亡相对风险下降 24%。HOME 研究结果^[13]提示,二甲双胍联合胰岛素比单用胰岛素可以减少大血管事件风险。意大利多中心队列研究^[108]将纳入的 T2DM 患者(平均 67 岁)按年龄及 eGFR 分层,结果提示,与其他降糖药物治疗相比,二甲双胍组心血管事件发生风险降低。SPREAD 研究^[109]结果显示,对于有冠心病病史的 T2DM 患者,与格列吡嗪组相比,二甲双胍组的主要终点事件发生风险降低 46%(I 级)。

2. 二甲双胍的心血管保护作用机制:二甲双胍可能通过减少心血管疾病的风险因素而达到心血管保护作用。心血管疾病的风险因素包括血脂异常、IR、肥胖、高血压、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)等。控制风险因素是减少心血管事件的重要措施。二甲双胍目前已被证实可降低血糖、改善 NAFLD 和 IR(尤其是肝脏和肌肉)、减轻体重、改善血脂(主要改善 TG、LDL-C 及 TC 水平,对 HDL-C 改变不明显)和抗凝等^[110]。此外,二甲双胍可直接改善血管内皮细胞功能,增加血流量^[111]。

七、其他作用

1. 二甲双胍改善血脂的作用:二甲双胍能够改善脂肪合成与代谢。多项研究^[112-114]显示,二甲双胍可显著降低 T2DM 患者血浆 TG、LDL-C 及

TC 水平,但对 HDL-C 改变不明显。

2. 二甲双胍改善 NAFLD 作用:中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组颁布《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》^[115]提出,除非存在明显的肝损害(例如血清转氨酶大于 3 倍正常值上限)、肝功能不全或失代偿期肝硬化等情况,NAFLD 患者可安全使用二甲双胍(V 级)。有 14 项临床研究评价了二甲双胍对 NAFLD 患者肝脏组织学、血清酶学和 IR 等指标的改善情况。所有研究均显示胰岛素抵抗指数明显改善,13 项研究显示血清酶学(谷丙转氨酶、谷草转氨酶)明显下降,5 项研究显示二甲双胍对肝脏炎症、脂肪变性和纤维化有显著改善作用^[116]。

3. 二甲双胍治疗 PCOS 作用:国内外应用二甲双胍治疗 PCOS 已有十余年历史。美国内分泌学会^[117]推荐,二甲双胍可作为 PCOS 合并 T2DM/IGT 患者,生活方式干预(一线治疗)失败或月经不规则且无法应用避孕药(二线治疗)的情况下的一种治疗药物。AACE/ACE PCOS 临床诊治指南^[118]中推荐二甲双胍可作为青少年女性 PCOS 单药或联合避孕药和抗雄激素药治疗的一线用药。在偏瘦的青少年女性中,最低日剂量控

制在 850 mg 可有效改善 PCOS 症状;在超重和肥胖的青少年女性中,二甲双胍日治疗剂量常需要增至 1500~2500 mg(V 级)。二甲双胍还可减轻绝经前 PCOS 妇女的代谢综合征相关症状^[119]。循证医学证据^[120]表明,二甲双胍可降低血浆胰岛素水平,增加 IS,降低雄激素水平,提高雌二醇水平,改善 PCOS 患者的多毛症,使月经规律、诱导排卵。同时,二甲双胍用于 PCOS 患者除改善 IR 和高血糖症等代谢状况,还可以改善 PCOS 患者的排卵、受孕及生产存活率^[121]。PCOS 患者可从 500 mg/d 开始,每周加量 500 mg,直至 2000 mg/d(分 2 次餐时或餐后服用),维持数月,直至排卵,恢复月经,待发现怀孕时停药。国外也有用到 2500 mg/d,安全性依然良好^[122]。目前我国药监部门未批准二甲双胍用于治疗 PCOS。

4. 二甲双胍的抗肿瘤作用:糖尿病可能是多种肿瘤,如乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌等的风险因素^[123]。多项研究^[124-127]显示,二甲双胍可激活 AMPK 通路,而 AMPK 通路的激活除影响代谢外,还可抑制肿瘤的发生发展。多项荟萃分析^[128-132]结果显示,二甲双胍治疗与肺癌、前列腺癌、直肠癌、乳腺癌等癌症风险降低相关。

附表 1 循证医学证据的分级

证据等级	证据来源
I 级	按照特定病种的特定疗法收集所有质量可靠的 RCT 及对其所做的系统性评价或 Meta 分析
II 级	单个样本量足够的 RCT 研究
III 级	设有对照组但未用随机方法分组的研究
IV 级	无对照的系列病例观察
V 级	专家意见、个案报道和临床总结

