

therapy in the outpatient treatment of adults with anorexia nervosa [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(7): CD003909.

[24] Collins GG, Rossi BV. The impact of lifestyle modifications, diet, and vitamin supplementation on natural fertility[J]. *Fertil Res Pract*, 2015, 1: 11.

[25] Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S, et al. Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders[J]. *Int J Eat Disord*, 2016, 49(3): 260 – 275.

[26] Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5): 1413 – 1439.

[27] 张梅,冯良. 益肾活血汤对子宫内膜异位症合并不孕症患者腹腔镜术后氧化应激因子及激素水平的影响[J]. *中国临床新医学*, 2017, 10(12): 1185 – 1188.

[28] Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin is an effective

treatment for hypothalamic amenorrhea[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(16): 6585 – 6590.

[29] Brown LM, Clegg DJ. Estrogen and leptin regulation of endocrinological features of anorexia nervosa[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 237.

[30] Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, et al. Olanzapine versus placebo in adult outpatients with anorexia nervosa: a randomized clinical trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(6): 449 – 456.

[31] 陈其桂. 精子顶体完整性对 IVF-ET 结局影响的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(9): 945 – 949.

[收稿日期 2020-09-12][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

车德惠,肖志波. 体重过低对女性生殖能力的影响及治疗[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(4): 419 – 422.

新进展综述

二甲双胍多效能药理作用的研究进展

杨周生(综述), 陈晓宇(审校)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院药学部

作者简介: 杨周生(1981-),男,医学硕士,副主任药师,研究方向:临床药学及抗感染药物的管理与应用。E-mail: yangzs117@163.com

通讯作者: 陈晓宇(1978-),男,医学博士,主任药师,硕士研究生导师,研究方向:临床药学及药事管理。E-mail: 1534746296@qq.com

[摘要] 二甲双胍为治疗 2 型糖尿病(T2DM)应用最广泛的降糖药物,对治疗糖尿病有良好的疗效,且具有较高的安全性及卫生经济学效益,其对心血管疾病及并发症、慢性肾功能不全、多囊卵巢综合征、肿瘤等也发挥了作用,功效和机制正逐渐被阐明。该文就二甲双胍的多效能药理作用作一综述,以期为该药在临床的新应用提供依据。

[关键词] 二甲双胍; 心血管疾病; 慢性肾病; 多囊卵巢综合征; 肿瘤

[中图分类号] R 969.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)04-0422-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.04.22

Research progress in multipotent pharmacological action of metformin YANG Zhou-sheng, CHEN Xiao-yu. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Metformin is one of the most widely used oral glucose-lowering drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus(T2DM). It has a good curative effect on diabetes, and has relatively high safety and health economic benefits. In addition to the hypoglycemic effect, metformin also plays a role in cardiovascular disease and complications, chronic renal insufficiency, polycystic ovary syndrome and tumor, and the effects and mechanisms of metformin of these diseases are gradually being elucidated. In this paper, the research progress in multipotent pharmacological action of metformin is reviewed to provide evidence for the new clinical applications of the drug.

[Key words] Metformin; Cardiovascular disease; Chronic kidney disease; Polycystic ovary syndrome(PCOS); Tumor

全球患有糖尿病的患者超过 4.5 亿人,是心血管疾病和慢性肾病的高发病率及病死率的主要原

因。自 1957 年以来,二甲双胍一直被国内外主要糖尿病指南推荐为高血糖管理的一线药物,用于治疗

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者。20世纪70年代,由于乳酸酸中毒的高风险,除了二甲双胍外,其他双胍类药物均淡出了国际市场。1995年,二甲双胍经过几十年在加拿大、欧洲和亚洲的监测达到安全性要求后,获准在美国上市使用。近年来研究发现,二甲双胍除有降糖作用外还具有保护心血管、肾脏、抗肿瘤等其他作用。为更好地了解该药在不同疾病中的应用情况,本文检索了国内外数据库收录的二甲双胍临床应用相关文献并进行归纳与总结,以期为该药的临床新应用提供参考。

