

· 指南与共识 ·

二甲双胍临床应用专家共识 (2023 年版)

《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组

通信作者:母义明,解放军总医院第一医学中心内分泌科,北京 100853, Email: muyiming@301hospital.com.cn; 纪立农,北京大学人民医院内分泌科,北京 100044, Email: jiln@bjmu.edu.cn

【摘要】 二甲双胍具有良好的降糖作用以及降糖之外的多种益处,可与其他任何降糖药物联用,且具有良好的成本效益。在无胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 或钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 心肾保护的强适应证的情况下,二甲双胍应作为新诊断 2 型糖尿病控制高血糖的一线用药和降糖药物联合治疗的基础用药。二甲双胍本身不增加肝、肾功能损害的风险,已出现肾功能不全的患者应根据估算的肾小球滤过率水平调整二甲双胍的剂量。正确使用二甲双胍不增加乳酸性酸中毒风险。长期使用二甲双胍与维生素 B₁₂ 水平的下降有关,维生素 B₁₂ 摄入或吸收不足的患者应定期监测并适当补充维生素 B₁₂。鉴于二甲双胍相关基础和临床研究取得的一些新进展,共识更新专家组在《二甲双胍临床应用专家共识 (2018 年版)》的基础上进行了更新,形成本共识意见。

【关键词】 二甲双胍;糖尿病,2 型;临床应用;共识

DOI: 10. 3760/cma.j.cn112138-20230305-00131

Chinese Expert Consensus on Metformin in Clinical Practice: 2023 Update Expert Group for Updating Chinese Expert Consensus on Metformin in Clinical Practice

Corresponding author: Mu Yiming, Department of Endocrinology, First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: muyiming@301hospital.com.cn; Ji Linong, Department of Endocrinology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, Email: jiln@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Metformin has robust glucose-lowering effects and multiple benefits beyond hypoglycemic effects. It can also be used in combination with various hypoglycemic drugs and is cost effective. In the absence of the strong indications of glucagon like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) or sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) for cardiorenal protection, metformin should be used as the first-line pharmacological treatment for newly diagnosed type 2 diabetes and the basic drug for the combined treatment of hypoglycemic drugs. Metformin does not increase the risk of liver and kidney function damage, but patients with renal dysfunction should adjust the dosage of metformin based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) levels. Moreover, the correct use of metformin does not increase the risk of lactic acidosis. Because long-term use of metformin is associated with a decrease in vitamin B₁₂ levels, patients with insufficient intake or absorption of vitamin B₁₂ should be regularly monitored and appropriately supplemented with vitamin B₁₂. In view of the new progress made in the basic and clinical research related to metformin, the consensus updating expert group updated the consensus on the basis of the Expert Consensus on the Clinical Application of Metformin (2018 Edition).

【Keywords】 Metformin; Diabetes mellitus, type 2; Clinical practice; Consensus

DOI: 10. 3760/cma.j.cn112138-20230305-00131

二甲双胍最早在 1957 年正式应用于临床治疗糖尿病,在我国也已有 30 余年的临床应用经验。二

甲双胍具有良好的疗效、安全性、卫生经济学证据以及心血管保护相关的证据,并且具有多种降糖外

的作用,已被国内外多个指南推荐为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 控制高血糖的基础治疗药物。

近年来,二甲双胍相关的基础和临床研究均取得了若干新进展,新型降糖药物与二甲双胍联合使

用的临床证据日益丰富。因此,专家组对《二甲双胍临床应用专家共识(2018 年版)》^[1] 进行再次更新。主要推荐意见见表 1。

一、临床地位与使用时机

1. 二甲双胍是控制高血糖的基础治疗药物;二

表 1 二甲双胍临床应用主要推荐意见

项目及推荐内容	推荐级别	证据水平
临床地位与使用时机		
1. 二甲双胍是控制高血糖的基础治疗药物。在无 GLP-1RA 或 SGLT2i 心肾保护强适应证的情况下,建议二甲双胍作为 2 型糖尿病的首选一线降糖药物并一直保留在治疗方案中	I	A
2. 因改善心肾临床结局需要优先使用 GLP-1RA 或(和)SGLT2i 治疗时,二甲双胍可作为联合治疗方案首选的降糖药物	I	B
3. 二甲双胍适用于体重正常、超重或肥胖的 2 型糖尿病患者,其疗效和不良反应与体重指数无关	I	A
作用机制		
二甲双胍的降糖机制主要包括减少肝糖输出、改善胰岛素抵抗、减少小肠内葡萄糖吸收、促进葡萄糖向肠道排泄		
剂量与疗效		
1. 二甲双胍起效最小剂量为 500 mg/d,最佳有效剂量 2 000 mg/d,成人最大推荐剂量 2 550 mg/d。二甲双胍的疗效具有剂量依赖效应。若患者能够耐受,建议逐渐加量至最佳有效剂量	I	A
2. 二甲双胍单药治疗可使 HbA1c 下降 1.0%~1.5%,并可与其他任何降糖药物联合治疗,以进一步改善血糖控制	I	A
3. 在二甲双胍最大耐受剂量基础上早期联合 DPP-4i 治疗,可更有效地改善长期血糖控制	I	A
4. 二甲双胍与胰岛素联合可以减少胰岛素用量并降低胰岛素治疗带来的体重增加和低血糖风险	II a	B
特殊人群用药		
1. 二甲双胍可用于 10 岁及以上的儿童和青少年 2 型糖尿病患者	II a	B
2. 老年和肾功能不全的 2 型糖尿病患者应在用药前及接受药物治疗期间定期检查肾功能,并根据 eGFR 水平调整二甲双胍的剂量	II a	B
3. 二甲双胍在 eGFR<45 ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² 的患者中慎用或减量使用,在 eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² 的患者中禁用	II b	B
4. 二甲双胍在患者血清转氨酶超过正常上限 3 倍以上时应避免使用	III	B
5. 二甲双胍在急性及失代偿性心力衰竭患者中应避免使用	III	B
6. 我国尚未批准二甲双胍用于 1 型糖尿病治疗,但对于 10 岁以上的超重或肥胖 1 型糖尿病患者可以在知情同意情况下酌情使用	II b	B
7. 患者在接受造影检查前和检查时、麻醉/手术时建议停用二甲双胍,检查后和术后至少 48 h 且复查肾功能无恶化后再重新开始治疗	III	B
安全性		
1. 二甲双胍最常见的不良反应是胃肠道反应。小剂量起始,逐渐加量,非缓释制剂分次随餐服用或改成缓释制剂,可减少胃肠道不良反应	II a	B
2. 二甲双胍本身几乎不增加肝、肾功能损害的风险	II a	B
3. 二甲双胍与乳酸性酸中毒发生风险间的关系尚不确定。在掌握好禁忌证的前提下,长期使用二甲双胍不增加乳酸性酸中毒风险	II a	B
4. 长期使用二甲双胍与维生素 B ₁₂ 水平的下降有关。维生素 B ₁₂ 摄入或吸收不足的患者每年监测 1 次血清维生素 B ₁₂ 水平是有益的	II a	B
对心血管系统的影响		
1. 二甲双胍具有心血管保护作用。二甲双胍可减少超重或肥胖的新诊断 2 型糖尿病患者发生心血管疾病的风险,也可减少已存在心血管疾病的 2 型糖尿病患者心血管疾病再次发作的风险	II a	B
2. 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病或心血管高危因素、心力衰竭、慢性肾脏病时,二甲双胍与具有心血管或肾脏获益证据的 GLP-1RA 或 SGLT2i 联合治疗,有助于血糖控制达标和降低心血管疾病发生的风险	II a	C
对糖尿病的预防作用		
二甲双胍可有效降低糖尿病前期人群发生 2 型糖尿病的风险	II b	A

