

二甲双胍临床应用专家共识(2016 年版)

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
董南伟 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 李全民 时立新 李益明 石勇铨 翟所迪 赵志刚 杨婉花 纪立伟 赵荣生
吴久鸿

【摘要】 自 2014 年版《二甲双胍临床应用专家共识》发布以来,该共识已成为临床医生正确认识、合理使用二甲双胍的重要学术参考文献。近两年来,针对二甲双胍的研究涌现出了一些新的临床证据,如 2016 年发表的中国最新二甲双胍联合二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂临床研究显示,无论单药还是联合治疗,二甲双胍均能有效降低 HbA_{1c};2015 年 ADA/EASD 立场声明,建议放宽二甲双胍用于中度肾功能不全 T2DM 患者的限制;欧洲版说明书已删除慢性心力衰竭的禁忌证;2015 年,中国研究显示,短期胰岛素强化治疗后,以二甲双胍为基础的口降糖药治疗能有效改善 IR、更好地控制体重及成本-效益更佳等。因此,内分泌临床专家、药学专家对 2014 年版《二甲双胍临床应用专家共识》进行了更新。

【关键词】 二甲双胍;共识;临床应用

doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2016.10.02

Chinese experts consensus statement on Metformin in the clinical practice, 2016 updated MU Yi-ming, JI Li-nong, NING Guang, et al. Department of Endocrinology, People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: MU Yi-ming, E-mail: muyiming@301hospital.com.cn; JI Li-nong, E-mail: jiln@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Chinese experts consensus statement on Metformin in the clinical practice (2014 version) has become an important reference for clinical doctors incorrectly understanding and using Metformin. Over the past two years, there have been some new clinical evidences for Metformin. For example, A new clinical study in China on the combination of Metformin and DPP-4 inhibitors published in 2016 showed that both monotherapy and combination therapy of Metformin can effectively reduce HbA_{1c}. ADA/EASD Position Statement in 2015 suggested to broaden the restrictions of Metformin use in the treatment of type 2 diabetes with moderate renal insufficiency. The European label of Metformin had already removed the contraindication of chronic heart failure. In 2015, a research in China showed that after short term intensive insulin therapy, the oral hypoglycemic agents treatments based on Metformin had some clinical advantages such as effectively improving insulin resistance, better body weight control, cost efficiency, etc. Therefore,

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院内分泌科(母义明);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);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);上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科(王卫庆);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(董南伟);中南大学湘雅二医院内分泌科(周智广);第二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);哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科(李强);卫生部北京医院内分泌科(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);第四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);中国人民解放军总医院老年内分泌科(李春霖);火箭军总医院内分泌科(李全民);贵阳医学院附属医院内分泌科(时立新);上海华山医院内分泌科(李益明);第二军医大学附属长征医院内分泌科(石勇铨);北京天坛医院药剂科(赵志刚);上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科(杨婉花);中国人民解放军第 306 医院药剂科(吴久鸿)

通信作者:母义明, E-mail: muyiming@301hospital.com.cn; 纪立农, E-mail: jiln@bjmu.edu.cn

endocrine clinical experts and pharmaceutical experts updated the 2014 version of “Chinese experts consensus statement on Metformin in the clinical practice”.

【Key words】 Metformin; Consensus; Clinical practice

二甲双胍应用于临床已有 50 多年的历史,是目前全球应用最广泛的口服降糖药之一。近年来,虽然有多个新型降糖药物上市,但二甲双胍仍是全球使用量迅速增加的经典口服降糖药物。二甲双胍有良好的单药/联合治疗的疗效和安全性证据、良好的卫生经济学效益证据,以及心血管并发症预防等方面明确的临床证据。因此,该药已经成为全球控制糖尿病的核心药物。二甲双胍在我国已经有 20 多年的临床应用经验。1995 年,美国食品药品监督管理局(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 岁及以上 T2DM 患儿。国内外主要糖尿病指南均建议,无

论对于超重还是体重正常的 T2DM 患者,除非存在禁忌证或无法耐受,否则都应从一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,这体现了该药在糖尿病治疗中的重要地位。