1 二甲双胍在糖尿病中的应用

二甲双胍在改善血糖管理方面非常有效,且能显著降低糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) [1~3]。研究[4]显示,在美国有77%的初诊为T2DM患者使用二甲双胍作为一线治疗药物。在DISCOVER研究中[5],全球的一线治疗方法大多(70%)选择二甲双胍单药治疗(55.6%)或联合磺脲类药物进行治疗(14.4%)。最常见的二联治疗方案是二甲双胍联合二肽基肽酶4抑制剂(23.5%)或磺脲类药物(20.9%)。因此,可以推测全球每天约有2亿糖尿病患者选择二甲双胍作为单药治疗或与磺脲类/二肽基肽酶4抑制剂联合使用。两项大型前瞻性随机试验[2,3]显示,二甲双胍与其他降糖药物对比,有降低HbA1c和减轻体重的疗效。它主要通过减少肝糖的生成,并微弱发挥增强胰岛素介导的周围组织对葡萄糖的吸收和利用的作用[6]。一般认为二甲双胍通过激活肝脏中腺苷酸活化依赖性蛋白激酶来抑制肝糖输出,从而介导其抗高血糖作用,但也有证据[7]表明二甲双胍也可能通过肠道途径发挥作用。有报道[8]称二甲双胍改变了人体肠道菌群,提示该药物的降血糖作用可能是通过调节肠道菌群数量的结果。虽然恶心和腹泻等胃肠道不良反应较常见,但二甲双胍一般耐受良好,严重和危及生命的不良反应较少发生。

2 二甲双胍在心血管疾病中的应用

糖尿病患者心血管疾病的发生风险比正常人高5倍,且心肌梗死后心力衰竭和死亡的风险是正常人的4倍[9]。根据美国糖尿病协会、欧洲糖尿病研究协会专家的共识,二甲双胍现已成为T2DM的一线用药[10,11]。二甲双胍不仅能有效控制患者的血糖水平,而且有助于增强其全身代谢功能,并降低其体质量指数 (Body Mass Index, BMI)、血浆甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平和糖尿病心血管疾病并发症的发生风险,是被美国临床内分泌医师学会指南推

荐的可使心血管系统获益的降糖药[12]。

2.1 二甲双胍在冠心病中的应用 Han等[13]荟萃分析中,对二甲双胍对冠心病患者的潜在影响进行了分析,分析的数据来自包括1 066 408例患者的40项研究,冠心病患者给予二甲双胍治疗后,心血管病死率、全因死亡率、心血管事件发生率分别降至校正风险比0.81、0.67、0.83。在亚组分析中显示,二甲双胍能降低心肌梗死(校正风险比0.79)和心力衰竭(校正风险比0.84)患者的全因死亡率。根据他们的数据,可以得出结论,二甲双胍可以降低冠心病患者的心血管病死率、全因死亡率和心血管事件。另外一项来自SAVOR-TIMI 53试验的分析中,比较了二甲双胍对T2DM患者和高心血管事件风险患者的心血管结局,二甲双胍的使用明显降低了全因死亡率(风险比0.75,95%置信区间0.59~0.95)。然而,二甲双胍与心血管并发症、心血管死亡、心肌梗死或缺血性卒中的复合研究终点事件的低发生率无相关性,原因可能是观察数据基于一个相对小的亚组,缺乏足够的统计例数。

2.2 二甲双胍在高血压病中的应用 合并高血压的T2DM患者的病死率将会明显高于单纯T2DM患者[14]。英国一项糖尿病前瞻性研究[15]结果显示,T2DM合并高血压患者收缩压每下降10 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),其与糖尿病相关的各种并发症的发生风险将下降12%,死亡风险将下降15%,心肌梗死发生风险将下降11%,微血管病变风险将下降13%。有证据[16]显示,在以非肥胖、非糖尿病的高血压患者为对象的临床研究中,加用二甲双胍能显著降低患者的收缩压和舒张压,与未加用二甲双胍者的血压比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这种降压作用可能与其抑制不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 活性、提高一氧化氮 (nitric oxide, NO) 水平、恢复体内ADMA-NO平衡有关[17]。因此二甲双胍对单纯的收缩压、舒张压或者两者同时起作用。

2.3 二甲双胍在心力衰竭中的应用 二甲双胍对T2DM合并心力衰竭患者可能是安全有效的。大型观察性研究[18,19]显示,与其他抗糖尿病治疗相比,二甲双胍有较低的病死率和心力衰竭住院率。在加拿大的一项研究[18]中,与磺脲类药物联合治疗相比,初诊为心力衰竭的患者单用二甲双胍可降低1年病死率(风险比0.66,95%置信区间0.44~0.97)。服用二甲双胍和磺脲类药物联合治疗的患者1年病死率也低于服用磺脲类药物单药疗法的患者(风险比

