

• 指南与共识 •

二甲双胍临床应用专家共识

Chinese experts consensus statement on metformin in the clinical practice

【关键词】 二甲双胍; 共识; 糖尿病

【Key words】 Metformin; Consensus; Diabetes mellitus

doi:10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2014. 08. 001

二甲双胍自 1957 年问世,应用于临床已有 50 多年的历史,是当前全球应用最广泛的口服降糖药之一。近年来有多种新型降糖药物上市,但二甲双胍仍是在全球使用量迅速增加的经典口服降糖药物。二甲双胍具有良好的单药/联合治疗的疗效和安全性证据,以及良好的卫生经济学效益证据。无论对于血糖控制,还是糖尿病心血管并发症的预防,其都有明确的临床证据。因此,该药已成为全球控制糖尿病的核心药物。

二甲双胍在我国已经有近 20 年的使用经验。1995 年, FDA 正式批准二甲双胍用于治疗 T2DM,2004 年欧盟正式批准二甲双胍用于治疗 10 岁以上的儿童 T2DM。国内外主要糖尿病指南均建议:无论患者超重与否,除非有肾损害的证据或风险,否则均应从开始就使用二甲双胍治疗,且联合治疗的方案中都应包括二甲双胍。这体现了二甲双胍在糖尿病治疗中的“基石”地位。然而,在临床工作中,仍有部分医生和患者对二甲双胍的使用(有效性、剂量、用法、安全性、疗效与体重的关系等)存在误区,如因担心胃肠道反应未能发挥二甲双胍的剂量优势;因担心其损害肝肾功能和引起乳酸酸中毒等,使一些原本可从二甲双胍治疗中获益的患者错失治疗良机。为此,我们组织内分泌临床专家、药学专家共同制定《二甲双胍临床应用专家共识》,以指导临床医生和患者正确认识并合理使用二甲双胍。

循证医学证据分级、常见缩略语及主要推荐意见见表 1~3。

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 及其所做的系统性评价或 Meta 分析
II 级	单个的样本量足够的 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

证据等级标注于正文相应证据后的括号中

表 2 常见缩略语

中文	英文缩略语
国际糖尿病联盟	IDF
美国糖尿病学会	ADA
美国临床内分泌医师学会	AACE
欧洲糖尿病研究学会	EASD
英国国家健康与临床优化研究所	NICE
中华医学会糖尿病学分会	CDS
美国糖尿病预防计划	DPP
印度糖尿病预防计划	IDPP
英国前瞻性糖尿病研究	UKPDS
多囊卵巢综合征	PCOS
非酒精性脂肪性肝病	NAFLD
妊娠期糖尿病	GDM
FPG 调节受损	IFG
糖耐量异常	IGT
糖化血红蛋白	HbA _{1c}
二肽基肽酶 IV	DPP-4
胰升血糖素样肽-1	GLP-1
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C
甘油三酯	TG
体重指数	BMI
肾小球滤过率	GFR

作者:

母义明、纪立农、宁光、李光伟、单忠艳、李焱、孙子林、李延兵、赵家军、王卫庆、朱大龙、洪天配、童南伟、周智广、邹大进、刘超、李强、郭立新、彭永德、陈璐璐、肖新华、余学锋、王佑民、姬秋和、李启富、李春霖、时立新、李益明、石勇铨、赵志刚、杨婉花、纪立伟、赵荣生、吴久鸿

通信作者:

母义明 中国人民解放军总医院内分泌科, E-mail: muyiming@301hospital. com. cn

纪立农 北京大学人民医院内分泌科, E-mail: jiln@bjmu. edu. cn

作者单位:

母义明 中国人民解放军总医院内分泌科;纪立农 北京大学人民医院内分泌科;宁光 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科;李光伟 北京阜外心血管病医院内分泌科;单忠艳 中国医科大学第一附属医院内分泌科;李焱 中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科;孙子林 东南大学中大医院内分泌科;李延兵 中山大学附属第一医院内分泌科;赵家军 山东省立医院内分泌科;王卫庆 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科;朱大龙 南京鼓楼医院内分泌科;洪天配 北京大学第三医院内分泌科;童南伟 四川大学华西医院内分泌代谢科;周智广 中南大学湘雅二医院内分泌科;邹大进 第二军医大学附属长海医院内分泌科;刘超 江苏省中西医结合医院内分泌科;李强 哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科;郭立新 卫生部北京医院内分泌科;彭永德 上海交通大学附属第一人民医院内分泌科;陈璐璐 华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科;肖新华 北京协和医院内分泌科;余学锋 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科;王佑民 安徽医科大学第一附属医院内分泌科;姬秋和 第四军医大学西京医院内分泌科;李启富 重庆医科大学附属第一医院内分泌科;李春霖 中国人民解放军总医院老年内分泌科;时立新 贵阳医学院附属医院内分泌科;李益明 上海华山医院内分泌科;石勇铨 第二军医大学附属长征医院内分泌科;赵志刚 北京天坛医院药剂科;杨婉花 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科;纪立伟 卫生部北京医院药剂科;赵荣生 北京大学第三医院药剂科;吴久鸿 中国人民解放军第 306 医院药剂科