自 2014 年版《二甲双胍临床应用专家共识》发布以来,该共识已成为临床医生正确认识、合理使用二甲双胍的重要学术参考文献。近两年,针对二甲双胍的研究涌现出了一些新的临床证据。为此,内分泌临床专家、药学专家对 2014 年版《二甲双胍临床应用专家共识》进行更新。推荐意见、循证医学证据分级、常见缩略语见表 1~3。

表 1 主要推荐意见证据级别

项目及推荐内容	推荐级别
临床地位与使用时机	
无禁忌证和不耐受,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
不仅是超重或肥胖 T2DM 病患者的首选用药,也适用于体重正常的 T2DM 患者,且疗效和不良反应与 BMI 无关	A
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	
主要通过减少肝糖输出、改善 IR 和减少小肠内葡萄糖吸收而降低血糖	
剂量与临床疗效	
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。在患者可以耐受的条件下,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
有可靠的降糖疗效,单药治疗可使 HbA _{1c} 下降达 1.0%~2.0%(去除安慰剂效应后)	A
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
与胰岛素联合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和低血糖风险	B
可与胰岛素联合治疗 T1DM	A
特殊人群用药	
可用于 10 岁及以上患儿;应用于老年人群,在使用上没有具体年龄限制,但 65 岁以上患者需定期监测肾功能	B
在患者血清转氨酶超过 3 倍正常上限时应避免使用	B
肾功能不全的患者需通过估算 eGFR 水平调整剂量	B
肾功能正常的患者,造影前不必停用,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	
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,大多数患者可以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	B
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,长期应用二甲双胍不增加乳酸酸中毒风险	B
对心血管系统的影响	
具有明确的心血管保护作用。二甲双胍可减少新诊断及已发生心血管疾病的 T2DM 患者的心血管疾病发生风险	A
降糖外作用	
能改善脂肪合成与代谢,改善血脂谱(主要是改善 TG、LDL-C 及 TC 水平,对 HDL-C 改善作用不明显)	C
对非酒精性脂肪肝(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
没有治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的适应证,但可以提高 PCOS 患者的雌二醇水平,改善多毛症,改善月经周期,诱导排卵。可作为 PCOS 合并 T2DM/IGT 患者,生活方式干预失败或月经不规则且无法应用避孕药情况下的一种治疗药物	C
可能与 T2DM 患者肿瘤发生风险下降相关	C

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,能改善健康结局,利大于弊;C: 不作为常规推荐。有证据能改善健康结局,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

表 2 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 以及对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

表 3 常见缩略语

名称	缩写
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
糖尿病预防项目转归研究	DPPOS
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
非酒精性脂肪肝	NAFLD
充血性心力衰竭	CHF
妊娠期糖尿病	GDM
空腹血糖调节受损	IFG
糖耐量异常	IGT
糖化血红蛋白	HbA _{1c}
二肽基肽酶-4	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
体质指数	BMI
估算肾小球滤过率	eGFR

一、临床地位与使用时机

1. 二甲双胍被推荐为治疗 T2DM 的一线首选和全程用药:二甲双胍有可靠的短期和长期降糖疗效,单独使用能有效降低 T2DM 患者的 FPG、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%(可能含安慰剂效应),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)的二甲双胍的降糖疗效强于其他口服降糖药^[6]。数据^[7]分析显示,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(I 级)。与以其他口服降糖药物作为一线药物治疗的患者相比,以二甲双胍作为一线治疗的患者加用第二种口服降糖药或需要联合胰岛素治疗的时间最晚^[8],今后需调整治疗方案的可能性

也最低^[9]。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^[10-12]。另外,二甲双胍具有心血管保护作用^[13]。二甲双胍的长期治疗与新诊断 T2DM 患者及已经发生心血管疾病的 T2DM 患者的心血管疾病发生风险下降相关^[14](I 级)。二甲双胍具有良好的安全性和耐受性,低血糖发生率低,其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或乳酸酸中毒风险^[15-17]。与其他降糖药物相比,二甲双胍具有良好的成本-效益比^[18](I 级)。如无禁忌证,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. 二甲双胍是否只是超重/肥胖 T2DM 患者的首选用药:回顾性和前瞻性临床研究^[19-21]结果均显示,二甲双胍在正常体重/超重/肥胖 T2DM 患者中的疗效相当(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均推荐二甲双胍为治疗 T2DM 的首选用药^[3,22-24]。