附表 2 缩略语

AACE/ACE	美国临床内分泌医师协会/美国内分泌学院	HOMA	稳态模型分析
ACOG	美国妇产科医师学会	HOMA-β	胰岛 β 细胞功能指数
ADA	美国糖尿病学会	IDF	国际糖尿病联盟
AMPK	腺苷酸活化蛋白激酶	IDPP	印度糖尿病预防计划
BMI	体质指数	IGT	糖耐量减低
CKD	慢性肾脏病	IR	胰岛素抵抗
D-CLIP	糖尿病社区生活方式改善计划	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
DPP	美国糖尿病预防计划	MHRA	英国药品和保健品监管署
DPP-4	二肽基肽酶 4	NAFLD	非酒精性脂肪性肝病
DPPOS	糖尿病预防项目转归研究	PCOS	多囊卵巢综合征
eGFR	估算肾小球滤过率	PPG	餐后血糖
FPG	空腹血糖	RCT	随机对照试验
GDM	妊娠期糖尿病	SGLT-2	钠-葡萄糖协同转运蛋白 2
GLP-1	胰升糖素样肽 1	TG	甘油三酯
HbA _{1c}	糖化血红蛋白	T2DM	2 型糖尿病
HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	UKPDS	英国前瞻性糖尿病研究

作者单位: 100853 中国人民解放军总医院内分泌科(毋义明), 老年内分泌科(李春霖); 北京大学人民医院内分泌科(纪立农); 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科(宁光、王卫庆), 药剂科(杨婉花); 北京阜外心血管病医院内分泌科(李光伟); 中国医科大学第一附属医院内分泌科(单忠艳); 中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科(李焱); 东南大学中大医院内分泌科(孙子林); 中山大学附属第一医院内分泌科(李延兵); 山东省立医院内分泌科(赵家军); 南京鼓楼医院内分泌科(朱大龙); 北京大学第三医院内分泌科(洪天配), 药剂科(赵荣生、翟所迪); 四川大学华西医院内分泌代谢科(童南伟); 中南大学湘雅二医院代谢内分泌科(周智广); 海军军医大学附属长海医院内分泌科(邹大进); 江苏省中西医结合医院内分泌科(刘超); 深圳大学总医院内分泌科(李强); 北京医院内分泌科(郭立新), 药剂科(纪立伟); 上海交通大学附属第一人民医院内分泌科(彭永德); 华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌内科(陈璐璐); 北京协和医院内分泌科(肖新华); 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科(余学锋); 安徽医科大学第一附属医院内分泌科(王佑民); 空军军医大学西京医院内分泌科(姬秋和); 重庆医科大学附属第一医院内分泌科(李启富); 火箭军总医院内分泌科(李全民); 贵州医科大学附属医院内分泌科(时立新); 上海华山医院内分泌科(李益明); 上海长征医院内分泌科(石勇铨); 北京天坛医院药剂科(赵志刚); 战略支援部队特色医学中心药剂科(吴久鸿)

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版). 中华糖尿病杂志, 2018, 10: 4-66.
- [2] Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med, 1997, 103: 491-497.
- [3] DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med, 1995, 333: 541-549.
- [4] Ji L, Han P, Wang X, et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig, 2016, 7: 727-736.
- [5] Ji L, Li H, Guo X, et al. Impact of baseline BMI on glycemic control and weight change with metformin monotherapy in Chinese type 2 diabetes patients: phase IV open-label trial. PLoS One, 2013, 8: e57222.
- [6] Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, et al. Proportion of patients at HbA_{1c} target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78945 patients. Diabetes Obes Metab, 2012, 14: 228-233.
- [7] Ji L, Liu J, Yang J, et al. Comparative effectiveness of metformin monotherapy in extended release and immediate release formulations for the treatment of type 2 diabetes in treatment-naïve Chinese patients: Analysis of results from the CONSENT trial. Diabetes Obes Metab, 2018, 20: 1006-1013.
- [8] McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open Med, 2011, 5: e35-e48.
- [9] Berkowitz SA, Krumme AA, Avorn J, et al. Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-centered comparative effectiveness study. JAMA Intern Med, 2014, 174: 1955-1962.
- [10] Ji LN, Lu JM, Weng JP, et al. China type 2 diabetes treatment status survey of treatment pattern of oral drugs users. J Diabetes, 2015, 7: 166-173.
- [11] Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ, 2012, 344: e1771.
- [12] Strowig SM, Aviles-Santa ML, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. Diabetes Care, 2002, 25: 1691-1698.
- [13] Kooy A, de Jager J, Leher P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med, 2009, 169: 616-625.
- [14] Guo L, Chen L, Chang B, et al. A randomized, open-label, multicentre, parallel-controlled study comparing the efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 plus metformin with biphasic insulin aspart 30 monotherapy for type 2 diabetes patients inadequately controlled with oral antidiabetic drugs: The Merit study. Diabetes Obes Metab, 2018, 20: 2740-2747.
- [15] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet, 1998, 352: 854-865.
- [16] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008, 359: 1577-1589.
- [17] Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, et al. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev, 2017, 40: 31-44.
- [18] Wright AD, Cull CA, Macleod KM, et al. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. J Diabetes Complications, 2006, 20: 395-401.
- [19] Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, et al. Metformin in pa-