一、临床地位与使用时机

1. 治疗 T2DM 的一线首选用药: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、PPG,可使 HbA_{1c} 下降 1%~2%^[1-3],可使中国新诊断 T2DM 患者的 HbA_{1c} 降低 1.8%(可能含安慰剂效应),且不受体重影响^[4]。在相似的基线 HbA_{1c} 条件下,最佳有效剂量(2000 mg/d)的降糖疗效显著强于其他口服降糖药^[5]。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^[6](I 级)。联合胰岛素可降低血糖、改善血脂,同时减轻胰岛素引起的体重增加,减少胰岛素

用量^[7]。该药具有心血管保护作用^[8],是目前唯一被糖尿病指南推荐为有明确心血管获益证据的降糖药物^[9]。二甲双胍的长期治疗与新诊断的 T2DM 患者及已经发生了心血管疾病的 T2DM 患者的心血管疾病发生风险下降相关^[10](I 级)。二甲双胍具有良好的安全性和耐受性,低血糖的发生率低,胃肠道反应多为一过性,不导致肾脏损害,长期使用不增加高乳酸血症和乳酸酸中毒的风险^[11-13]。与其他降糖药物相比,具有更好的成本效益比^[14](I 级)。如无禁忌证,二甲双胍是 T2DM 药物治疗的首选药物,且应一直保留在糖尿病治疗方案中。

表 3 主要推荐意见

项目	推荐内容	推荐级别
临床地位与使用时机		
	若无禁忌证和不耐受,二甲双胍是治疗 T2DM 的首选药物,且应一直保留在糖尿病治疗方案中	A
	二甲双胍不仅是超重或肥胖 T2DM 患者的首选用药,也同样适用于非超重/肥胖的 T2DM 人群,且疗效和不良反应与患者的 BMI 无关	A
	二甲双胍能有效降低糖尿病前期人群发生 T2DM 的风险,但在我国预防糖尿病尚不是二甲双胍的适应证	C
作用机制		
	二甲双胍主要通过减少肝脏葡萄糖输出和改善 IR 而降低血糖	
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;疗效呈现剂量依赖效应,在患者可以耐受的情况下,建议逐渐加量至最佳有效剂量(2000 mg/d)以使患者血糖达标并得到长期良好控制	A
	二甲双胍具有可靠的降糖疗效,可使 HbA _{1c} 下降 1%~2%(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,单用二甲双胍血糖控制不佳的患者,加用其他降糖药后可进一步获得明显的血糖改善	A
	二甲双胍与胰岛素联合应用可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	B
	二甲双胍可与胰岛素联合应用治疗 T1DM	A
特殊人群用药		
	二甲双胍可用于 10 岁及以上儿童,65 岁以上老年糖尿病患者不推荐使用最大剂量	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
	通过估算肾小球滤过率(eGFR)水平调整用药:eGFR≥60 ml/(min·1.73 m ²)可安全使用;eGFR 45~60 ml/(min·1.73 m ²)谨慎使用;eGFR<45 ml/(min·1.73 m ²)停用	B
	肾功能正常的患者,造影前不必停用二甲双胍,但使用对比剂后应在医生的指导下停用 48~72 h,复查肾功能正常后可继续用药;肾功能异常的患者,使用对比剂及全身麻醉术前 48 h 应暂时停用,之后还需停药 48~72 h,复查肾功能正常后可继续用药	A
安全性		
	二甲双胍的主要不良反应是胃肠道反应,多出现在治疗的早期(绝大多数发生于前 10 周)。随着治疗时间的延长,患者可逐渐耐受或症状消失。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,可减少胃肠道反应	A
	二甲双胍无肝肾毒性	
	目前尚无确切的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,长期应用不增加乳酸酸中毒风险	B
心血管益处		
	二甲双胍具有明确的心血管保护作用。二甲双胍的治疗可减少新诊断 T2DM 患者及已经发生了心血管疾病的 T2DM 患者心血管疾病发生的风险	A
降糖外益处		
	二甲双胍能改善脂肪合成与代谢,改善血脂谱(主要是改善 TG、TC 及 LDL-C 水平,对 HDL-C 改变不明显)	C
	二甲双胍对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的肝脏血清酶谱及代谢异常均有显著改善,但组织学改变不明显	C
	二甲双胍没有治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的适应证,但可提高 PCOS 患者的雌二醇水平,改善多毛症,使月经规律,诱导排卵。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)情况下的一种治疗药物	C
	二甲双胍的使用可能与 T2DM 患者发生肿瘤的风险下降相关	C