注:GLP-1RA 为胰高糖素样肽-1 受体激动剂;SGLT2i 为钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;HbA1c 为糖化血红蛋白;DPP-4i 为二肽基肽酶 4 抑制剂;eGFR 为估算的肾小球滤过率;推荐级别: I 为推荐使用, II a 为应当考虑, II b 为可以考虑, III 为不推荐使用;证据水平: A 为高质量证据, B 为中等质量证据, C 为有限数据或专家意见

二甲双胍具有良好的降糖疗效,并可轻度减轻体重。在糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)基线值相似条件下,最佳有效剂量(2 000 mg/d)二甲双胍的降糖疗效优于其他口服降糖药^[2]。与其他口服降糖药作为一线治疗相比,以二甲双胍作为一线治疗的患者需要联合第二种口服降糖药或胰岛素治疗的时间最晚^[3],后续需要调整治疗方案的概率也最低^[4]。二甲双胍可与其他任何降糖药物联合治疗,以进一步改善血糖控制;与胰岛素联合治疗时还可以减少胰岛素用量,从而降低胰岛素治疗带来的体重增加和低血糖风险。二甲双胍还具有许多降糖外的作用。

二甲双胍具有良好的安全性和耐受性,单独使用不增加低血糖的发生风险,其胃肠道不良反应多为一过性的;在掌握好禁忌证的前提下,长期使用二甲双胍不增加高乳酸血症或乳酸性酸中毒风险^[5];与其他降糖药物相比,二甲双胍具有良好的成本效益^[6]。因此,国内外多个指南^[7-10]推荐二甲双胍作为 T2DM 控制高血糖的基础用药。

在没有胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon like peptide 1 receptor agonist, GLP-1RA)或钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)心肾保护强适应证的情况下,建议二甲双胍作为 T2DM 的首选一线降糖药物,并一直保留在糖尿病治疗方案中。因改善心肾临床结局需要优先使用 GLP-1RA 或/和 SGLT2i 治疗时,二甲双胍可作为联合治疗方案首选的降糖药物。

2. 二甲双胍的疗效不受体重限制:回顾性和前瞻性临床研究结果显示,二甲双胍在正常体重、超重和肥胖的 T2DM 患者中降糖疗效相当,不良反应相似,且在超重和肥胖患者中的减重效果更佳^[11-12]。因此,无论 T2DM 患者是正常体重、超重和肥胖,均可推荐二甲双胍为控制高血糖的基础用药。

二、作用机制

二甲双胍改善高血糖的主要机制为作用于肝脏,抑制糖异生,减少肝糖输出;作用于外周组织(肌肉、脂肪),提高胰岛素敏感性,增加对葡萄糖的摄取和利用,促进肌肉糖原合成,降低游离脂肪酸;作用于肠道,抑制肠壁细胞摄取葡萄糖,促进葡萄糖向肠道排泄,提高 GLP-1 水平^[13-14]。二甲双胍作用的分子机制可能与通过作用于 PEN2(γ -分泌酶的一个亚基),激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),

改善肌肉、脂肪及肝脏的能量代谢有关^[15]。

三、剂量与疗效

1. 二甲双胍的最小、最大及最佳使用剂量:在 500~2 000 mg/d 的剂量范围内,二甲双胍的降糖效果与剂量呈正相关。扣除安慰剂效应后,500 mg/d 二甲双胍可降低 HbA1c 0.6%,2 000 mg/d 可降低 HbA1c 2.0%且胃肠道不良反应与 1 000 mg/d 或 1 500 mg/d 无明显差异^[16]。二甲双胍起效的最小推荐剂量为 500 mg/d,最佳有效剂量为 2 000 mg/d。成人普通片可用的最大剂量为 2 550 mg/d,缓释剂型推荐最大剂量为 2 000 mg/d。

2. 二甲双胍使用剂量的调整:二甲双胍可在进餐时服用或餐后立即服用,剂量调整原则为“小剂量起始,逐渐加量”,通常每日剂量 1 500~2 000 mg,分 2~3 次服用。考虑药物的疗效和患者依从性,可采用简化的剂量调整方案,如起始 500 mg、每日 2 次,若无明显胃肠道不良反应,逐步增加至 500 mg、每日 3 次或 1 000 mg、每日 2 次(或最大耐受剂量)。从二甲双胍普通片转换为缓释片时,推荐相同剂量转换。

3. 二甲双胍的剂型:目前国内外主要为单一成分的二甲双胍普通片、二甲双胍缓释片或胶囊、二甲双胍肠溶片或胶囊。此外,还有二甲双胍与其他口服降糖药组成的复方制剂。

4. 不同剂型二甲双胍的疗效区别:不同剂型的二甲双胍主要区别在于给药后溶出和释放方式不同,相同剂量的制剂之间降糖疗效无差异^[17]。普通片在胃内崩解释放,肠溶片和胶囊在肠道崩解释放,缓释片和缓释胶囊在胃肠道内缓慢溶出、释放。相较于普通片,缓释制剂具有更少的腹胀和腹泻不良反应^[18],患者依从性更高。

5. 二甲双胍单药治疗:系统评价结果显示,二甲双胍可使 T2DM 患者的 HbA1c 降低 1.0%~1.5%(扣除安慰剂效应)^[19-21]。国外研究显示,在新诊断的 T2DM 患者中,与安慰剂相比,二甲双胍单药(最大剂量至 2 500 mg/d)治疗 29 周可降低空腹血糖 3.2 mmol/L、餐后血糖 4.0 mmol/L、HbA1c 1.8%(扣除安慰剂效应)^[22]。我国研究显示,与基线相比,二甲双胍单药(2 000 mg/d)治疗 16 周可使新诊断 T2DM 患者的 HbA1c 降低 1.8%,且不受体重指数影响^[11]。在中国新诊断 T2DM 初始治疗方案探讨(MARCH)研究中,新诊断 T2DM 患者接受二甲双胍(1 500 mg/d)或阿卡波糖(300 mg/d)治疗 48