- tients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med*, 2002, 13: 428.
- [20] Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, et al. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC approach study. *Diabetes Care*, 2005, 28: 539-543.
- [21] Klarenbach S, Cameron C, Singh S, et al. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Can Med Assoc J*, 2011, 183: E1213-E1220.
- [22] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care*, 2018, 41: S1-S159.
- [23] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary. *Endocr Prct*, 2018, 24: 91-120.
- [24] Ito H, Ishida H, Takeuchi Y, et al. Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7: 83.
- [25] Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, et al. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2006, 23: 128-133.
- [26] Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, et al. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2361-2364.
- [27] International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. <http://www.idf.org/guideline-type-2-diabetes>, 2012.
- [28] Li CL, Pan CY, Lu JM, et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med*, 1999, 16: 477-481.
- [29] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, 346: 393-403.
- [30] Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes study. *Lancet*, 2009, 374: 1677-1686.
- [31] Diabetes prevention program research group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care*, 2012, 35: 723-730.
- [32] Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care*, 2012, 35: 731-737.
- [33] Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. Shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*, 2006, 49: 289-297.
- [34] Weber MB, Ranjani H, Staimez LR, et al. The stepwise approach to diabetes prevention: Results From the D-CLIP Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 2016, 39: 1760-1767.
- [35] Foretz M, Hebrard S, Leclerc J, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest*, 2010, 120: 2355-2369.
- [36] Sarabia V, Lam L, Burdett E, et al. Glucose transport in human skeletal muscle cells in culture. Stimulation by insulin and metformin. *J Clin Invest*, 1992, 90: 1386-1395.
- [37] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 2001, 108: 1167-1174.
- [38] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*, 2015, 528: 262-266.
- [39] Hur KY, Lee MS. Gutmicrobiota and metabolic disorders. *Diabetes Metab J*, 2015, 39: 198-203.
- [40] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 2001, 108: 1167-1174.
- [41] Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122: 253-270.
- [42] Foretz M, Guigas B, Bertrand L, et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*, 2014, 20: 953-966.
- [43] Kimberly AC, Valentine RJ, Ruderman NB, et al. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 24: 7: 241-253.
- [44] Metformin: a practical guide to optimising outcomes Round-table discussion held in Edinburgh, December 2007. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 2008, 8: 153-155.
- [45] Timmins P, Donahue S, Meeker J, et al. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44: 721-729.
- [46] Schwartz S, Fonseca V, Berner B, et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29: 759-764.
- [47] Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20: 565-572.
- [48] Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained-release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11: 338-342.
- [49] Cheng Q, Yang S, Zhao C, et al. Efficacy of metformin-based oral antidiabetic drugs is not inferior to insulin glargine in newly diagnosed type 2 diabetic patients with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *J Diabetes*, 2015, 7: 182-191.
- [50] Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Di-*