推荐级别:A:强力推荐,证据肯定,能改善健康结局,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

2. 超重或肥胖 T2DM 患者的首选用药:回顾性和前瞻性的临床研究^[15-17]结果均显示,二甲双胍在正常体重、超重、

肥胖的 T2DM 患者中的疗效相当,因此,体重不是使用二甲双胍治疗与否的决定因素(I 级)。无论对于超重患者还是体

重正常的患者,国内外主要糖尿病指南均推荐二甲双胍为治疗 T2DM 的首选用药^[3,9,18-19]。

3. 对于糖尿病的预防作用:二甲双胍是第一个被证明能预防糖尿病或延缓糖尿病发生的药物。二甲双胍能有效地降低糖尿病前期人群发生 T2DM 的风险,且具有良好的耐受性和长期的有效性^[20]。但在我国预防糖尿病尚不是二甲双胍的适应证。DPP 研究^[21]显示,二甲双胍干预治疗 3 年可使糖尿病的发生率降低 31%,且在中年腹型肥胖的患者中干预效果最佳(I 级)。IDPP 研究^[22]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发生糖尿病的危险(II 级)。2012 年 IDF 全球 T2DM 指南^[19]推荐,预防糖尿病最好选择生活方式干预,对于 IFG、年龄 < 60 岁的肥胖人群,可给予二甲双胍干预^[19]。DPP 研究^[23]随访显示,生活方式干预组和二甲双胍治疗组与安慰剂组相比,10 年内糖尿病的发生率分别降低了 34% 和 18%(I 级)。

二、作用机制

1. 二甲双胍的降糖作用机制:二甲双胍治疗糖尿病的作用机制包括(1)通过直接抑制肝脏的糖异生降低 FPG^[24];(2)通过提高外周组织(肌肉、脂肪)对葡萄糖的摄取和利用,降低 PPG^[25];(3)减少小肠内葡萄糖吸收;(4)通过抑制线粒体复合物 I 和线粒体氧化磷酸化,减少 ATP 合成,激活 AMPK,促进脂肪酸进入线粒体进行脂肪酸 β 氧化,减少脂肪合成,从而减轻 IR^[26];(5)改善 IS,提高胰岛 β 细胞对血糖的应答^[27-28];(6)升高 GLP-1 水平^[29]。

2. 二甲双胍是一种胰岛素增敏剂:《Joslin 糖尿病学》将二甲双胍归为增敏剂一类^[30]。IR 是 T2DM 的主要病理生理特征之一。机体在 IR 的代偿反应是分泌更多的胰岛素,以维持正常的糖代谢。胰岛素增敏剂通过改善 IR,增加胰岛素刺激的葡萄糖利用,减少脂肪酸氧化代谢,抑制肝糖输出。二甲双胍通过抑制肝糖原分解,降低肝糖异生,增强胰岛素与外周组织胰岛素受体的亲和力,促进葡萄糖的摄取和利用,改善组织对胰岛素的敏感性。

三、剂量与临床疗效

1. 最小、最大及最佳使用剂量:二甲双胍的降糖效果与剂量(500~2000 mg/d)呈正相关。500 mg/d 二甲双胍可降低 HbA_{1c} 0.6%(减去安慰剂效应后,以下同),2000 mg/d 可降低 HbA_{1c} 2%,且胃肠道反应与 1000 或 1500 mg/d 差异无统计学意义^[1](I 级)。UKPDS 研究^[8]中二甲双胍强化治疗剂量中位数达到 2550 mg/d,缓释剂型推荐最大用量为 2000 mg/d^[31],普通片推荐成人最大剂量为 2550 mg/d^[32]。二甲双胍起效的最小推荐剂量 500 mg/d,成人最大推荐剂量 2550 mg/d,最佳有效剂量 2000 mg/d。

2. 剂量调整原则: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 mg/d 或 < 1000 mg/d,1~2 周后加量至 1000 mg/d,继续 1~2 周加量 1 次。最佳剂量为 2000 mg/d(1000 mg,2 次/d 或 2000 mg/d,3 次/d)。二甲双胍可在进餐时或餐后立即服用,缓释剂型 1 次/d,晚餐时或餐后立即服用。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,2 周后可增加至 1000 mg,2 次/d。可根据

患者状况个体化治疗,每日总剂量 1500~2550 mg,分 2~3 次服用。老年人及肝肾功能不全的患者需要调整剂量,具体调整方法详见“四”中,二甲双胍在特殊人群的使用。

3. 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 mg/片或 250 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. 不同剂型的疗效区别:(1)各种剂型的主要区别在于给药后制剂中药物的溶出释放行为不同。普通片剂在胃内崩解释放;肠溶片在从胃排空到肠道后崩解释放;缓释片和缓释胶囊在胃肠道内缓慢地溶出、释放;肠溶胶囊在肠道内溶出、释放;(2)普通片剂在胃内的溶出速度较快,肠溶片和肠溶胶囊次之,缓释片再次之。因每种制剂给药后血药浓度峰值、达峰时间、表观半衰期等参数存在一定的差异,所以多剂量给药后的达稳时间也不一致;(3)缓释片/胶囊和肠溶片/胶囊相对于普通片剂而言,可减少给药后的胃肠道反应,提高患者的用药依从性^[33];(4)合格的药物制剂,在相同的给药剂量下,各种剂型间应具有生物等效性;(5)不同剂型的临床疗效是否一致,尚需更多的大样本临床研究证实。