0.54, 95% 置信区间 0.42 ~ 0.70)。在美国因心力衰竭而入院的患者中^[19], 与使用胰岛素或磺脲类药物治疗相比, 使用二甲双胍可降低 1 年病死率(24.7%, 对照组 36%, $P < 0.0001$)。使用二甲双胍的患者全因再次入院和心力衰竭住院也比未使用胰岛素增敏药物的患者少见。然而, 这两项研究并不是前瞻性的、随机的, 也不是旨在研究二甲双胍在该人群使用的安全性或有效性。在一项对低心室射血分数糖尿病患者的回顾性研究^[20]中, 二甲双胍提高了 1 年生存率。9 项队列研究^[21]揭示为糖尿病合并心力衰竭患者发病率和病死率之间的关系。与大多数磺脲类药物相比, 二甲双胍可降低 20% 的病死率(风险比 0.80, 95% 置信区间 0.74 ~ 0.87, $P < 0.001$)。因此, 2006 年美国食品和药品管理局(FDA)撤消了充血性心力衰竭作为二甲双胍的一个禁忌证。欧洲心脏病学会心力衰竭协会指出二甲双胍应推荐作为轻度或中度肾功能减退的 T2DM 合并心力衰竭患者的一线治疗[肾小球滤过率 $> 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]^[22]。

3 二甲双胍在慢性肾病中的应用

一项分析 19 691 例 T2DM 合并动脉粥样硬化性疾病患者的数据研究^[23]中首次提及, 二甲双胍的使用可能与降低 T2DM 合并肾功能损害患者心血管事件、发病率和病死率有关。肾小球滤过率在 $30 \sim 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的 5 031 例患者中, 服用二甲双胍的患者病死率低于非服用二甲双胍的患者(风险比 0.64, 95% 置信区间 0.48 ~ 0.86, $P = 0.003$), 而肾小球滤过率为 $30 \sim 44 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者受益最大(风险比 0.57, 95% 置信区间 0.35 ~ 0.92, $P = 0.02$)。在瑞典的一项基于人群纵向研究^[24]($n = 51\ 675$)显示, 与磺脲类药物和其他降血糖药相比, 二甲双胍显著降低合并不同程度慢性肾损害的 T2DM 患者全因死亡率的风险($P < 0.05$)。而研究^[25,26]发现, 高血清肌酐值 $> 6 \text{ mg}/\text{L}$ ($> 530 \mu\text{mol}/\text{L}$) 的糖尿病患者使用二甲双胍时病死率升高(校正风险比 1.35, 95% 置信区间 1.20 ~ 1.51, $P < 0.0001$)。Lazarus 等^[27]的大型回顾性队列研究显示, 二甲双胍只有在肾小球滤过率 $< 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者中才会增加乳酸性酸中毒的风险, 肾小球滤过率处在 $30 \sim 44 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 和 $45 \sim 59 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者使用二甲双胍并不会增加乳酸性酸中毒的风险。中华医学会糖尿病分会和中华医学会内分泌学分会制定的专家共识不推荐肾小球滤过率 $< 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者起始二甲双胍治疗; 已经使用二甲双胍的患者, 若肾小球滤过率降到 $30 \sim 44 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 则应

减量使用, 肾小球滤过率降到 $30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 以下则应停止使用^[28]。因此, 5 期慢性肾脏病患者不推荐使用二甲双胍。