周, HbA1c 分别下降 1.12% 和 1.11%^[23]; 且在不同胰岛 β 细胞功能的患者中降糖效果相似^[24]。

6. 二甲双胍联合其他口服降糖药: 二甲双胍与胰岛素促泌剂(磺脲类药物或格列奈类药物)联合, 协同增效, 但需注意体重增加和低血糖风险。在新诊断、高基线 HbA1c 水平的 T2DM 患者中, 瑞格列奈和二甲双胍联合比单用瑞格列奈更有效降低 HbA1c, 且低血糖发生风险无显著增加^[25]。

二甲双胍与噻唑烷二酮类联合治疗时, 降糖疗效和改善胰岛素抵抗的作用优于单用噻唑烷二酮类或二甲双胍^[26], 但需注意体重增加、水钠潴留等风险。

二甲双胍与 α -糖苷酶抑制剂联合, 可兼顾空腹血糖和餐后血糖。超重 T2DM 患者在二甲双胍疗效不佳时, 联合阿卡波糖能更好控制血糖和体重^[27]。然而, 这两种药物联合可能增加胃肠道不良反应的发生风险。

二甲双胍单药控制不佳的 T2DM 患者联合二肽基肽酶 4 抑制剂(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP-4i)可有效改善血糖水平且耐受性良好。已有研究显示, 二甲双胍逐渐增加剂量(2 000 mg/d)治疗与低剂量二甲双胍(1 000 mg/d)联合 DPP-4i 的疗效和安全性相似^[28-29]。维格列汀与二甲双胍早期联合治疗新诊断 T2DM 研究(VERIFY)显示, 与二甲双胍单药治疗相比, DPP-4i 与二甲双胍(2 000 mg/d)早期联合治疗可显著减少起始治疗失效相对风险达 49%^[30]。因此, 若患者不存在禁忌证或不耐受, 将二甲双胍调整至最佳有效剂量并联合 DPP-4i 治疗, 可更有效地改善长期血糖控制。

二甲双胍单药控制不佳的 T2DM 患者联合 SGLT2i 可进一步降低血糖, 显著减轻体重及改善血压控制^[31-33]。目前已在我国上市的 SGLT2i 包括达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净、恒格列净以及二甲双胍/恩格列净复方制剂。SGLT2i 可以显著降低 T2DM 患者的主要不良心血管事件和死亡风险、心力衰竭住院风险及肾脏不良结局风险^[34-36]。

7. 二甲双胍联合 GLP-1RA: 二甲双胍基础上联合 GLP-1RA, 可进一步降低 HbA1c, 提高血糖控制达标率, 改善胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗, 降低体重和收缩压, 且不增加低血糖事件的发生风险^[37-38]。我国研究显示, 与格列美脲联合二甲双胍相比, 利拉鲁肽联合二甲双胍的降糖疗效相当, 但

患者的体重和血压显著降低, 低血糖发生风险更小, 胃肠道不良反应增加^[38]。GLP-1RA 可以显著降低 T2DM 患者的主要不良心血管事件风险, 并减少新发大量白蛋白尿风险^[34, 39-40]。

8. 二甲双胍联合胰岛素: 二甲双胍可增强肝脏和外周组织的胰岛素敏感性, 与胰岛素联合治疗时可减少胰岛素的用量。因此, 口服降糖药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者启动胰岛素治疗后建议保留二甲双胍。相较于单用胰岛素治疗, 二甲双胍联合胰岛素治疗显著提高降糖疗效, 减少胰岛素用量, 降低体重增加和低血糖风险。每日多次胰岛素注射或胰岛素泵强化治疗的住院 T2DM 患者, 联合二甲双胍治疗可显著减少血糖波动和夜间低血糖的发生风险^[41]。

9. 经短期胰岛素强化治疗后胰岛功能较好的 T2DM 患者可以转换为以二甲双胍为基础的口服降糖药物治疗: 我国研究显示, 基线 HbA1c 水平较高的新诊断 T2DM 患者经过短期胰岛素强化治疗(short-term intensive insulin therapy, IIT)后, 转换为以二甲双胍为基础的口服降糖药治疗与转换为甘精胰岛素治疗的疗效相当, 且前者方案简单易行, 成本效益更佳^[42]。在另一项研究中, T2DM 患者早期接受为期 3 周的 IIT 治疗之后, 分别进行二甲双胍维持治疗, 或每 3 个月进行 1 次 IIT 治疗, 持续 2 年, 结果显示周期性 IIT 治疗并不能进一步增强二甲双胍维持治疗对 β 细胞功能的影响^[43]。因此, 对于接受 IIT 治疗后高血糖症状得到显著改善的新诊断 T2DM 患者, 若胰岛功能较好, 推荐转换为以二甲双胍为基础的单药或联合降糖治疗方案^[44]。

10. 二甲双胍应尽早足量使用以维持更长的达标时间: 糖尿病转归进展研究(ADOPT)显示, 新诊断 T2DM 患者使用二甲双胍(2 000 mg/d)单药治疗可在长达 4 年时间里维持二甲双胍治疗组的平均 HbA1c < 7%^[45]。在一项为期 104 周的研究中, 与 DPP-4i 单药治疗相比, 二甲双胍(2 000 mg/d)单药治疗可使平均 HbA1c < 7% 的时间增加约 24 周^[46]。因此, 在选择口服降糖药单药治疗时, 最佳有效剂量的二甲双胍有助于维持血糖长期良好控制。

11. 二甲双胍的减重效果: 二甲双胍具有轻度减轻体重的作用。中国新诊断 T2DM 患者经二甲双胍单药治疗 16 周, 体重正常、超重及肥胖患者的体重分别下降 1.47、2.81 及 2.92 kg^[11]; 体重越重、腰围越大的患者, 使用二甲双胍治疗后体重下降越

多^[47]。磺脲类、噻唑烷二酮类、胰岛素等降糖药物可增加体重,联合二甲双胍可减轻上述药物对体重增加的影响。

四、特殊人群用药

1. 妊娠期高血糖患者:我国尚无二甲双胍在孕妇中应用的适应证。对于计划怀孕或已经怀孕的患者,降糖药物首选胰岛素。对于存在严重胰岛素抵抗、增加胰岛素剂量难以有效控制血糖的孕妇,可在知情同意的基础上加用二甲双胍^[7, 48]。虽然在系统评价中妊娠期应用二甲双胍与胰岛素相比未增加不良妊娠结局^[49-51],但长期随访研究显示二甲双胍可以通过胎盘进入胎儿体内,可能对子代的生长发育和长期体重有影响^[52-55]。因此,仅当孕妇无法使用胰岛素治疗或医生认为不适宜胰岛素治疗时,二甲双胍可以作为一种替代选择^[48, 56]。二甲双胍禁用于 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 孕妇、妊娠高血压、先兆子痫、宫内发育迟缓患者^[57-58]。