5. 单药治疗的降糖疗效:一项双盲、安慰剂对照、剂量效应研究^[1]显示,在减去安慰剂效应后,不同剂量的二甲双胍单药治疗可使 FPG 降低 1.05~4.33 mmol/L, HbA_{1c} 下降 0.9%~2.0%。另有研究^[34]显示,二甲双胍可使 PPG 降低 2.58 mmol/L。中国新诊断 T2DM 患者中,二甲双胍可使 HbA_{1c} 降低 1.8%(可能含安慰剂效应)^[4](I 级)。在新诊断的经过短期胰岛素治疗后的中国 T2DM 患者中开展的随机分组、前瞻性对照研究^[35]结果显示,二甲双胍(2000 mg/d)的疗效与甘精胰岛素的降糖疗效相当。

6. 联合磺脲类药物的疗效:二甲双胍可改善 IR,降低肝糖输出,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 的病理生理缺陷的特点。一项随机、双盲、平行对照研究^[36]显示,二甲双胍联合格列本脲治疗组比单用二甲双胍或单用格列本脲能更好地控制 FPG 和 HbA_{1c}。针对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组的血糖达标率(HbA_{1c} < 7.0%)为 36.3%,分别是单用二甲双胍治疗组(8.9%)和单用格列吡嗪治疗组(9.9%)的 4.1 和 3.7 倍,同时可更好地控制 FPG^[37](I 级)。在中国 T2DM 患者中开展的一项随机、平行对照研究^[38]显示,二甲双胍联合格列喹酮治疗组的 HbA_{1c} 降幅(1.7%)显著高于二甲双胍联合阿卡波糖治疗组的 HbA_{1c} 降幅(0.9%),且两组间低血糖、体重增加差异无统计学意义。另有随机、双盲、双模拟、平行对照研究^[39]显示,在二甲双胍的基础上联合含有格列本脲的中药固定复方制剂与相同剂量的格列本脲相比,降糖效果相当,但低血糖发生的风险显著减低。

7. 联合噻唑烷二酮类药物的疗效:对于严重 IR,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,且有剂量依赖性趋势,但不良反应(体重增加、升高 LDL-C)高于二甲双胍单用组;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^[40-41],故在 IR 严重,且排除两药的使用禁忌证时,可考虑二甲双胍联合噻唑烷二酮类药物的治疗方案(I 级)。

8. 联合格列奈类药物的疗效:格列奈类药物属于短效促胰岛素分泌剂,与二甲双胍联用具有协同作用。在新诊断的血糖水平较高(HbA_{1c} 水平接近 11.0%)的 T2DM 患者中瑞格列奈和二甲双胍联合比单用瑞格列奈能更有效降低 HbA_{1c},而低血糖发生率差异无统计学意义^[42]。那格列奈联用二甲双胍和格列齐特联用二甲双胍的降糖强度差异无统计学意义,但低血糖事件更少^[43-44](I 级)。故在二甲双胍联合磺脲类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。另有研究^[45]显示,在二甲双胍的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。

9. 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。超重的 T2DM 患者在二甲双胍疗效不佳时,加用阿卡波糖能更好地控制 HbA_{1c}、FPG 和体重^[46]。一项在中国 T2DM 人群中的对照研究^[38]显示,二甲双胍和阿卡波糖联用的降糖效果劣于二甲双胍和磺脲类联用。这两种药物都有一定的胃肠道不良反应,联合应用有可能增加胃肠不适。

10. 联合 DPP-4 抑制剂的疗效:二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂在降低 FPG、HbA_{1c}、体重的幅度均强于两药单用^[47],但是对心血管危险因素、低血糖、胃肠道作用差异无统计学意义^[48]。二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂的疗效与二甲双胍联合磺脲类药物的疗效相当,但体重增加和低血糖发生的风险低于二甲双胍联合磺脲类药物^[49]。由于 DPP-4 抑制剂上市时间较短,关于二甲双胍和 DPP-4 抑制剂的联合用药的疗效和安全性,还需要更多的研究验证。

11. 联合 GLP-1 受体激动剂的疗效:目前中国临床应用的 GLP-1 受体激动剂主要包括利拉鲁肽和艾塞那肽。在二甲双胍治疗基础上加用 GLP-1 受体激动剂,可进一步降低 FPG、HbA_{1c},血糖达标率更高;改善胰岛素 β 细胞功能;改善 IR,降低体重和 SBP,无严重低血糖事件(I 级)^[50-52]。在我国 T2DM 人群中开展的随机分组、对照性研究^[51]显示,利拉鲁肽联合二甲双胍与格列美脲联合二甲双胍相比降糖疗效相当,体重和血压显著降低,低血糖发生风险显著减少。但患者对利拉鲁肽联合二甲双胍治疗所导致的不良反应的耐受性更差。