- abetes Endocrinol, 2014, 2: 46-55.
- [51] Blonde L, Rosenstock J, Mooradian AD, et al. Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy. *Diabetes Obes Metab*, 2002, 4: 368-375.
 - [52] Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulphonylurea. *Clin Ther*, 2003, 25: 890-903.
 - [53] 杨兆军, 杨文英, 吕肖峰, 等. 二甲双胍与格列喹酮或阿卡波糖联合治疗 2 型糖尿病的临床疗效和安全性比较: 多中心、随机、开放、平行组对照研究. *中华糖尿病杂志*, 2009, 1: 170-173.
 - [54] Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*, 2000, 283: 1695-1702.
 - [55] Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J, et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther*, 2005, 27: 1548-1561.
 - [56] Wang W, Bu R, Su Q, et al. Randomized study of repaglinide alone and in combination with metformin in Chinese subjects with type 2 diabetes naive to oral antidiabetes therapy. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12: 2791-2799.
 - [57] Cho YM, Koo BK, Son HY, et al. Effect of the combination of mitiglinide and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest*, 2010, 1: 143-148.
 - [58] Phillips P, Karrasch J, Scott R, et al. Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. *Diabetes Care*, 2003, 26: 269-273.
 - [59] Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2010, 27: 1409-1419.
 - [60] Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*, 2013, 56: 2582-2592.
 - [61] Yang W, Han P, Min KW, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: A randomized controlled trial. *J Diabetes*, 2016, 8: 796-808.
 - [62] Yang T, Lu M, Ma L, et al. Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71: 1325-1332.
 - [63] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15: 204-212.
 - [64] Yang W, Chen L, Ji Q, et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 81-88.
 - [65] Derosa G, Cicero AF, Franzetti IG, et al. Effects of exenatide and metformin in combination on some adipocytokine levels: a comparison with metformin monotherapy. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91: 724-732.
 - [66] Liao L, Yang M, Qiu LL, et al. Appropriate insulin initiation dosage for insulin-naive type 2 diabetes outpatients receiving insulin monotherapy or in combination with metformin and/or pioglitazone. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123: 3684-3688.
 - [67] Giugliano D, Quattraro A, Consoli G, et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993, 44: 107-112.
 - [68] Zhang Y, Zhao Z, Wang S, et al. Intensive insulin therapy combined with metformin is associated with reduction in both glucose variability and nocturnal hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33.
 - [69] Retnakaran R, Choi H, Ye C, et al. Two-year trial of intermittent insulin therapy vs metformin for the preservation of β -cell function after initial short-term intensive insulin induction in early type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 1399-1407.
 - [70] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2427-2443.
 - [71] Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12: 442-451.
 - [72] Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, et al. Effect of adjunct metformin treatment on levels of plasma lipids in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11: 966-977.
 - [73] Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, et al. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *PLoS One*, 2008, 3: e3363.
 - [74] Liu C, Wu D, Zheng X, et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17: 142-148.
 - [75] The magnitude of weight loss induced by metformin is independently associated with BMI at baseline in newly diagnosed type 2 diabetes: Post-hoc analysis from data of a phase IV open-labeled trial. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26: 671-677.
 - [76] Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1999, 130: 389-396.
 - [77] Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, et al. Long-term ef-

- ficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2005, 48: 1093-1104.
- [78] Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34, 000 patients. *Circ Heart Fail*, 2013, 6: 395-402.
- [79] Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*, 2010, 170: 1892-1899.
- [80] Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, et al. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. *Int J Cardiol*, 2011, 166: 404-412.
- [81] International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. <http://www.idf.org/guidelines-older-people-type-2-diabetes>, 2013.
- [82] 中国老年学会老年医学分会老年内分泌代谢专业委员会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 中国老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组. 老年糖尿病诊疗措施专家共识(2018 年版). *中华内科杂志*, 2018, 57: 626-640.
- [83] 田慧, 李春霖, 杨光, 等. 二甲双胍在老年 2 型糖尿病患者应用的安全性评估. *中华内科杂志*, 2008, 47: 914-918.
- [84] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22: 589-595.
- [85] Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatrics*, 2013, 131: 364-382.
- [86] 杨慧霞. 妊娠合并糖尿病临床实践指南. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [87] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*, 2018, 131: e49-e64.
- [88] Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease s. *World J Hepatol*, 2015, 7: 1652-1659.
- [89] Xu C, Zhao J, Zhou X, et al. Thiazolidinediones versus metformin on improving abnormal liver enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2018, 13: 12389-12399.
- [90] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药用药原则中国专家共识(2015 年更新版). *中国糖尿病杂志*, 2016, 32: 455-460.
- [91] Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, et al. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*, 2018, 41: 547-553.
- [92] 高洪伟, 洪天配, 杨文英, 等. 二甲双胍缓释片的降糖效能及其对胰岛功能和胰岛素抵抗的影响. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15: 711-713.
- [93] Guo L, Guo X, Li Y, et al. Effects of body mass index or dosage on gastrointestinal disorders associated with extended-release metformin in type 2 diabetes: Sub-analysis of a phase IV open-label trial in Chinese patients. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10: 137-142.
- [94] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European association for the study of diabetes. *Diabetologia*, 2006, 49: 1711-1721.
- [95] Kim CH, Han KA, Oh HJ, et al. Safety, tolerability, and efficacy of metformin extended-release oral antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes: an observational trial in Asia. *J Diabetes*, 2012, 4: 395-406.
- [96] Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, et al. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med*, 2009, 22: 528-534.
- [97] Hermann LS, Nilsson BO, Wettre S, et al. Vitamin status of patients treated with metformin: a cross-sectional cohort study. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 2004, 4: 401.
- [98] de Jager J, Kooy A, Le hert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *Br Med J*, 2010, 340: e2181.
- [99] Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, et al. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B₁₂ levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*, 2012, 18: 179-184.
- [100] Yang W, Cai XL, Wu H, et al. Associations between metformin use and vitamin B₁₂ level, anemia and neuropathy in patients with diabetes: A meta analysis. *J Diabetes*, 2019.
- [101] 李萌, 纪立农. 二甲双胍在 2 型糖尿病患者中的安全性. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22: 289-292.
- [102] Obeid R, Jung J, Falk J, et al. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie*, 2013, 95: 1056-1061.
- [103] Lupi R, Del Guerra S, Tellini C, et al. The biguanide compound metformin prevents desensitization of human pancreatic islets induced by high glucose. *Eur J Pharmacol*, 1999, 364: 205-209.
- [104] Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, et al. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10: 88-103.
- [105] Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 14: CD002967.
- [106] Jing W, Denis G, Loren M, et al. Metformin activates an atypical PKC-cbp pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. *Cell Stem Cell*, 2012, 11: 23-35.
- [107] Wahlqvist ML, Lee MS, Hsu CC, et al. Metformin-inclusive sulfonylurea therapy reduces the risk of Parkinson's disease occurring with type 2 diabetes in a Taiwanese population cohort. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18: 753-758.
- [108] Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Car-