2. 哺乳期妇女:二甲双胍可通过乳汁排泄,在哺乳期间不推荐服用二甲双胍,结束哺乳后可恢复使用。研究显示,服用二甲双胍的哺乳期妇女的乳汁中可检测出二甲双胍,乳汁/血浆药物浓度比介于 0.13~1 之间。这可导致婴儿间接服用的剂量约为母体体重调整剂量的 0.11%~1%^[59-60]。由于研究的样本量小且在婴儿中收集的不良反应数据有限,这些研究并未明确在哺乳期间使用二甲双胍对婴儿的影响。因此,鉴于目前尚无二甲双胍对婴幼儿儿童发育和健康影响的数据,本专家共识不建议哺乳期妇女服用二甲双胍。

3. 儿童和青少年 T2DM 患者:二甲双胍是目前唯一一个获批用于 10 岁及以上儿童和青少年 T2DM 的口服降糖药,每日最高剂量不超过 2 000 mg,不推荐用于 10 岁以下的儿童。2023 年版美国糖尿病学会 (ADA) 指南建议,肾功能正常的儿童和青少年 T2DM 患者当 HbA1c<8.5% 时,二甲双胍作为起始治疗;如果 HbA1c≥8.5% 或随机血糖≥13.9 mmol/L 伴有明显的高血糖症状且无酮症酸中毒,推荐首选基础胰岛素治疗,同时启用二甲双胍,并从小剂量开始逐渐增加到治疗剂量^[10]。

4. 65 岁以上老年患者:对于肾功能正常的老年 T2DM 患者,在无 GLP-1RA 或 SGLT2i 心肾保护强适应证的情况下,二甲双胍仍是首选的降糖药物,且没有具体的年龄限制^[61-62]。若老年患者已出现

肾功能不全,建议 3~6 个月检查 1 次肾功能,并根据估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 调整二甲双胍的剂量。

5. 肾功能不全患者:二甲双胍本身对肾功能无不良影响,但因二甲双胍以原形从肾脏排泄,对于已出现肾功能不全的患者,二甲双胍蓄积和发生乳酸性酸中毒的风险增加,开始治疗前以及治疗后应至少每年检查 1 次肾功能。建议根据患者的 eGFR 水平调整二甲双胍的使用剂量。国内二甲双胍说明书推荐 eGFR<45 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 时禁用。2022 年版改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南^[9] 和 2023 年版 ADA 指南^[10] 推荐二甲双胍在 eGFR<45 ml·min⁻¹·1.73 mm⁻² 时减量使用, eGFR<30 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 时禁用。

观察性研究证据支持二甲双胍可用于慢性肾脏病 3b 期患者^[63-65],二甲双胍的使用甚至与患者全因死亡风险降低相关,且不增加乳酸性酸中毒风险,但仍有待高质量的随机对照临床试验加以验证。2023 年版 ADA 指南推荐: eGFR<30 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 的患者禁用二甲双胍;服用二甲双胍时应监测 eGFR;当 eGFR 下降至<45 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 时,应重新评估继续治疗的获益和风险,如果需要继续二甲双胍治疗,可以减低药物剂量;对于 eGFR 30~60 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 的患者,使用含碘造影剂之前应暂停二甲双胍^[10]。2022 年版 KDIGO 指南指出:二甲双胍适用于 eGFR>30 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 的患者, eGFR 30~45 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 时,二甲双胍剂量应控制在 1 000 mg/d; eGFR 45~59 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 且伴乳酸性酸中毒风险时,二甲双胍剂量也应控制在 1 000 mg/d^[9]。

6. 肝功能不全患者:二甲双胍不经过肝脏代谢,几乎不增加肝功能损害风险。系统评价显示,二甲双胍对肝病的治疗有益,特别是在有胰岛素抵抗和炎症反应的情况下^[66]。Meta 分析显示,二甲双胍较噻唑烷二酮类药物可显著改善患者碱性磷酸酶水平^[67]。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正常上限 3 倍或有严重肝功能不全的患者避免使用二甲双胍。

7. 心力衰竭患者:二甲双胍禁用于急性和失代偿性心力衰竭的患者。二甲双胍本身不会导致心力衰竭,也不是慢性心力衰竭的禁忌药物。回顾性队列研究^[68] 和系统评价结果^[69] 提示, T2DM 合并心力衰竭患者接受二甲双胍治疗还可能降低心力衰

竭住院或死亡风险。T2DM 合并慢性心力衰竭时,可根据患者的 HbA1c 水平分层选择治疗方案,如果 HbA1c 值超过目标值 1.5% 且 $\leq 10\%$,可采用 SGLT2i 与二甲双胍联合治疗^[70]。

8. T1DM 患者:T1DM 患者必须使用胰岛素治疗。我国尚未批准二甲双胍用于 T1DM 治疗,但对于 10 岁以上的超重或肥胖 T1DM 患者可以在知情同意情况下酌情使用。已有研究显示,使用胰岛素治疗的 T1DM 患者联合二甲双胍可轻度降低 HbA1c、减轻体重、降低低密度脂蛋白胆固醇水平,且不增加低血糖及糖尿病酮症酸中毒的发生风险,但不能改善长期血糖控制^[71-72]。国内小样本研究显示,二甲双胍可改善儿童和青少年 T1DM 患者的心率变异性,或可改善心血管自主神经功能^[73]。

9. 患者造影或麻醉/手术前停用二甲双胍及恢复使用时间:向血管内注射碘化造影剂可能导致造影剂肾病,可能引起二甲双胍蓄积和增加乳酸性酸中毒的风险。因此,患者在造影检查前和检查时建议停用二甲双胍,在检查完成至少 48 h 后且复查肾功能无恶化的情况下可恢复使用。在接受常规、脊髓或硬膜外麻醉的手术时建议停用二甲双胍,术后至少 48 h 或恢复进食并且肾功能经评估稳定后可以重新开始治疗。

五、安全性

1. 二甲双胍的禁忌证:二甲双胍的禁忌证包括:(1)严重的肾功能不全;(2)可能影响肾功能的急性病情,如脱水、严重感染、休克等;(3)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),例如失代偿性心力衰竭、呼吸衰竭、近期发作的心肌梗死和休克;(4)严重感染和外伤、外科大手术,临床有低血压和缺氧等;(5)对该药中任何成分过敏者;(6)任何急性代谢性酸中毒,包括酮症酸中毒、乳酸性酸中毒;(7)肝功能不全、急性酒精中毒、酗酒;(8)维生素 B₁₂、叶酸缺乏未纠正者。

2. 二甲双胍常见不良反应:二甲双胍最常见的不良反应是恶心、呕吐、腹泻、腹痛和食欲不振,多发生于治疗早期,随着治疗时间的延长,大多数患者通常可以自行缓解。小剂量开始,逐渐增加剂量或者改用缓释制剂可提高胃肠道耐受性。

3. 二甲双胍对维生素 B₁₂ 吸收的影响:长期服用二甲双胍可引起维生素 B₁₂ 缺乏^[74-76]。建议维生素 B₁₂ 摄入或吸收不足的患者在开始服用二甲双胍治疗前及治疗后每年监测 1 次维生素 B₁₂ 水平,若