3. 二甲双胍能否预防糖尿病: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。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^[25]。但在我国预防糖尿病尚不是二甲双胍的适应证。

DPP 是一项糖尿病预防计划的随机对照研究^[26],该研究结果显示,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^[27]显示,以安慰剂为对照,二甲双胍可降低 IGT 人群糖尿病发生率约 13%(I 级)。DPP/DPPOS 结果^[28-29]显示,与强化生活方式干预相比,二甲双胍能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 10 年内花费更低(I 级)。印度 IDPP 研究^[30]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,分别为 26.4%和 28.2%(II 级)。2012 年 IDF 全球 T2DM 指南^[24]推荐,预防糖尿病最好起始生活方式干预;对于 IFG、年龄<60 岁的肥胖人群,可给予二甲双胍干预。建议糖尿病前期人群应起始生活方式干预,对生活方式不能有效控制血糖的患者,给予二甲双胍可有效预防糖尿病。接受二甲双胍干预的患者

仅限于有预防糖尿病意愿、有很好的治疗依从性并有条件按照医嘱定期接受糖代谢评估的糖尿病前期个体。

二、作用机制

二甲双胍改善高血糖主要机制包括：(1)作用于肝脏，抑制糖异生，减少肝糖输出^[31]；(2)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^[32-33]；(3)作用于肠道，抑制肠壁细胞摄取葡萄糖，提高 GLP-1 水平^[34-35]。

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^[1]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%（减去安慰剂效应后，下同），2000 mg/d 可降低 HbA_{1c} 2.0%，且与 1000 mg 或 1500 mg 比较，胃肠道反应差异无统计学意义。UKPDS 研究^[13,36]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，普通片推荐成人可用的最大剂量为 2550 mg/d。综上所述，二甲双胍起效的最小推荐剂量为 500 mg/d，成人可用的最大剂量为 2550 mg/d，最佳有效剂量为 2000 mg/d。

2. 二甲双胍使用时的剂量调整：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 周后加量至最大有效剂量 2000 mg/d 或最大耐受剂量。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，如无显著胃肠道不良反应，随后可逐步增加至 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，使得全血消除半衰期达 17.6 h。二甲双胍 1000 mg，2 次/d，可维持 24 h 有效血药浓度^[37]。可根据患者状况个体化治疗，通常剂量 1500~2000 mg/d，分 2~3 次服用。注意老年人群及肝肾功能不全的患者需调整剂量，具体方法详见“二甲双胍在特殊人群的使用”。

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 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. 不同剂型二甲双胍疗效的区别：(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。因而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，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^[38]。(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，尚需更多的临床研究证实。

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^[2]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，1000 mg/d 或 1700 mg/d 二甲双胍单药治疗可使 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^[39]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物组疗效与甘精胰岛素组的降糖疗效相当（I 级）。在中国人群中的研究^[40]显示，2000 mg/d 二甲双胍的疗效与 1000 mg/d 二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂的疗效相当（I 级）。一项前瞻性、随机对照研究^[41]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。

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 病理生理缺陷的特点。一项随机、双盲、平行对照研究^[42]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组能更好地控制 FPG 和 HbA_{1c}（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, 同时复合制剂治疗组 FPG 水平控制更好^[43](I 级)。在中国 T2DM 患者中开展的一项随机、平行对照研究^[44]显示, 二甲双胍联合格列喹酮治疗组的 HbA_{1c} 降低幅度(1.7%) 高于二甲双胍联合阿卡波糖治疗组(0.9%), 且两组低血糖、体重增加比较, 差异无统计学意义(I 级)。另有随机、双盲、双模拟、平行对照研究^[45]显示, 与相同剂量的格列本脲相比, 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降糖效果相当, 但低血糖发生的风险减低(I 级)。

7. 二甲双胍联合 TZDs 的疗效: 二甲双胍联合 TZDs 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^[46-47]。故 IR 严重的患者可考虑二甲双胍联合 TZDs 药物的治疗方案(I 级)。

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}, 而低血糖发生风险却未增加^[48]。那格列奈联用二甲双胍与格列齐特联用二甲双胍的降糖强度相似, 但低血糖发生的风险更小^[49-50](I 级)。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比较, 差异无统计学意义^[51]。