4 二甲双胍在肿瘤疾病中的应用

T2DM 和癌症有许多共同可变性的危险因素, 包括肥胖、体育运动、饮食、酒精、吸烟和临床表现前的长潜伏期因子。T2DM 是胰腺癌、子宫内膜癌、肝癌、结肠直肠癌、膀胱癌和乳腺癌的独立危险因素^[29]。研究^[30,31]发现, 二甲双胍可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路来抑制肿瘤的发生和发展, 且随着使用时间的延长和使用剂量的增加, 其作用效应也随之增强。结果显示, 与其他降糖药相比, 二甲双胍能够显著降低 T2DM 患者肿瘤的患病率和病死率, 有望成为抗肿瘤药物研究的新热点。一项研究^[32]表明, 抗糖尿病药物的使用与患有乳腺癌、结直肠癌、肺癌或胃癌的患者的生存率相关。根据临床特征和治疗因素调整后, 二甲双胍的使用与结直肠癌患者(风险比 0.55, 95% 可信区间 0.34 ~ 0.88), 以及其余的 4 种癌症类型的患者(风险比 0.75, 95% 可信区间 0.57 ~ 0.98)有较好的总生存率相关性。相比之下, 使用胰岛素的患者与所有类型的癌症有较差的生存率相关性(风险比 1.89, 95% 置信区间 1.57 ~ 2.29), 使用磺脲类药物的患者与乳腺癌或胃癌有较差的总生存率相关性(分别为风险比 2.87, 95% 置信区间 1.22 ~ 6.80; 风险比 2.05, 95% 置信区间 1.09 ~ 3.84)。病例对照和队列研究的多重荟萃分析^[33,34]显示, 使用二甲双胍可降低 10% ~ 40% 的癌症发病率, 病死率也降低了相似的范围。相反, 随机对照试验的荟萃分析^[33]显示癌症发病率无显著变化; 然而, 纳入的随机试验是为了治疗糖尿病或减少心血管事件而进行的, 且基线中位年龄在 47 ~ 60 岁之间, 随访时间也很短, 这使得检测二甲双胍对癌症发病率的影响存在不足。一项在美国临床试验注册库上注册的临床试验分析^[34]显示, 额外进行 23 项试验检查二甲双胍对有癌症风险参与者的影响, 还有 30 项术前研究和 30 项辅助研究。该研究显示, 二甲双胍的使用对癌症发病率或癌症病死率没有影响似乎是不可能的。由于其他可用的降糖药物对糖尿病患者的癌症结局都没有好处, 所以当有固定剂量的联合药物可用时, 推荐服用二甲双胍和其他降糖药物是有意义的。这使得它成为一种非常有吸引力的候选药物用于预防癌症。

5 二甲双胍在多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)中的应用

PCOS 是以长期无排卵和高雄激素水平为特征的妇科内分泌疾病,也是生育期妇女月经紊乱最常见的原因^[35]。PCOS 的发生与下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱及糖脂代谢异常有关^[36]。循证医学证据表明,二甲双胍可降低血浆胰岛素水平和雄激素水平,增加雌二醇分泌,改善 PCOS 患者的多毛症,促进其月经规律,并诱导排卵^[35]。同时,二甲双胍除可改善其胰岛素抵抗和高血糖症等代谢异常外,还可改善 PCOS 患者的受孕及生产存活率^[37]。其机制可能与二甲双胍减少胰岛素分泌、降低体质量、减轻胰岛素抵抗、提高雌激素水平、降低雄激素水平等因素有关。美国临床内分泌医师学会联合美国内分泌协会制定的 PCOS 临床诊治指南推荐二甲双胍作为 PCOS 青少年患者单药或多药(联合避孕药/抗雄激素药)联合治疗的一线用药,其初始剂量为 500 mg/d,随后每周增加 500 mg,直至 2 000 mg/d(分 2 次餐时或餐后服用),维持治疗数月,直至排卵、月经恢复;偏瘦的 PCOS 青少年患者的最低日剂量为 850 mg/d,超重和肥胖患者则应维持在 1 500~2 500 mg/d。另外,还有文献^[38,39]报道二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗 PCOS 能够更好地改善患者的性激素水平,并提高患者的排卵率和妊娠率。可以看出,虽然 PCOS 不是二甲双胍的适应证,但国内外应用该药治疗 PCOS 已有 10 多年的历史。

6 结语

二甲双胍已经使用了 60 多年,是目前全球应用最广泛的口服降糖药之一,国内外多种指南均推荐用于糖尿病患者的单一疗法或固定剂量联合疗法。在临床观察研究中还发现二甲双胍除有降糖作用外,对患有高血压、冠心病、心力衰竭、慢性肾脏病、PCOS 和肿瘤的患者有许多积极作用。二甲双胍用于上述非糖尿病疾病治疗的可能机制包括:激活 AMPK 通路,抑制血管平滑肌细胞增殖,减少单核细胞与血管内皮细胞的黏附;改善糖代谢,提高外周组织对胰岛素的敏感性,改善子宫内环境;激活 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/丝氨酸/苏氨酸激酶通路,阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞增殖等。二甲双胍无明显肝肾毒性,偶见消化道不良反应,多数患者能耐受,罕见乳酸中毒,且成本较低,具有广阔的临床应用前景。

参考文献

[1] Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effective-

ness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(9):602-613.