缺乏应适当补充,尤其是合并贫血和周围神经病变的患者^[10,77-78]。

4. 二甲双胍与乳酸性酸中毒:尚无确切的证据表明正确使用二甲双胍与乳酸性酸中毒有关,肝、肾功能正常的患者长期应用二甲双胍并不增加乳酸性酸中毒风险。正确使用二甲双胍的乳酸性酸中毒发生率与其他降糖治疗无明显差异^[65,79]。

5. 二甲双胍与非降糖药物的相互作用:下述情况建议密切监测血糖,并调整二甲双胍和(或)相互作用的药物剂量:(1)使用经肾小管排泄的阳离子药物,如氨氯吡咪、地高辛、吗啡、普鲁卡因胺、奎尼丁、奎宁、雷尼替丁、氨苯蝶啶、甲氧苄氨嘧啶、万古霉素等;(2)服用某些可引起血糖升高的药物,如噻嗪类或其他利尿剂、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、异烟肼等;(3)因氯磺丙脲在体内作用持续时间为 24~48 h,易发生低血糖。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;(4)二甲双胍有增加华法林的抗凝血倾向;(5)合用树脂类药物(如苏合香、血竭、乳香等)会减少二甲双胍的吸收。

6. 二甲双胍与饮酒:服用二甲双胍时应避免饮酒。酒精可以抑制肝糖原分解和体内糖原异生。上述两个反应是人体饥饿时通过分解体内储存的肝糖原释放葡萄糖或分解脂肪合成葡萄糖从而保持血糖稳态的关键反应。服用二甲双胍的糖尿病患者如果大量饮酒,特别是空腹饮酒,会加重抑制糖异生反应和肝糖原分解,从而导致更严重的低血糖。在肝肾功能受损或伴有可导致机体缺氧疾病的情况下,服用二甲双胍期间饮酒,将导致乳酸性酸中毒的风险显著增加^[80-82]。

六、对心血管系统的影响

二甲双胍对心血管的保护作用机制包括改善血糖、减轻体重、调节肠道菌群、调节凝血功能、减少炎症和氧化应激、改善血管内皮功能以及其他代谢指标等^[83-84]。

多项随机对照临床试验、前瞻性观察性研究和大型 Meta 分析均显示长期使用二甲双胍与心血管疾病和心血管死亡风险降低相关。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)探索了 T2DM 不同治疗策略对糖尿病并发症的影响,从研究启动持续随访至今长达 44 年。UKPDS 34 研究结果显示,在超重或肥胖的新诊断 T2DM 患者中,与常规治疗组相比,早期使

用二甲双胍强化血糖控制组心肌梗死风险下降 39%, 全因死亡风险下降 36%, 任何糖尿病相关终点风险下降 32%^[85]。UKPDS 长期随访结果显示, 使用二甲双胍治疗早期改善血糖控制所带来的代谢记忆效应持续存在, 成本效益佳^[86-87]。减少动脉粥样硬化血栓形成保持健康登记调查 (REACH) 随访 2 年结果显示, 与其他降糖药相比, 二甲双胍可使 T2DM 伴动脉粥样硬化血栓形成患者的全因死亡风险下降 24%^[88]。高胰岛素血症-代谢效应的结果 (HOME) 研究随访 4.3 年的次要终点分析显示, 二甲双胍联合胰岛素比单用胰岛素治疗显著减少 T2DM 患者大血管事件风险 39%^[89]。基于中国人群的二甲双胍和格列吡嗪对 T2DM 伴冠状动脉疾病患者心血管结局的影响 (SPREAD-DIMCAD) 研究随访 3 年结果显示, 对于有冠心病病史的 T2DM 患者, 与格列吡嗪相比, 二甲双胍治疗组的复合心血管事件发生风险降低 46%^[90]。大型 Meta 分析结果也支持二甲双胍可降低 T2DM 合并冠心病患者心血管事件发生风险和心血管死亡风险^[91-92]。新近一项队列研究比较了 T2DM 患者应用 SGLT2i 或二甲双胍作为一线治疗的心血管预后, 结果显示, 两者的心肌梗死、卒中及死亡的复合终点的发生风险相似^[93]。

以上临床证据表明, 二甲双胍可减少超重或肥胖的新诊断 T2DM 患者发生心血管疾病的风险, 也可减少已存在心血管疾病的 T2DM 患者心血管疾病再次发作的风险。基于二甲双胍良好的降糖作用及其对心血管代谢危险因素改善作用, T2DM 合并动脉粥样硬化性心血管疾病或心血管高危因素、心力衰竭、慢性肾脏病时, 具有心血管或肾脏获益证据的 GLP-1RA 或 SGLT2i 与二甲双胍联合治疗, 将有助于血糖控制达标和降低心血管疾病发生的风险。

七、对糖尿病的预防作用

多个糖尿病预防研究结果显示, 二甲双胍能够显著降低糖尿病前期人群发生糖尿病的风险, 具有长期有效性和良好的成本效益^[94-96]。Meta 分析显示, 无论东西方人群, 二甲双胍与安慰剂或常规生活方式管理相比, 都可降低新发糖尿病风险, 在亚洲人群中效果更佳^[97]。2023 年版 ADA 指南推荐: 糖尿病前期成人应考虑使用二甲双胍预防 T2DM, 尤其是年龄 25~59 岁、体重指数 ≥ 35 kg/m²、空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L、HbA1c $\geq 6.0\%$ 的成人及既往有

妊娠期糖尿病的女性^[10]。

目前我国尚未批准二甲双胍用于预防糖尿病。二甲双胍在糖尿病前期人群中长期应用的有效性和安全性证据较为充分, 糖尿病高危人群或具有健康需求、有经济和医疗条件的成人, 可以考虑在生活方式干预的同时使用二甲双胍预防糖尿病。

八、其他作用

1. 对血脂的作用: 二甲双胍能够改善脂肪的合成与代谢, 降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平, 而保持或轻度增加高密度脂蛋白胆固醇水平^[98-99]。

2. 对非酒精性脂肪肝的作用: 尽管二甲双胍不能改善非酒精性脂肪性肝炎的病理变化, 但可以改善胰岛素抵抗、降低血糖及减轻体重。因此, 二甲双胍可用于超重或肥胖 T2DM 合并非酒精性脂肪肝患者的降糖治疗^[100]。一项综述中汇总了 14 项临床研究评价二甲双胍对非酒精性脂肪肝患者肝脏组织学、血清酶学、胰岛素抵抗等指标的改善情况, 所有研究均显示胰岛素抵抗指数明显改善, 13 项研究显示血清酶学 (丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶) 明显下降, 5 项研究显示二甲双胍对肝脏炎症、脂肪变性和纤维化有显著改善作用^[101]。