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。超重的 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^[52]。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, 联合应用有可能增加胃肠不适。

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。一项随机、双盲、对照研究^[53]显示, 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(I 级)。中国多中心、前瞻性、随机、对照研究^[40]显示, 1000 mg 二甲双胍联合维格列汀与二甲双胍 2000 mg 单药疗效和安全性相当; 在新诊断 T2DM 患者中, 1700 mg/d 二甲双胍单药治疗的降糖疗效非劣于 1700 mg 二甲双胍联合西格列汀治疗^[4](I 级)。建议遵循《中国 2 型糖尿病防治指南》的治疗原则, 新诊断 T2DM 患者首选二甲双胍, 可耐受的情况下加至最佳有效剂量(2000 mg/d); 不达标的患者, 可以联合 DPP-4 抑制剂。

11. 二甲双胍联合 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 和 HbA_{1c}, 提高血糖达标率, 改善胰岛 β 细胞功能, 改善 IR, 降低体重和 SBP, 且不增加严重低血糖发生的风险^[54-56](I 级)。在我国 T2DM 人群中开展的随机分组、对照性研究^[55]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, 前者使体重和血压降低, 低血糖发生风险减少。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. 二甲双胍联合胰岛素的疗效: 二甲双胍可以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, 联合使用还可能与心血管疾病和肿瘤风险下降相关^[10-12, 57-58](I 级)。HOME 研究是一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究, 该研究对接受胰岛素治疗的 T2DM 患者随访 4.3 年。结果显示, 较单纯胰岛素治疗, 二甲双胍联合胰岛素治疗能提高降糖疗效, 降低胰岛素用量(胰岛素日剂量平均减少 19.63 U), 且体重增加更少。对该研究的次级终点的分析^[12]显示, 二甲双胍的治疗与大血管事件相对风险降低 40% 相关(I 级)。一项随机、对照研究^[59]纳入 96 例磺脲类继发性失效的 T2DM 患者, 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。一项回顾性队列研究^[60]采用倾向匹配法分组分析发现,与胰岛素单药治疗组相比,二甲双胍联合胰岛素治疗组的死亡率降低。

13. 新诊断 T2DM 患者胰岛素短期强化治疗的后续治疗:对于有明显高血糖临床症状的新诊断 T2DM 患者可实施短期胰岛素治疗。在高血糖得到控制和症状缓解后可根据病情调整治疗方案,如改用口服降糖药物或医学营养和运动治疗^[3]。一项中国的研究^[39]将经短期胰岛素强化治疗后的 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 周的结果显示,两组降糖疗效相当,且以二甲双胍为基础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。因此,建议接受胰岛素短期治疗的新诊断 T2DM 患者可在高血糖症状得到改善后可考虑改成以二甲双胍为起始的口服降糖药物治疗方案。

14. 二甲双胍是否应尽早足量使用以维持更长的达标时间:500~2000 mg/d 剂量,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^[18]。ADOPT 研究^[61]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(I 级)。在一项长达 104 周的对照临床研究^[62]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(I 级)。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。如果出现可以耐受的不良反应时,可适当减量;如果不能耐受,建议尽早更换为其他降糖药。

15. 二甲双胍可否用于胰岛素治疗的 T1DM 患者:T1DM 患者可在胰岛素治疗基础上加用二甲双胍,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(HHS)、糖尿病乳酸酸中毒患者禁用。临床研究^[63]发现,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(与降低血糖无关),尤其是 LDL-C 水平。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^[64]。荟萃分析^[65]结果显示,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。

16. 二甲双胍的减重效果:二甲双胍具有减轻体重的作用,其减轻体重的机制可能包括抑制食欲,减少热量摄入;改善高胰岛素血症,降低基础胰岛素和负荷后胰岛素水平;增加瘦素敏感性^[66]。一项前瞻性、开放标签研究^[5]表明,新诊断 T2DM 患者经二甲双胍单药治疗 16 周,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、2.92 kg,患者不同基线 BMI 水平不会造成二甲双胍单药对血糖控制的差异(I 级)。在中国 T2DM 人群中开展的另外一项研究^[41]结果提示,接受二甲双胍(最大剂量 1500 mg/d)治疗 48 周后,体重降低 1.88 kg(可能包含部分安慰剂效应)。磺脲类、格列酮类和胰岛素治疗伴有体重增加,联用二甲双胍可减轻上述药物对体重增加的影响^[12,59,67];HOME 研究^[12]显示,与单用胰岛素组相比,二甲双胍联合胰岛素治疗组体重少增加 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的差异,其结果可能有所不同。荟萃分析^[68]显示,体重降幅最大的常用口服降糖药为二甲双胍,可使体重降低 1.1 kg。