- [2] Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004,89(12):6068-6076.
- [3] Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study[J]. *Diabetes Care*, 2012,35(2):252-258.
- [4] Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, et al. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018,41(1):69-78.
- [5] Gomes MB, Rathmann W, Charbonnel B, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus worldwide: baseline patient characteristics in the global DISCOVER study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019,151:20-32.
- [6] DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1995,333(9):541-549.
- [7] McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract[J]. *Diabetologia*, 2016,59(3):426-435.
- [8] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug[J]. *Nat Med*, 2017,23(7):850-858.
- [9] Althunibat OY, Al Hroob AM, Abukhalil MH, et al. Fisetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Life Sci*, 2019,221:83-92.
- [10] Yang X, Xu Z, Zhang C, et al. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic β cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017,1863(8):1984-1990.
- [11] 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—2016 executive summary[J]. *Endocr Pract*, 2016,22(1):84-113.
- [12] Liu CL, Peng LN, Chen YT, et al. Potentially inappropriate prescribing(IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012,55(1):148-151.
- [13] Han Y, Xie H, Liu Y, et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019,18(1):96.
- [14] Tseng CH. Metformin and risk of hypertension in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018,7(13):e008860.
- [15] UK Prospective Diabetes Study(UKPADS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in over-

- weight patients with type 2 diabetes(UKPADS 34)[J]. Lancet,1998, 352(9131):854-865.
- [16] Landin-Wilhelmsen K. Metformin and blood pressure[J]. J Clin Pharm Ther, 1992,17(2):75-79.
- [17] Tsai CM, Kuo HC, Hsu CN, et al. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats[J]. Transl Res,2014,164(6):452-459.
- [18] Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure[J]. Diabetes Care, 2005,28(10):2345-2351.
- [19] Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study[J]. Circulation, 2005,111(5):583-590.
- [20] Shah DD, Fonarow GC, Horwich TB. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes [J]. J Card Fail, 2010,16(3):200-206.
- [21] 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[J]. Circ Heart Fail, 2013,6(3):395-402.
- [22] Tseng CH. Metformin use is associated with a lower risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort analysis[J]. J Am Heart Assoc,2019,8(21):e011640.
- [23] Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2018,20(5):853-872.
- [24] Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register[J]. BMJ Open, 2012,2(4):e001076.
- [25] Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. Diabetes Obes Metab, 2019,21(5):1199-1208.
- [26] Hung SC, Chang YK, Liu JS, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015,3(8):605-614.
- [27] Lazarus B, Wu A, Shin JI, et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: a community-based cohort study[J]. JAMA Intern Med, 2018,178(7):903-910.
- [28] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识[J]. 中华糖尿病杂志,2020,12(6):369-378.
- [29] Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events[J]. Diabetologia, 2018,61(10):2140-2154.
- [30] 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[J]. Am J Epidemiol, 2014,180(1):11-14.
- [31] Zhu N, Zhang Y, Gong YI, et al. Metformin and lung cancer risk of patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. Biomed Rep, 2015,3(2):235-241.
- [32] Baglia ML, Cui Y, Zheng T, et al. Diabetes medication use in association with survival among patients of breast, colorectal, lung, or gastric cancer[J]. Cancer Res Treat, 2019,51(2):538-546.
- [33] Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2014,7(9):867-885.
- [34] Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV, et al. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence [J]. Diabetologia, 2017,60(9):1639-1647.
- [35] 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[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009,(4):CD003053.
- [36] Gambineri A, Zanotti L. Polycystic ovary syndrome in familial partial lipodystrophy type 2(FPLD2): basic and clinical aspects[J]. Nucleus, 2018,9(1):392-397.
- [37] Di Pietro M, Parborell F, Irusta G, et al. Metformin regulates ovarian angiogenesis and follicular development in a female polycystic ovary syndrome rat model[J]. Endocrinology, 2015,156(4):1453-1463.
- [38] 唐婷婷. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征的疗效观察[J]. 中国临床新医学,2018,11(5):461-463.
- [39] 谢艳华. 青春期多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中国临床新医学,2013,6(3):285-290.
- [收稿日期 2020-10-26][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

杨周生,陈晓宇. 二甲双胍多效能药理作用的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(4):422-426.