3. 对多囊卵巢综合征的作用: 我国尚未批准二甲双胍用于治疗多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS)。2018 年版《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》推荐, 二甲双胍可用于下列情况: (1) PCOS 伴胰岛素抵抗的患者; (2) PCOS 不孕、氯米酚抵抗患者促性腺激素促排卵前的预处理^[102]。研究表明, 二甲双胍用于 PCOS 患者除改善胰岛素抵抗和代谢异常外, 还可诱导排卵, 恢复月经, 且在怀孕初期停止服用二甲双胍不会增加流产率^[52, 103]。二甲双胍的使用与子代肥胖风险增加相关^[52], PCOS 合并妊娠患者慎用。

4. 二甲双胍与肿瘤: 已有研究显示, T2DM 与结直肠癌、肝细胞癌、胆囊癌、乳腺癌、子宫内膜癌、胰腺癌等恶性肿瘤发生风险增高相关^[104-105]。Meta 分析显示, 二甲双胍治疗与肺癌、前列腺癌、直肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的发生风险降低相关^[106-109]。

5. 二甲双胍与认知功能: 二甲双胍对认知功能的影响目前尚不明确。基础研究显示, 二甲双胍可通过 AMPK 信号通路激活下游的神经干细胞中的非典型 PKC-CBP 通路, 促进新神经元的生长, 或对

神经系统损伤具有修复作用^[110]。前瞻性观察性研究显示,二甲双胍的使用与老年 T2DM 患者认知功能减退的发生风险降低相关^[111]。回顾性队列研究显示,二甲双胍的使用与 T2DM 患者发生帕金森病的风险降低相关^[112]。

6. 二甲双胍与新型冠状病毒感染:现有研究证据表明,正在服用二甲双胍的糖尿病患者感染新型冠状病毒后具有潜在的获益。多项观察性研究或回顾性队列研究显示,入院前接受二甲双胍治疗与糖尿病合并新型冠状病毒感染患者的重症和死亡风险降低有关^[113-114]。一项网络 Meta 分析显示,糖尿病合并新型冠状病毒感染患者使用二甲双胍较不使用二甲双胍者死亡风险显著下降达 26%^[115]。随机、双盲、安慰剂对照研究 (COVID-OUT) 的次要终点结果显示,早期使用二甲双胍治疗可显著降低新型冠状病毒感染患者急诊就诊、住院或死亡的风险达 42%^[116]。确诊新型冠状病毒感染的糖尿病患者,若疑似存在或已明确为低氧血症和重症感染时,需要考虑停用二甲双胍,这是基于二甲双胍可能诱发乳酸性酸中毒风险增加的顾虑。

九、小结

二甲双胍具有良好的降糖作用和潜在的心血管保护作用,长期使用安全性良好。若无禁忌证和不耐受,且无 GLP-1RA 或 SGLT2i 心肾保护的强适应证的情况下,二甲双胍仍应作为新诊断 T2DM 患者控制高血糖的一线用药和降糖药物联合治疗的基础用药,并贯穿于糖尿病治疗的全程。

执笔:洪天配;周翔海;吕朝晖

共识更新专家组成员(按姓氏拼音顺序)

陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院内分泌科);郭立新(北京医院 国家老年医学中心内分泌科);郭淑琴(保定市第一中心医院内分泌科);洪天配(北京大学第三医院内分泌科);姬秋和(西北大学附属西安国际医学中心医院内分泌科);纪立农(北京大学人民医院内分泌科);纪立伟(北京医院·国家老年医学中心药剂科);李全民(火箭军特色医学中心内分泌科);李小英(复旦大学中山医院内分泌科);李延兵(中山大学附属第一医院内分泌科);李益明(复旦大学附属华山医院内分泌科);李勇(复旦大学附属华山医院心内科);刘靖(北京大学人民医院心内科);吕朝晖(解放军总医院第一医学中心内分泌科);马建华(南京市第一医院内分泌科);母义明(解放军总医院第一医学中心内分泌科);彭永德(上海市第一人民医院内分泌科);单忠艳(中国医科大学附属第一医院内分泌科);时立新(贵黔国际总医院内分泌科);吴久鸿(战略支援部队总医院药剂科);肖

新华(北京协和医院内分泌科);薛耀明(南方医科大学南方医院内分泌科);余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科);张俊清(北京大学第一医院内分泌科);章秋(安徽医科大学第一附属医院内分泌科);周翔海(北京大学人民医院内分泌科);朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 二甲双胍临床应用专家共识(2018 年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2019,27(3): 161-173. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2019. 03. 001.
- [2] 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 [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(3): 228-233. DOI: 10. 1111/j. 1463-1326. 2011. 01512. x.
- [3] Berkowitz SA, Krumme AA, Avorn J, et al. Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-centered comparative effectiveness study [J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(12): 1955-1962. DOI: 10. 1001/jamainternmed. 2014. 5294.
- [4] Ji L, Lu J, Weng J, et al. China type 2 diabetes treatment status survey of treatment pattern of oral drugs users [J]. J Diabetes, 2015, 7(2): 166-173. DOI: 10. 1111/1753-0407. 12165.
- [5] Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, et al. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study [J]. Diabetes Care, 2005, 28(3): 539-543. DOI: 10. 2337/diacare. 28. 3. 539.
- [6] 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 [J]. CMAJ, 2011, 183(16): E1213-1220. DOI: 10. 1503/cmaj. 110178.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210221-00095.
- [8] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1): 14-46. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20201209-00707.
- [9] de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [J]. Diabetes Care, 2022, 45(12): 3075-3090. DOI: 10. 2337/dci22-0027.
- [10] American Diabetes Association. Standards of care in diabetes-2023 [J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1): S1-S291.
- [11] 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 [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57222. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0057222.
- [12] Ong CR, Molyneux LM, Constantino MI, et al. Long-term efficacy