12. 联合胰岛素的疗效:二甲双胍可增强肝脏和肌肉组织的 IR,因此在开始胰岛素治疗的同时应该继续维持二甲双胍治疗。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,还可减少使用胰岛素之后出现的体重增加^[53-56](I 级)。一项随机对照研究^[57]入组了接受胰岛素单药治疗但 HbA_{1c} $\geq 7.0\%$ 的 T2DM 患者,受试者随机接受胰岛素单药($n=31$)或胰岛素联合二甲双胍($n=27$)治疗 4 个月。结果显示,二甲双胍联合胰岛素治疗,在保证相同降糖疗效的同时,可减少胰岛素用量,从而降低低血糖的发生风险。Yki-Jarvinen 等^[58]将 96 例接受磺脲类药物控制不佳的 T2DM 患者,随机分为睡前胰岛素+二甲双胍+安慰剂组、睡前胰岛素+格列本脲+安慰剂

组、睡前胰岛素+二甲双胍+格列本脲和睡前胰岛素+清晨胰岛素组。治疗 1 年后,睡前胰岛素+二甲双胍组体重无明显变化,而其他组的体重均有所增加,且与其他组相比,睡前胰岛素+二甲双胍组 HbA_{1c} 降幅最大,每日胰岛素用量最少,低血糖的发生率最低。

13. 应尽早足量使用以维持更长的达标时间:在 500~2000 mg 剂量范围,二甲双胍疗效呈现剂量依赖效应^[1],且相比其他降糖药物,二甲双胍具有更好的成本效益比^[14](I 级)。ADOPT 研究^[59]显示,在新诊断的 T2DM 患者中,二甲双胍(2000 mg/d)单药治疗可以在 4 年内使受试者平均 HbA_{1c} 水平维持在 7% 以下。在一项长达 104 周的对照临床研究^[60]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% 以下的时间增加了约 24 周。因此,在患者可以耐受的情况下,使用单药最佳剂量(2000 mg/d)的二甲双胍治疗不但可以使血糖控制尽早达标,且可使血糖得到更长时间的良好控制。如果出现可耐受的不良反应时,可适当减量;如果不能耐受,建议尽早更换其他降糖药。

14. 用于正在接受胰岛素治疗的 T1DM 患者:对于 T1DM 患者可联用二甲双胍。临床研究^[61]发现其不仅能减少胰岛素用量,还可进一步降低血脂水平(与降低血糖无关),尤其是 LDL-C;对于单用胰岛素治疗血糖控制不佳的患者,如果联合二甲双胍,可降低胰岛素用量 10%,减少使用胰岛素所带来的体重过度增加^[63]。中国 T1DM 诊治指南^[63]也支持 T1DM 在使用胰岛素治疗的前提下联用二甲双胍。

15. 减重效果:二甲双胍具有控制体重的作用。研究^[4]表明,新诊断 T2DM 患者二甲双胍单药治疗 16 周,可使正常(BMI 18.5~23.9 kg/m²)、超重(BMI 24.0~27.9 kg/m²)、肥胖(BMI ≥ 28.0 kg/m²)患者的体重分别下降(可能包含部分安慰剂效应)1.47、2.81 及 2.92 kg(I 级)。磺脲类、格列酮类和胰岛素治疗伴有体重增加,以二甲双胍为基础的联合治疗减轻上述药物对体重增加的影响^[54,58,64]。HOME 研究^[54]证实,以二甲双胍为基础联合胰岛素治疗,体重少增加 2.28~3.85 kg。

四、特殊人群用药

1. 心力衰竭患者使用注意事项:需要药物治疗的充血性心力衰竭(CHF)是二甲双胍使用的禁忌证。但回顾性研究^[65]显示,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。2014 年 ADA 糖尿病指南^[18]也指出,如果肾功能正常,二甲双胍可用于病情稳定的 CHF 患者(V 级)。

2. 65 岁以上老年患者使用注意事项:2013 年 IDF 老年糖尿病指南和中国老年糖尿病诊疗措施专家共识都把二甲双胍作为一线首选用药,对二甲双胍的使用没有具体年龄限制^[67-68]。老年糖尿病患者合理应用二甲双胍治疗可以达到良好的降糖效果,较少的低血糖风险对老年人有一定益处^[69],但需要定期监测肾功能(3~6 个月检查 1 次)。80 岁以上患者[eGFR < 45 ml/(min $\cdot$ 1.73 m²)除外],如掌握好适应证,从小剂量起始,在合理监测条件下,应用二甲双胍仍可取得良好的效果^[58](I 级)。因此,年龄并非二甲双胍治疗的禁忌,但需要监测肾功能^[68]。老年患者的 eGFR 在

45~60 ml/(min · 1.73 m²)者,应减少剂量,如果 eGFR < 45 ml/(min · 1.73 m²)则不能使用^[69]。适合我国 CKD 患者的 eGFR 评估公式^[70]为:eGFR[ml/(min · 1.73 m²)] = 175 × Scr^{-1.234} (mg/dl) × 年龄^{-0.179} (女性 × 0.79)。