- diovascular Events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61: 1253-1261.
- [109] Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, 2013, 36: 304-1311.
- [110] De Jager J, Kooy A, Leher P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med*, 2005, 257: 100-109.
- [111] Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 1344-1350.
- [112] Ma J, Liu LY, Wu PH, et al. Comparison of metformin and repaglinide monotherapy in the treatment of new onset type 2 diabetes mellitus in China. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 294017.
- [113] Wang H, Ni Y, Yang S, et al. The effects of gliclazide, metformin, and acarbose on body composition in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2013, 75: 88-92.
- [114] Sin HY, Kim JY, Jung KH. Total cholesterol, high density lipoprotein and triglyceride for cardiovascular disease in elderly patients treated with metformin. *Arch Pharm Res*, 2011, 34: 99-107.
- [115] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版). 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4: 4-10.
- [116] Fruci B, Giuliano S, Mazza A, et al. Nonalcoholic fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 22933-22966.
- [117] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 4565-4592.
- [118] Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease clinical review: guide of the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. *Endocr Pract*, 2015, 21: 1291-1300.
- [119] Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease clinical review: guide of the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome -PART 2. *Endocr Pract*, 2015, 21: 1415-1426.
- [120] Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD003053.
- [121] Di Pietro M, Parborell F, Irusta G, et al. Metformin regulates ovarian angiogenesis and follicular development in a female polycystic ovary syndrome rat model. *Endocrinology*, 2015, 156: 1453-1463.
- [122] Aghahosseini M, Aleyaseen A, Safdarian L, et al. Metformin 2,500 mg/day in the treatment of obese women with polycystic ovary syndrome and its effect on weight, hormones, and lipid profile. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 282: 691-694.
- [123] Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: Taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*, 2010, 46: 2369-2380.
- [124] Musi N, Hirshman MF, Nygren J, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51: 2074-2081.
- [125] Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem*, 2002, 277: 25226-25232.
- [126] Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, et al. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. *Diabetes*, 2002, 51: 2420-2425.
- [127] Luo Z, Saha AK, Xiang X, et al. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26: 69-76.
- [128] Sonnenblick A, Agbor-Tarh D, Bradbury I, et al. Impact of diabetes, insulin, and metformin use on the outcome of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer: Analysis from the alto phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 1421-1429.
- [129] Zhang ZJ, Bi Y, Li S, et al. Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2014, 180: 11-14.
- [130] Zhu N, Zhang Y, Gong YI, et al. Metformin and lung cancer risk of patients with type 2 diabetes mellitus: A meta analysis. *Biomed Rep*, 2015, 3: 235-241.
- [131] Deng D, Yang Y, Tang X, et al. Association between metformin therapy and incidence, recurrence and mortality of prostate cancer: evidence from a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31: 595-602.
- [132] Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9: e91818.

(收稿日期:2019-01-09)

(本文编辑:钱钰)