- of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (11) : 2361-2364. DOI: 10. 2337/dc06-0827.
- [13] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2015, 528 (7581) : 262-266. DOI: 10. 1038/nature15766.
- [14] Morita Y, Nogami M, Sakaguchi K, et al. Enhanced release of glucose into the intraluminal space of the intestine associated with metformin treatment as revealed by [(18) F] Fluorodeoxyglucose PET-MRI [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (8) : 1796-1802. DOI: 10. 2337/dc20-0093.
- [15] Ma T, Tian X, Zhang B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2 [J]. *Nature*, 2022, 603 (7899) : 159-165. DOI: 10. 1038/s41586-022-04431-8.
- [16] 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 [J]. *Am J Med*, 1997, 103 (6) : 491-497. DOI: 10. 1016/s0002-9343(97)00254-4.
- [17] Ji L, Liu J, Yang J, et al. Comparative effectiveness of metformin monotherapy in extended release and immediate release formulations for the treatment of type 2 diabetes in treatment-naïve Chinese patients: Analysis of results from the CONSENT trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (4) : 1006-1013. DOI: 10. 1111/dom. 13190.
- [18] Nabrdalik K, Skonieczna-zydecka K, Irlík K, et al. Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 975912. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 975912.
- [19] Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147 (6) : 386-399. DOI: 10. 7326/0003-4819-147-6-200709180-00178.
- [20] Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (8) : 1859-1864. DOI: 10. 2337/dc09-1727.
- [21] Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (3) : CD002966. DOI: 10. 1002/14651858. CD002966. pub3.
- [22] 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. DOI: 10. 1056/NEJM199508313330902.
- [23] 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 [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (1) : 46-55. DOI: 10. 1016/S2213-8587(13)70021-4.
- [24] Fu J, Liu J, Xu Y, et al. Comparison of therapeutic effects of acarbose and metformin under different β -cell function status in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Endocr J*, 2019, 66 (5) : 443-450. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ18-0466.
- [25] 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 naïve to oral antidiabetes therapy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12 (18) : 2791-2799. DOI: 10. 1517/14656566. 2011. 602341.
- [26] Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study [J]. *Metabolism*, 2009, 58 (8) : 1059-1066. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2009. 03. 007.
- [27] Phillips P, Karrasch J, Scott R, et al. Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (2) : 269-273. DOI: 10. 2337/diacare. 26. 2. 269.
- [28] 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) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18 (8) : 775-782. DOI: 10. 1111/dom. 12667.
- [29] Ji L, Zinman B, Patel S, et al. Efficacy and safety of linagliptin co-administered with low-dose metformin once daily versus high-dose metformin twice daily in treatment-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized trial [J]. *Adv Ther*, 2015, 32 (3) : 201-215. DOI: 10. 1007/s12325-015-0195-3.
- [30] Chan J, Paldanius PM, Mathieu C, et al. Early combination therapy delayed treatment escalation in newly diagnosed young-onset type 2 diabetes: A subanalysis of the VERIFY study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (1) : 245-251. DOI: 10. 1111/dom. 14192.
- [31] Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial [J]. *Diabetologia*, 2013, 56 (12) : 2582-2592. DOI: 10. 1007/s00125-013-3039-1.
- [32] Yang W, Han P, Min KW, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: A randomized controlled trial [J]. *J Diabetes*, 2016, 8 (6) : 796-808. DOI: 10. 1111/1753-0407. 12357.
- [33] Yang T, Lu M, Ma L, et al. Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71 (11) : 1325-1332. DOI: 10. 1007/s00228-015-1923-y.
- [34] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2021, 372: m4573. DOI: 10. 1136/bmj. m4573.
- [35] McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6 (2) : 148-158. DOI: 10. 1001/jamacardio. 2020. 4511.
- [36] Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10354) : 757-767. DOI: 10. 1016/S0140-6736(22)01429-5.
- [37] 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 [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15 (3) : 204-212. DOI: 10. 1111/dom. 12012.

- [38] 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 [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13 (1): 81-88. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01323.x.
- [39] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (10): 776-785. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
- [40] Sattar N, Lee M, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9 (10): 653-662. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
- [41] Zhang Y, Zhao Z, Wang S, et al. Intensive insulin therapy combined with metformin is associated with reduction in both glucose variability and nocturnal hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33 (7). DOI: 10.1002/dmrr.2913.
- [42] 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]. *J Diabetes*, 2015, 7 (2): 182-191. DOI: 10.1111/1753-0407.12167.
- [43] Retnakaran R, Emery A, Ye C, et al. Short-term intensive insulin as induction and maintenance therapy for the preservation of beta-cell function in early type 2 diabetes (RESET-IT Main): A 2-year randomized controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (8): 1926-1935. DOI: 10.1111/dom.14421.
- [44] 《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识》编写委员会. 2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识 (2021 年版) [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2022, 42 (1): 67-77. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220114-01028.
- [45] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (23): 2427-2443. DOI: 10.1056/NEJMoa066224.
- [46] 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 [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12 (5): 442-451. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01204.x.
- [47] Zhou L, Cai X, Yang W, et al. The magnitude of weight loss induced by metformin is independently associated with BMI at baseline in newly diagnosed type 2 diabetes: Post-hoc analysis from data of a phase IV open-labeled trial [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26 (4): 671-677. DOI: 10.17219/acem/63025.
- [48] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会, 中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南 (2022) [第一部分] [J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57 (1): 3-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20210917-00528.
- [49] Li G, Zhao S, Cui S, et al. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292 (1): 111-120. DOI: 10.1007/s00404-014-3566-0.
- [50] Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2015, 350: h102. DOI: 10.1136/bmj.h102.
- [51] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (5): 2071-2080. DOI: 10.1210/je.2014-4403.
- [52] Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2018, 6 (1): e000456. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000456.
- [53] Hanem L, Stridsklev S, Júlíusson PB, et al. Metformin use in P-COS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (4): 1612-1621. DOI: 10.1210/je.2017-02419.
- [54] Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2019, 16 (8): e1002848. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002848.
- [55] Hanem L, Salvesen -, Júlíusson PB, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019, 3 (3): 166-174. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30385-7.
- [56] Ghomian N, Vahed S, Firouz S, et al. The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (4): 4695-4701. DOI: 10.1002/jcp.27238.
- [57] Barbour LA, Scifres C, Valent AM, et al. A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219 (4): 367. e1-e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.06.013.
- [58] Barbour LA, Feig DS. Metformin for gestational diabetes mellitus: progeny, perspective, and a personalized approach [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (3): 396-399. DOI: 10.2337/dci18-0055.
- [59] Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Begg EJ, et al. Transfer of metformin into human milk [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73 (1): 71-77. DOI: 10.1067/mcp.2003.9.
- [60] Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, et al. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants [J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105 (6): 1437-1441. DOI: 10.1097/01.AOG.0000163249.65810.5b.
- [61] 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 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47 (11): 914-918. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.11.012.
- [62] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南 (2022 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30 (1): 2-51. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.01.002.
- [63] 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. DOI: 10.1111/dom.13642.
- [64] Clegg LE, Jing Y, Penland RC, et al. Cardiovascular and renal

