

# 二甲双胍治疗地位的挑战及应用进展

## ——心内科医生的思考

孙宁玲

北京大学人民医院心内科,北京 100001

高血压、血脂异常、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、肥胖是导致我国心血管疾病最重要的代谢性危险因素<sup>[1]</sup>,具有胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱等共同的病理基础,常相伴而生<sup>[2]</sup>。临床中“糖心共病”的患者众多,高血压、冠心病患者中合并糖代谢异常的比例均超过50%<sup>[3-4]</sup>。心内科医生如能做到“三高共管”、早期干预,对防治心血管疾病至关重要。

### 1 二甲双胍是一个百年老药

一百年前化学家就制备出二甲双胍化合物,并通过动物实验验证了其降糖活性。1957年法国糖尿病学家Sterne首次通过临床试验证实了二甲双胍的降糖功效,并为其起名为“Glucophage”,意为“噬糖者”;同年在法国上市治疗T2DM<sup>[5]</sup>,至今已有66年的临床使用经验。二甲双胍除传统普通片外,还有缓释片、肠溶片等剂型,可与其他口服降糖药组成固定复方制剂<sup>[6]</sup>。二甲双胍可以增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,抑制肠道葡萄糖吸收并促进其利用<sup>[7]</sup>。二甲双胍通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路,改善肝脏和外周组织的能量代谢<sup>[8]</sup>。这种作用机制使其在临床中发挥了较好的降糖效果。

### 2 二甲双胍的临床效果及安全性

DeFronzo等<sup>[9]</sup>的研究显示,在新诊断的T2DM患者中,与安慰剂相比,二甲双胍单药治疗29周可使空腹血糖降低3.2 mmol/L,餐后血糖降低4.0 mmol/L,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)降低1.8%。二甲双胍的降糖效应具有剂量依赖性,最佳有效剂量为2 g/d<sup>[10]</sup>,并可与其他任何降糖药联合治疗,以进一步改善血糖水平。2023版美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病诊疗标准将二甲双胍降糖疗效评为强效(high)<sup>[11]</sup>。其降糖疗效不受体重指数和胰岛β细胞功能影响<sup>[12-13]</sup>。心

内科重视降糖药的低血糖和肾脏安全性。二甲双胍单独使用不增加低血糖的发生风险<sup>[6]</sup>。2型糖尿病患者门冬胰岛素30注射液治疗基础上加用或不加用二甲双胍治疗的有效性和安全性研究提示,相较于单用胰岛素,二甲双胍联合胰岛素不增加低血糖发生风险<sup>[14]</sup>。近年,国内外研究显示,二甲双胍具有肾脏保护作用。一项中国香港地区前瞻性研究纳入T2DM合并慢性肾脏病(1~4期)患者14 766例,在所有估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)分期患者中,二甲双胍均与终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)风险降低和乳酸酸中毒风险降低相关,可使总体ESRD风险降低56%<sup>[15]</sup>。然而作为心内科医生更关注的是降糖药的心血管获益。

### 3 二甲双胍的心血管获益

由于二甲双胍上市较早,当时未被要求进行心血管结局研究(cardiovascular outcome trial, CVOT)。但多年来二甲双胍的心血管获益已得到多项研究证实,其中具有里程碑意义的是英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom prospective diabetes study, UKPDS),该研究于1977年启动,中位随访10.7年时显示,在超重或肥胖的新诊断T2DM患者中,与常规治疗相比,早期使用二甲双胍强化降糖可使心肌梗死风险下降39%,全因死亡风险下降36%,任何糖尿病相关终点风险下降32%。UKPDS持续随访至今,44年随访结果显示其心血管保护作用具有延续效应,上述三个终点风险在44年中分别下降31%、25%、19%<sup>[16-18]</sup>。UKPDS是目前唯一一个在心血管一级预防人群中观察到心血管风险下降的研究,是时间驱动的临床研究,证实了二甲双胍长期心血管获益和安全性。

### 4 二甲双胍面临的挑战

4.1 挑战之一 二甲双胍的心血管终点不是UKPDS试验专门单独事先设定,其预设的研究终点包括七项(任何糖尿病相关终点、糖尿病相关死亡、全因死亡、心肌梗死、脑卒中、外周血管疾病和微血管疾病),虽不是

专为观察心血管结局而设定,但研究在时间驱动的长期随访中观察到了显著的心血管获益<sup>[17-18]</sup>。新型降糖药的 CVOT 是由事件驱动,随访时间较短。对于接受了二甲双胍背景治疗的合并心血管疾病或高危因素的 T2DM 患者,新型降糖药钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)和胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(glucagon like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)对某些心血管结局有良好影响,但并不是所有的新型降糖药都可看到心血管获益<sup>[19-20]</sup>。新型降糖药自身的长期心血管获益和安全性可能需要设计更严密、随访时间更长的研究进一步证实。