四、特殊人群用药

1. 心力衰竭是否是二甲双胍的绝对禁忌证: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^[69]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。而且多项研究^[69-71]显示,二甲双胍的治疗可能与糖尿病患者心力衰竭和死亡发生风险的减少有关,可能与伴心力衰竭的糖尿病患者的存活率提高相关。2016 年,ADA 糖尿病指南^[23]指出,如果肾功能正常,二甲双胍可用于病情稳定的 CHF 患者。欧洲版二甲双胍说明书中已删除慢性心力衰竭的禁忌证。

2. 针对 65 岁以上老年患者如何使用二甲双胍:《2013 年 IDF 老年糖尿病指南》^[72]和《中国老年糖尿病诊疗措施专家共识》^[73]都推荐二甲双胍为一线首选用药,并没有限制二甲双胍的具体使用年龄。老年糖尿病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^[74],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·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,应用二甲双胍仍然可取得良好效果^[59]。因此,年龄并非二甲双胍治疗的禁忌,但需要定期监测肾功能^[75]。老年患者的 eGFR 45~59 ml/(min·1.73 m²)者,应该减少剂量;如 eGFR<45 ml/(min·1.73 m²),则不能使用^[75]。适合我国 CKD 患者的 eGFR 评估公式为:eGFR=175×Scr^{-1.234}(mg/dl)×年龄^{-0.179}(女性×0.79)^[76]。

3. 二甲双胍可否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,糖尿病得到诊断后可给予生活方式干预,不达标者以二甲双胍为起始治疗药物^[77]。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,不推荐用于10岁以下的患儿^[78]。

4. GDM患者能否使用二甲双胍:虽然国际多个学术组织推荐二甲双胍可用于GDM患者,但基于目前国内证据缺乏,暂不推荐^[13,22,23,79](V级)。二甲双胍在FDA妊娠期用药分级中为B类药物^[23,79]。2013年,《糖尿病和妊娠:美国内分泌学会临床实践指南》^[80]建议,在妊娠前3个月内医学营养治疗血糖控制不佳,以及拒绝和不适合使用胰岛素和格列本脲的GDM患者可使用二甲双胍治疗。2015年,NICE《妊娠糖尿病及其并发症的管理指南》^[81]建议,饮食和运动1~2周血糖未达标的GDM患者,可使用二甲双胍治疗。但我国药监部门尚未批准二甲双胍用于妊娠妇女。对于有糖尿病病史的产妇,二甲双胍干预可以有效减缓10年随访期中糖尿病的发展^[82]。二甲双胍可降低PCOS患者妊娠早期的流产率和GDM的发生率^[83-84],在控制孕妇体重和治疗IR方面有优势。在有效控制血糖的前提下,二甲双胍较胰岛素更有益于产妇健康^[85-87]。一项前瞻性随机对照临床试验^[88]结果显示,二甲双胍或二甲双胍联用胰岛素治疗GDM在体重、先兆子痫、新生儿死亡率等方面优于胰岛素单药治疗。

5. 肝功能不全的T2DM患者使用二甲双胍应注意的问题: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倍正常上限或有严重肝功能不全的患者应避免使用二甲双胍。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患者使用二甲双胍应注意的问题: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水平调整二甲双胍剂量。eGFR≥60 ml/(min·1.73 m²)无需调整剂量,eGFR 45~59 ml/(min·1.73 m²)减量,eGFR<45 ml/(min·1.73 m²)禁用^[89](V级)。2015年,ADA/EASD立场^[90]声明,建议放宽二甲双胍用于中度肾功能不全T2DM患者的限制,仅在eGFR<30 ml/(min·1.73 m²)患者中禁用。2016年,ADA糖尿病指南^[23]指出,已有累积观察性数据显示,二甲双胍用于eGFR在30~45 ml/(min·1.73 m²)的患者依然安全。同时建议,如果二甲双胍用于这个eGFR范围内的患者,应减少药物剂量并停止使用治疗恶心、呕吐及脱水的药物。