3. 儿童和青少年糖尿病及糖尿病前期患儿使用注意事项:无需以胰岛素作为起始治疗的 10 岁及以上 T2DM 患儿,应立即开始给予生活方式干预,不达标者以二甲双胍作为起始治疗药物^[71]。10 岁及以上的糖尿病前期(IFG 或 IGT)患儿经 3 个月有效的生活方式干预(饮食控制、150 min/周运动,减轻体重 5%~10%)后,代谢异常指标仍无法逆转,建议使用二甲双胍治疗,起始剂量 500 mg,3 次/d,最大剂量 2000 mg/d^[72](V 级)。二甲双胍可用于 10 岁及以上的 T2DM 的儿童或青少年,且最高剂量不超过 2000 mg/d^[32],不推荐用于 10 岁以下的儿童^[73]。

4. 妊娠期糖尿病(GDM)患者使用注意事项:有 GDM 史的患者发现为糖尿病前期时,应接受生活方式干预或二甲双胍以预防糖尿病。患者一旦妊娠,建议改用胰岛素治疗^[18,74](V 级)。二甲双胍可降低 PCOS 患者妊娠早期的流产率和 GDM 的发生率^[75-76]。在控制孕妇体重和治疗 IR 方面有优势,孕早期口服二甲双胍没有增加胎儿重大畸形和新生儿并发症的风险^[74]。二甲双胍在 FDA 妊娠期用药分级中为 B 类药物^[18,74]。但我国药监部门尚未批准二甲双胍用于妊娠期妇女。

5. 肝功能不全的 T2DM 患者使用注意事项:二甲双胍不经过肝脏代谢,无肝脏毒性。目前肝功能不全患者使用二甲双胍的临床资料较少。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 倍正常上限时应避免使用,血清转氨酶轻度升高的患者使用时应密切监测肝功能。

6. 肾功能不全的 T2DM 患者使用注意事项: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 eGFR 的水平调整二甲双胍的使用。患者 eGFR ≥ 60 ml/(min · 1.73 m²)无需减量, eGFR 45~60 ml/(min · 1.73 m²)时减量,当 eGFR < 45 ml/(min · 1.73 m²)时停用^[77](V 级)。

7. 造影或全麻术前患者使用注意事项:肾功能正常患者,造影前不必停用二甲双胍,但使用对比剂后应在医生的指导下停用 48~72 h,复查肾功能正常后可继续用药;而对于肾功能异常的患者,使用对比剂及全身麻醉术前 48 h 应当暂时停用二甲双胍,之后还需停药 48~72 h,复查肾功能结果正常后可继续用药^[78-80](V 级)。

五、安全性

1. 禁忌证:(1)血清肌酐水平,男 ≥ 132 μmol/L (1.5 mg/dl) 女 ≥ 124 μmol/L (1.4 mg/dl),或 eGFR < 45 ml/(min · 1.73 m²)^[3,32]禁用;(2)需要药物治疗的 CHF 和其他严重心、肺疾患;(3)严重感染和外伤、外科大手术、临床有低血压和缺氧等;(4)已知对盐酸二甲双胍过敏;(5)急、慢性代谢性酸中毒,包括有或无昏迷的糖尿病酮症酸中毒;(6)酗酒者;(7)接受血管内注射碘化对比剂者,应暂时停用;(8)维生素 B₁₂、叶酸缺乏未纠正者。

2. 常见不良反应: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。这些不良反应的发

生常见于药物治疗的早期,绝大多数患者可耐受。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,逐渐增加剂量是减少治疗初期不良反应发生的有效方法。

3. 胃肠道反应与剂量的关系及处理原则:二甲双胍引起的胃肠道反应发生多出现在治疗的早期(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。国外^[1]报道,即使二甲双胍较大剂量(1000 mg/d)起始治疗,其胃肠道反应发生率为 28%,在 1000 mg 增至 2000 mg/d 时胃肠道反应差异无统计学意义。国内^[36]报道,二甲双胍的胃肠道反应发生率为 15%(I 级)。如果增加剂量后发生严重胃肠道反应,可以降至之前较低的剂量,耐受后可再尝试增大剂量^[81]。缓释制剂也可减少患者的胃肠道症状。

4. 对维生素 B₁₂ 的吸收的影响:已有多项交叉横断面试验及随机对照研究^[82-85]显示,长期服用二甲双胍可引起维生素 B₁₂ 水平的下降。其机制可能与以下因素有关(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 B₁₂ 的吸收;(2)维生素 B₁₂ 内因子水平的变化及钴胺素内吞受体的相互作用;(3)二甲双胍可抑制回肠末端维生素 B₁₂ 内因子复合物钙依赖性吸收(这种抑制作用可以通过补充钙剂逆转)^[86]。二甲双胍治疗引起巨幼红细胞性贫血罕见,如发生应排除维生素 B₁₂ 缺乏。建议在长期使用二甲双胍治疗患者中适当补充维生素 B₁₂。不建议在服用二甲双胍的患者中常规监测维生素 B₁₂ 的水平。