**4.2 挑战之二** UKPDS 是一个小样本的研究。UKPDS 研究样本量确实小于新型降糖药 CVOT,但是真实世界研究和荟萃分析在非常广泛的人群中也证实了二甲双胍的心血管获益。我国福州真实世界研究纳入 10 964 例 T2DM 患者,结果显示,与非二甲双胍单药相比,二甲双胍单药治疗患者的心血管疾病死亡风险降低 37%,心力衰竭风险降低 39%,全因死亡风险降低 48%<sup>[21]</sup>。一项荟萃分析纳入 701 843 例接受二甲双胍治疗的 T2DM 患者,结果显示二甲双胍治疗可使心血管疾病发生风险降低 27%,使心血管疾病死亡风险降低 56%<sup>[22]</sup>。

**4.3 挑战之三** 大剂量二甲双胍可能增加肾功能不全患者的乳酸酸中毒风险。由于二甲双胍经肾脏排泄,二甲双胍蓄积和发生乳酸酸中毒的风险随肾功能受损程度加重而增加<sup>[23]</sup>。一项荟萃分析结果显示,当 eGFR<30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时,二甲双胍可能导致乳酸酸中毒风险增加,但 eGFR≥45 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时,二甲双胍不增加肾功能不全患者的乳酸酸中毒风险且降低全因死亡率<sup>[24]</sup>。因此,已出现肾功能不全的患者可根据 eGFR 调整二甲双胍剂量,正确使用可避免乳酸酸中毒风险<sup>[6,25]</sup>。

## 5 二甲双胍在心血管领域应用的价值评价

在循证医学时代当然更强调使用心血管获益的药物,但在临床使用中也需要进行有效性、安全性、经济性、可及性、适应性、科学性的评估。二甲双胍的有效性、安全性前文已述。

**5.1 经济性** 二甲双胍的经济性体现在有较好的经济效应比。UKPDS 44 年随访结果显示,与常规治疗组相比,磺脲类/胰岛素组质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)增加 0.9 年,而二甲双胍组 QALY 增加 2.0 年<sup>[18]</sup>。美国研究发现,与将二甲双胍作为 T2DM 的起始一线治疗药物相比,将 SGLT2i 和 GLP-1RA 作为起始一线治疗药物不具备成本效益,

尤其是注射 GLP-1RA 成本更高, QALY 反而降低。若要具备成本效益, SGLT2i 和 GLP-1RA 的治疗费用分别需要降低至少 70%和 90%<sup>[26]</sup>。近年随着药品带量采购政策的实施,二甲双胍国产中标产品最低价格为 0.05 元/500 mg<sup>[27]</sup>,即使二甲双胍原研药单片治疗费用也不足 1 元<sup>[28]</sup>,远低于新型降糖药的价格<sup>[11]</sup>。

**5.2 可及性及适应性** 二甲双胍为 2022 年国家基本药物目录甲类用药<sup>[29]</sup>,是临床必备药物。近年我国一项研究分析了基层医疗机构基本药物配备情况,发现社区卫生服务中心和乡镇卫生院糖尿病治疗基本药物配备率排名第一位的均为二甲双胍,配备率高达 94.45%和 96.07%<sup>[30]</sup>,在当今倡导分级诊疗,将慢性疾病长期管理下沉到基层医院的背景下,广泛使用二甲双胍可更好地助力糖尿病管理。

**5.3 科学性** 早年的 UKPDS 44 年随访研究<sup>[18]</sup>以及近年的网络荟萃分析研究<sup>[22]</sup>均证明在糖尿病患者中长期使用二甲双胍可以降低复合心血管事件、心血管死亡风险和全因死亡风险。2023 年刚刚公布的中国糖尿病预防研究是在糖耐量受损人群中进行的,研究显示,在糖尿病前期生活方式干预的过程中加二甲双胍治疗与单纯生活方式比较可以减少 17%的新发糖尿病风险,对高血压伴糖耐量受损患者来说,2 年的二甲双胍干预可以降低新发糖尿病风险 32%<sup>[31]</sup>,获益很大。因此,对于有心血管风险的糖耐量受损或 T2DM 患者,二甲双胍干预效果是明确的,证明了此药物的科学性。

自 2005 年国际糖尿病联盟发布的全球 T2DM 指南<sup>[32]</sup>推荐二甲双胍为起始首选降糖药以来,二甲双胍在国际和国内糖尿病指南中一直处于一线首选、全程联合的用药地位。2019 年《美国心脏病学会/美国心脏协会心血管疾病一级预防指南》<sup>[33]</sup>和 2020 年《中国心血管病一级预防指南》<sup>[34]</sup>均肯定了二甲双胍在降糖和心血管疾病预防中的一线地位,指出:成年 T2DM 患者应将生活方式干预和二甲双胍作为一线治疗以改善血糖控制并降低心血管风险。2023 年《欧洲心脏病学会糖尿病患者心血管疾病管理指南》<sup>[35]</sup>同样推荐二甲双胍用于心血管疾病一级预防,指出:对于无动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)或严重靶器官损害的 T2DM 患者,应考虑使用二甲双胍治疗以降低心血管风险;对于无 ASCVD 或严重靶器官损害但处于高危/很高危的 T2DM 患者,可考虑使用二甲双胍治疗以降低心血管风险。