- safety of metformin in patients with diabetes and moderate or severe chronic kidney disease; Observations from the EXSCeL and SAVOR-TIMI 53 cardiovascular outcomes trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (5): 1101-1110. DOI: 10. 1111/dom. 14313.
- [65] Kwon S, Kim YC, Park JY, et al. The long-term effects of metformin on patients with type 2 diabetic kidney disease [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (5): 948-955. DOI: 10. 2337/dc19-0936.
- [66] Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review; Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7 (12): 1652-1659. DOI: 10. 4254/wjh. v7. i12. 1652.
- [67] Xu C, Zhao J, Zhou X, et al. Thiazolidinediones versus metformin on improving abnormal liver enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus; a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (15): 12389-12399. DOI: 10. 18632/oncotarget. 24222.
- [68] 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. DOI: 10. 1161/JAHA. 118. 011640.
- [69] Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease; a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166 (3): 191-200. DOI: 10. 7326/M16-1901.
- [70] Zhang F, Ji L, Hong T, et al. Expert consensus on personalized initiation of glucose-lowering therapy in adults with newly diagnosed type 2 diabetes without clinical cardiovascular disease or chronic kidney disease [J]. *J Evid Based Med*, 2022, 15 (2): 168-179. DOI: 10. 1111/jebm. 12474.
- [71] Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (8): 597-609. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (17) 30194-8.
- [72] Meng H, Zhang A, Liang Y, et al. Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34 (4): e2983. DOI: 10. 1002/dmrr. 2983.
- [73] Yang D, Yan J, Deng H, et al. Effects of metformin added to insulin in adolescents with type 1 diabetes; an exploratory crossover randomized trial [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 7419345. DOI: 10. 1155/2020/7419345.
- [74] Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B₁₂ deficiency in the diabetes prevention program outcomes study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (4): 1754-1761. DOI: 10. 1210/jc. 2015-3754.
- [75] Kim J, Ahn CW, Fang S, et al. Association between metformin dose and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (46): e17918. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000017918.
- [76] Yang W, Cai X, Wu H, et al. Associations between metformin use and vitamin B (12) levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes; a meta-analysis [J]. *J Diabetes*, 2019, 11 (9): 729-743. DOI: 10. 1111/1753-0407. 12900.
- [77] Bell D. Metformin-induced vitamin B₁₂ deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24 (8): 1423-1428. DOI: 10. 1111/dom. 14734.
- [78] Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B (12) supplementation for treating vitamin B (12) deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16 (10): 102634. DOI: 10. 1016/j. dsx. 2022. 102634.
- [79] Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 4: CD002967. DOI: 10. 1002/14651858.
- [80] Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88 (10): 1127-1140. DOI: 10. 1016/j. mayocp. 2013. 06. 012.
- [81] Peretz DI, McGregor M, Dossetor JB. Lactic acidosis; a clinically significant aspect of shock [J]. *Can Med Assoc J*, 1964, 90 (11): 673-675.
- [82] Hendriks JJ, Lagas JS, Daling R, et al. Severe lactic acidosis in a diabetic patient after ethanol abuse and floor cleaner intake [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115 (5): 472-475. DOI: 10. 1111/bcpt. 12251.
- [83] Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammery A, et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35 (7): e3173. DOI: 10. 1002/dmrr. 3173.
- [84] Schernthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure [J]. *Metabolism*, 2022, 130: 155160. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2022. 155160.
- [85] 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) [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131): 854-865.
- [86] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (15): 1577-1589. DOI: 10. 1056/NEJMoa0806470.
- [87] Adler AI. UKPDS perspective, legacy effects and 44-year follow-up data [C]. the 58th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Stockholm, Sweden, 19-23 September 2022.
- [88] Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170 (21): 1892-1899. DOI: 10. 1001/archinternmed. 2010. 409.
- [89] 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 [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169 (6): 616-625. DOI: 10. 1001/archinternmed. 2009. 20.
- [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 [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (5): 1304-1311. DOI: 10. 2337/dc12-0719.
- [91] 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. DOI: 10. 1186/s12933-019-0900-7.

- [92] Zhang K, Yang W, Dai H, et al. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus; Results from meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 160: 108001. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108001.
- [93] Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Cardiovascular outcomes in patients initiating first-line treatment of type 2 diabetes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus metformin; a cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175 (7) : 927-937. DOI: 10. 7326/M21-4012.
- [94] 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 [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9702) : 1677-1686. DOI: 10. 1016/S0140-6736(09)61457-4.
- [95] Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention; an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (4) : 723-730. DOI: 10. 2337/dc11-1468.
- [96] Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) [J]. *Diabetologia*, 2006, 49 (2) : 289-297. DOI: 10. 1007/s00125-005-0097-z.
- [97] Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 12 (12) : CD008558. DOI: 10. 1002/14651858. CD008558. pub2.
- [98] Gillani SW, Ghayedi N, Roosta P, et al. Effect of metformin on lipid profiles of type 2 diabetes mellitus; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2021, 13 (1) : 76-82. DOI: 10. 4103/jpbs. JPBS_370_20.
- [99] Weng S, Luo Y, Zhang Z, et al. Effects of metformin on blood lipid profiles in nondiabetic adults; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Endocrine*, 2020, 67 (2) : 305-317. DOI: 10. 1007/s12020-020-02190-y.
- [100] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (7) : 589-598. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20210105-00016.
- [101] Fruci B, Giuliano S, Mazza A, et al. Nonalcoholic fatty liver; a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (11) : 22933-22966. DOI: 10. 3390/ijms141122933.
- [102] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53 (1) : 2-6. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2018. 01. 002.
- [103] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) : a guideline [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108 (3) : 426-441. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2017. 06. 026.
- [104] Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, et al. Type 2 diabetes and cancer; an umbrella review of observational and mendelian randomization studies [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30 (6) : 1218-1228. DOI: 10. 1158/1055-9965. EPI-20-1245.
- [105] Hu Y, Zhang X, Ma Y, et al. Incident type 2 diabetes duration and cancer risk; a prospective study in two US cohorts [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113 (4) : 381-389. DOI: 10. 1093/jnci/djaa141.
- [106] Brancher S, Ribeiro AE, Toporcov TN, et al. The role of metformin on lung cancer survival; the first systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147 (10) : 2819-2836. DOI: 10. 1007/s00432-021- 03728-x.
- [107] Feng Z, Zhou X, Liu N, et al. Metformin use and prostate cancer risk; A meta-analysis of cohort studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (12) : e14955. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000014955.
- [108] Sakamoto K, Okabayashi K, Matsui S, et al. Association of tumor pathological response with the use of metformin during neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal and esophageal/gastroesophageal cancer patients; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2022, 26 (10) : 2227-2236. DOI: 10. 1007/s11605- 022-05354-5.
- [109] Wang Q, Ma X, Long J, et al. Metformin and survival of women with breast cancer; A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47 (3) : 263-269. DOI: 10. 1111/jcpt. 13500.
- [110] Wang J, Gallagher D, DeVito LM, et al. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11 (1) : 23-35. DOI: 10. 1016/j. stem. 2012. 03. 016.
- [111] Samaras K, Makkar S, Crawford JD, et al. Metformin use is associated with slowed cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes; The Sydney Memory and Ageing Study [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (11) : 2691-2701. DOI: 10. 2337/dc20-0892.
- [112] Wahlqvist ML, Lee MS, Hsu CC, et al. Metformin-inclusive sulfonylurea therapy reduces the risk of Parkinson's disease occurring with type 2 diabetes in a Taiwanese population cohort [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 (6) : 753-758. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2012. 03. 010.
- [113] Lalau JD, Al-Salameh A, Hadjadj S, et al. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19 [J]. *Diabetes Metab*, 2021, 47 (5) : 101216. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2020. 101216.
- [114] Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 103 (1) : 69-72. DOI: 10. 4269/ajtmh. 20-0375.
- [115] Chen Y, Lv X, Lin S, et al. The association between antidiabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 patients with diabetes; a bayesian network meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 895458. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 895458.
- [116] Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, et al. Randomized trial of metformin, ivermectin, and fluvoxamine for Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387 (7) : 599-610. DOI: 10. 1056/NEJ-Moa2201662.