7. 患者造影或全身麻醉术前停用二甲双胍的时间,以及再行启用的时间:肾功能正常的糖尿病患者,造影前不必停用二甲双胍,但使用造影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,使用造影剂及全身麻醉术前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^[91-93](V级)。

五、安全性

1. 二甲双胍的禁忌证:(1)中度(3b级)和严重肾衰竭或肾功能不全[Cr<45 ml/min或eGFR<45 ml/(min·1.73 m²)];(2)可造成组织缺氧的疾病(尤其是急性疾病或慢性疾病的恶化),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、临床有低血压等;(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需要用胰岛素治疗);(6)酗酒者;(7)接受血管内注射碘化造影剂者,可以暂时停用本品;(8)维生素B₁₂、叶酸缺乏未纠正者。

2. 二甲双胍的常见不良反应: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往往见于药物治疗的

早期,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. 二甲双胍的胃肠道反应与剂量的相关性,以及处理措施:二甲双胍引起的胃肠道反应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。一项多中心、双盲、安慰剂对照研究^[29]显示,二甲双胍(1000 mg/d)起始治疗,其胃肠道反应发生率为 24%,增至 2500 mg/d 时胃肠道反应发生率与 1000 mg/d 比较,差异无统计学意义(I 级)。国内报道二甲双胍的胃肠道反应发生率为 15%,且二甲双胍的胃肠道反应与患者的体重、二甲双胍剂量没有明显的相关性^[94-95]。如果增加二甲双胍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^[96]。缓释制剂也可以减少患者的胃肠道症状。

4. 二甲双胍对维生素 B₁₂ 的吸收是否有影响:已有多项交叉横断面试验及随机对照研究^[97-100]显示,长期服用二甲双胍可引起维生素 B₁₂ 水平的下降。其机制可能是(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)二甲双胍可以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)^[101]。一项研究^[102]结果显示,虽然二甲双胍可导致血清维生素 B₁₂ 水平降低,但可改善细胞内维生素 B₁₂ 代谢。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。建议长期使用二甲双胍治疗的患者适当补充维生素 B₁₂。不建议服用二甲双胍的患者常规监测维生素 B₁₂ 的水平。

5. 二甲双胍是否损伤肝肾: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,二甲双胍本身对肾脏没有损害^[103]。有研究^[104]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,肝功能正常者,接受推荐剂量范围内用药,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、肾功能正常者长期应用并不增加乳酸酸中毒风险。COSMIC 研究^[17]是一项随机、开放标签、活性对照、平行分组研究,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比较,差异无统计学意义(I 级)。荟萃分析^[105]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。因为二甲双胍直接以原形经肾脏排泄,所以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二甲双胍。

7. 二甲双胍与哪些非降糖药物的相互作用值得关注

(1) 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) 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两周要密切监测血糖,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. 二甲双胍是否具有心血管保护作用: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^[13]。前瞻性糖尿病研究 UKPDS^[13]结果显示,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^[14] 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优于磺脲类和胰岛素 (I 级)。REACH 研究^[70] 是一项全球、多中心、随机、双盲研究, 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^[12] 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。意大利多中心队列研究^[106] 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 是一项在中国进行的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究^[107], 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、NAFLD 等。控制风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^[108]。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^[109]。

七、降糖外作用

1. 二甲双胍在改善血脂方面的作用: 二甲双胍能改善脂肪的合成与代谢。多项研究^[110-112] 显示, 二甲双胍可降低 T2DM 患者血浆 TG、LDL-C 及 TC 水平, 但对 HDL-C 改变不明显。

2. 二甲双胍在治疗 NAFLD 方面的作用: 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会颁布《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年修订版)》^[113] 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, NAFLD 患者可安全使用二甲双胍 (V 级)。有 14 项临床研究^[114] 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 (ALT、AST) 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。