5. 是否损伤肝肾:二甲双胍主要以原形由肾脏从尿中排出,清除迅速,12~24 h 大约可清除 90%。二甲双胍肾清除率约为肌酐清除率的 3.5 倍,且经肾小管排泄是二甲双胍清除的主要途径。因此,二甲双胍对肾脏没有损害^[28]。有研究^[87]提示,二甲双胍可能具有肾脏保护作用。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。

6. 二甲双胍与乳酸酸中毒:目前尚无确切的证据支持二甲双胍的使用与乳酸酸中毒有关,肝肾功能正常患者长期应用不增加乳酸酸中毒风险。COSMIC 研究^[13]显示,使用二甲双胍的乳酸酸中毒发生率与其他降糖治疗差异无统计学意义(I 级)。荟萃分析^[88]显示,在肾功能正常的患者中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概率并不比其他口服降糖药物高。因二甲双胍直接以原形经肾脏排泄,因此有肾功能损害时易发生二甲双胍与乳酸在体内蓄积,有可能会增加乳酸酸中毒风险。建议肾功能受损[eGFR < 45 ml/(min · 1.73 m²)]和低氧血症患者应避免使用。

7. 与非降糖药物的相互作用:(1)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,其影响肾功能或二甲双胍分布,应密切监测血糖并调整二甲双胍和/或相互作用的剂量;(2)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需密切监测血糖。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、心血管益处

1. 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,起到直接或间接的心血管保护作用^[8](I 级)。UKPDS^[8]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%;UKPDS 10 年随访^[10]显示,二甲双胍治疗组大血管并发症及死亡风险的获益具有延续效应,且降低死亡和心肌梗死的作用优于磺脲类和胰岛素。REACH 研究^[89]结果提示,二甲双胍治疗 2 年,全因死亡相对风险下降 24%。HOME 研究^[54]结果提示,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。中国 SPREAD 研究^[90]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)。二甲双胍是目前唯一被 2013AACE 指南^[9]推荐有心血管获益证据的降糖药物。

2. 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危险因素而达到心血管保护。心血管疾病的危险因素包括血脂异常、IR、肥胖、高血压、NAFLD 等。控制危险因素是心血管保护的重要方式之一。二甲双胍目前已经被证实可以降低血糖、改善 NAFLD 和 IR(尤其是肝脏和肌肉)、减轻体重、改善血脂(主要是改善 TG、LDL-C 及 TC 水平,对 HDL-C 改变不明显)和抗凝等^[91]。此外,二甲双胍可以直接改善血管内皮细胞功能,增加血流量^[92]。

七、降糖外益处

1. 在改善血脂方面的作用:二甲双胍能够改善脂肪的合成与代谢。多项研究^[93-95]显示,二甲双胍治疗 T2DM 患者,可降低患者血浆 TG、LDL-C 及 TC 水平,但对 HDL-C 改变不明显。

2. 在治疗 NAFLD 方面的作用:中华医学会肝病学分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^[96](2010 年修订版)》提出:除非存在明显的肝损害(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,否则 NAFLD 患者可安全使用胰岛素增敏剂(二甲双胍和噻唑烷二酮类)等药物(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 HOMA-IR 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改善^[97]。

3. 在治疗 PCOS 方面的作用:PCOS 不是二甲双胍的适应证,但国内外应用二甲双胍治疗 PCOS 已有十余年的历史。美国内分泌学会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^[98]。循证医学证据^[99]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。PCOS 患者可从 500 mg/d 开始,每周加量 500 mg,直到 2000 mg/d(分二次餐时或餐后服用),维持数月,直至排卵,恢复月经,待发现怀孕时停药。国外甚至用到 2500 mg/d,安全性依然良好^[100]。