3. 二甲双胍在治疗 PCOS 方面的作用: 国内外应用二甲双胍治疗 PCOS 已有 10 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^[115]。AAACE/ACE PCOS 临床诊治指南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^[116] (V 级)。同时, 该指南中提到, 二甲双胍可减轻绝经前 PCOS 妇女的 MS 相关症状^[117]。循证医学证据^[118] 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 (E2) 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外, 还被证明可改善 PCOS 患者的排卵、受孕及生产存活率^[119]。PCOS 患者可从 500 mg/d 开始, 每周加量 500 mg, 直到 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^[120]。目前, 我国药监部门未批准二甲双胍用于治疗 PCOS。

4. 二甲双胍是否具有抗肿瘤作用: 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^[121]。多项研究^[122-124] 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, 还可能抑制肿瘤的发生和发展^[125]。英国一项大型病例对照研究^[126] 显示, 二甲双胍治疗与癌症的发生风险下降具有相关性, 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应具有逐渐增强的趋势。多项荟萃分析^[127-130] 结果显示, 二甲双胍治疗与肺癌、前列腺癌、直肠癌等癌症风险降低相关。

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] 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.
- [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). *中国糖尿病杂志*, 2014, 22; 附录.
- [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, 19: 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] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care*, 2016, 39: S1-S108.
- [24] International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. [2016-08-10] <http://www.idf.org/guideline-type-2-diabetes>, 2012.
- [25] Li CL, Pan CY, Lu JM, et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med*, 1999, 16: 477-481.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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/DP-POS. *Diabetes Care*, 2012, 35: 723-730.

- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Hur KY, Lee MS. Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes Metab J*, 2015, 39: 198-203.
- [36] Metformin: a practical guide to optimising outcomes Round-table discussion held in Edinburgh, December 2007. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 2008, 8: 153-155.
- [37] Timmins P, Donahue S, Meeker J, et al. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44: 721-729.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Ji LN, Pan CY, Lu JM, et al. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION). *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 775-782.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 杨兆军, 杨文英, 吕肖锋, 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.
- [45] Evidence-Based Medical Research of Xiaoke Pill Study Group, Ji L, Tong X, Wang H, et al. Efficacy and safety of traditional chinese medicine for diabetes: a double-blind, randomised, controlled trial. *PLoS One*, 2013, 8: e56703.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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. *Diabet Med*, 2006, 23: 757-762.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.

- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure; a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*, 2010, 53:2546-2553.
- [61] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006, 355:2427-2443.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] Kim YW, Kim JY, Park YH, et al. Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance. *Diabetes*, 2006, 55:716-724.
- [67] 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.
- [68] Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Clinical review: drugs commonly associated with weight change; a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100:363-370.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes [2016-08-10]. <http://www.idf.org/guidelines-older-people-type-2-diabetes>, 2013.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance; implications for care. *Diabetes Care*, 2007, 30:753-759.
- [79] 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.
- [80] Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy; an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:4227-4249.
- [81] National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy; management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period.

- nice.org.uk/guidance/ng3,2015-02-25.
- [82] Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100:1646-1653.
- [83] Nawaz FH, Rizvi J. Continuation of metformin reduces early pregnancy loss in obese Pakistani women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 69:184-189.
- [84] 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.
- [85] Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Bri Med J*, 2015, 350:h102.
- [86] Jiang YF, Chen XY, Ding T, et al. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100:2071-2080.
- [87] Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, et al. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr*, 2015, 169:452-458.
- [88] Ainuddin J, Karim N, Hasan AA, et al. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country: a randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 107:290-299.
- [89] 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.
- [90] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach; update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38:140-149.
- [91] Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, et al. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J*, 2007, 58:79-87.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] 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, 10:137-42.
- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [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, 4:CD002967.
- [106] 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 Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61:1253-1261.
- [107] 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.
- [108] 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.
- [109] Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 1344-1350.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] 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.
- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] 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.
- [120] 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.
- [121] Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: Taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*, 2010, 46: 2369-2380.
- [122] 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.
- [123] 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.
- [124] 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.
- [125] Luo Z, Saha AK, Xiang X, et al. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26: 69-76.
- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] Zhu N, Zhang Y, Gong YI, et al. Metformin and lung cancer risk of patients with type 2 diabetes mellitus: A metaanalysis. *Biomed Rep*, 2015, 3: 235-241.
- [129] 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.
- [130] 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: 2016-08-12)

(本文编辑: 张婷婷)