4. 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、子宫内膜癌等的危险因素^[101]。多项研究^[102-104]显示,二甲双胍可激活 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)通路。而 AMPK 通路的激活除了影响代谢外,也可能抑制肿瘤的发生和发展^[105]。英国一项大型病例对照研究^[106]显示,二甲双胍治疗与癌症的危险性下降具有相关性,并观察到随着使用时间的延长和使用次数的增加,二甲双胍的保护效应具有逐渐增强的趋势(II 级)。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med*, 1997, 103: 483-490.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版). *中华糖尿病杂志* 2014, 7: 447-498.
- [4] 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.
- [5] Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, et al. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14: 228-233.
- [6] 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.
- [7] Wulfele MG, Kooy A, Leher P, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25: 2133-2140.
- [8] 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.
- [9] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement—executive summary. *Endocr Pract*, 2013, 19: 536-557.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med*, 2002, 13: 428.
 - [13] 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.
 - [14] 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.
 - [15] 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.
 - [16] 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.
 - [17] 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.
 - [18] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S14-S80.
 - [19] International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes, 2012.
 - [20] Li CL, Pan CY, Lu JM, et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med*, 1999, 16: 477-481.
 - [21] 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.
 - [22] 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.
 - [23] 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.
 - [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] 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.
 - [27] Masini M, Anello M, Bugliani M, et al. Prevention by metformin of alterations induced by chronic exposure to high glucose in human islet beta cells is associated with preserved ATP/ADP ratio. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104: 163-170.
 - [28] 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.
 - [29] Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer. *Diabetologia*, 2011, 54: 219-222.
 - [30] 潘长玉主译. Joslin 糖尿病学. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
 - [31] Metformin: a practical guide to optimising outcomes Round-table discussion held in Edinburgh, December 2007. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 2008, 8: 153-155.
 - [32] 中美上海施贵宝制药有限公司. 格华止说明书.
 - [33] 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.
 - [34] 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 Diabetes Endocrinol*, 2014, 2: 46-55.
 - [35] Cheng Q, Yang S, Zhao C, et al. The efficacy of metformin-based oral anti-diabetic drug is not inferior to insulin glargine in newly diagnosed type 2 diabetic patients with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *J Diabetes*, 2014, 5: 14.
 - [36] 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.
 - [37] 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 sulfonylurea. *Clin Ther*, 2003, 25: 890-903.
 - [38] 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.
 - [39] Evidence-Based Medical Research of Xiaoke Pill Study Group, Ji L, Tong X, et al. Efficacy and safety of traditional chinese medicine for diabetes: a double-blind, randomised, controlled trial. *PLoS One*, 2013, 8: e56703.
 - [40] 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.
 - [41] Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J, et al. Rosiglitazone/metformin in 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.
 - [42] 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.
 - [43] Ristic S, Collober-Maugeais C, Pecher E, et al. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. *Di-*

- bet Med, 2006, 23: 757-762.
- [44] Schwarz SL, Gerich JE, Marcellari A, et al. Nateglinide, alone or in combination with metformin, is effective and well tolerated in treatment-naïve elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10: 652-660.
 - [45] 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.
 - [46] 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.
 - [47] Pratley RE, Fleck P, Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 613-621.
 - [48] Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 30-37.
 - [49] Matthews DR, DeJager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12: 780-789.
 - [50] 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.
 - [51] 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.
 - [52] 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.
 - [53] 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.
 - [54] 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.
 - [55] Liao L, Yang M, Qiu LL, et al. Appropriate insulin initiation dosage for insulin-naïve type 2 diabetes outpatients receiving insulin monotherapy or in combination with metformin and/or pioglitazone. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123: 3684-3688.
 - [56] 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.
 - [57] 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.
 - [58] 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.
 - [59] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2427-2443.
 - [60] 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.
 - [61] 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.
 - [62] 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.
 - [63] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病诊治指南. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
 - [64] Charbonnel B, Scherthner G, Brunetti P, et al. Long-term efficacy 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.
 - [65] 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.
 - [66] International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. Global guideline, 2013.
 - [67] 中国老年学会老年医学分会老年内分泌代谢专业委员会. 老年糖尿病诊疗措施专家共识(2013 年版). *中华内科杂志*, 2014, 53: 243-251.
 - [68] 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.
 - [69] 杨光, 李春霖, 田慧, 等. 老年 2 型糖尿病患者使用二甲双胍后血乳酸水平的变化. *中国药物应用与监测*, 2008, 5: 12-15.
 - [70] 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. *中华肾病杂志*, 2006, 22: 589-595.
 - [71] 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.
 - [72] 中华医学会儿科学分会内分泌学组, 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议. *中华儿科杂志*, 2012, 50: 420-422.
 - [73] Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*, 2007, 30: 753-759.
 - [74] 杨慧霞. 妊娠合并糖尿病临床实践指南. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
 - [75] Nawaz FH, Rizvi J. Continuation of metformin reduces early pregnancy loss in obese Pakistani women with polycystic ovar-

- ian syndrome. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 69:184-189.
- [76] Khattab S, Mohsen IA, Aboul Foutouh I, et al. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27:789-793.
- [77] 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. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21:865-870.
- [78] Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy[EB/OL]. Canadian Association of Radiologists, 2011 [2011-06-17]. http://www.car.ca/uploads/standards%20guidelines/20110617_en_prevention_cin.pdf.
- [79] Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Canadian Association of Radiologists Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: Update 2012. *Can Assoc Radiol J*, 2014, 65:96-105.
- [80] Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol*, 2011, 21: 2527-2541.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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:c2181.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 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, 4:CD002967.
- [89] 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.
- [90] 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: 1304-1311.
- [91] 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.
- [92] Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37:1344-1350.
- [93] 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*, 2014:294017.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] Endocrine Society, 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.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: Taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*, 2010, 46: 2369-2380.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] Luo Z, Saha AK, Xiang X, et al. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26:69-76.
- [106] Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br Med J*, 2005, 330:1304-1305.

(收稿日期:2014-07-28)

(本文编辑:张婷婷)