应该说,二甲双胍在心血管疾病一级和二级预防中的地位并没有动摇。在证实 GLP-1RA、SGLT2i 的心血管和肾脏结局研究中看到降糖外靶器官保护获益

的同时不能忽略二甲双胍这个百年老药的心血管保护作用,它为“糖心共病”患者的治疗增添了治疗武器,近几年也得到了心血管疾病相关指南的积极推荐,充分体现了积极管理心血管代谢疾病的理念。

## 6 总结

《国际糖尿病联盟全球糖尿病地图(第10版)》<sup>[36]</sup>将糖尿病称作21世纪增长最快的全球突发卫生事件。由于糖尿病具有与心血管疾病高度共病的特点,因此糖尿病的快速增长也给心内科医生带来了挑战,规范降糖在心血管健康管理中成为至关重要的一环。

临床中进行降血糖药选择时应从多方面综合考虑。二甲双胍拥有60余年临床用药经验,具有良好的降糖疗效、安全性、经济性和长期心血管获益,可及性高,使它成为治疗糖尿病的“常青树”,也成为心血管疾病一级、二级预防中不可缺少的药物之一。

## 参考文献

[1] Li S, Liu Z, Joseph P, et al. Modifiable risk factors associated with cardiovascular disease and mortality in China: a PURE sub-study[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(30):2852-2863.

[2] 祝之明. 代谢性心血管病:理念、挑战与实践[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(7):650-655.

[3] 李红娟,刘军,郭翔宇,等. 中国门诊高血压患者合并多重心血管病危险因素现状—CONSIDER研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39 增刊:252.

[4] 中国心脏调查组. 中国住院冠心病患者糖代谢异常研究——中国心脏调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(1):7-10.

[5] 付炎,王于方,吴一兵,等. 天然药物化学史话:二甲双胍60年——山羊豆开启的经典降糖药物[J]. *中草药*, 2017, 48(22):4591-4600.

[6] 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组. 二甲双胍临床应用专家共识(2023年版)[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(6):619-630.

[7] Zhou T, Xu X, Du M, et al. A preclinical overview of metformin for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:1227-1235.

[8] Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, et al. Is metformin a perfect drug? Updates in pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(17):2532-2550.

[9] 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.

[10] 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.

[11] American Diabetes Association. Standards of care in diabetes-2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1):S1-S291.

[12] 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.

[13] Fu J, Liu J, Xu Y, et al. Comparison of therapeutic effects of acarbose and metformin under different  $\beta$ -cell function status in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Endocr J*, 2019, 66(5):443-450.

[14] Guo L, Chen L, Chang B, et al. A randomized, open-label, multicentre, parallel-controlled study comparing the efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 plus metformin with biphasic insulin aspart 30 monotherapy for type 2 diabetes patients inadequately controlled with oral antidiabetic drugs: the merit study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(12):2740-2747.

[15] Yang A, Lau E, Wu H, et al. Attenuated risk association of end-stage kidney disease with metformin in type 2 diabetes with eGFR categories 1-4[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(9):1140.

[16] 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.

[17] 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.

[18] Adler AI. UKPDS perspective, legacy effects and 44-year follow-up data[C/OL]//The 58th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Stockholm, Sweden, 2022[2023-09-13]. <https://www.easd.org/s22.html>.

[19] 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.

[20] 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.

[21] He S, Qian X, Chen Y, et al. Risk of death and heart failure among patients with type 2 diabetes treated by metformin and nonmetformin monotherapy: a real-world study[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021:5534387.

[22] 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.

[23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 盐酸二甲双胍片说明书[EB/OL]. [2023-09-13]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/list-page/c723ac5960cee1811b7be33a2acf8224>.

[24] Orloff J, Min JY, Mushlin A, et al. Safety and effectiveness of metformin in patients with reduced renal function: a systematic review[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(9):2035-2047.

[25] de Boer IH, Khunti K, Sadosky 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.

[26] Choi JG, Winn AN, Skandari MR, et al. First-line therapy for type 2 diabetes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a cost-effectiveness study[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(10):1392-1400.

[27] 联合采购办公室. 关于公布全国药品集中采购中选结果的通知 [EB/OL]. (2020-08-24)[2023-09-13]. <https://www.smpaa.cn/gjsdcg/2020/08/24/9560.shtml>.

[28] 医药阳光采购. 国家组织集中采购中选药品及医用耗材信息查询 [EB/OL]. (2021-12-31)[2023-09-13]. [https://ybj.beijing.gov.cn/zczxs/2020\\_zhgg/202112/t20211231\\_2580990.html](https://ybj.beijing.gov.cn/zczxs/2020_zhgg/202112/t20211231_2580990.html).

[29] 中国国家医疗保障局、人力资源社会保障部. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)[EB/OL]. (2023-01-18)[2023-09-13]. <https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/18/5737840/files/4123390fb4b84d99a4b8ea7eeaf5a131.pdf>

[30] 张小娟, 姜晓桐, 郑见立, 等. 基层医疗机构高血压与糖尿病治疗基本药物配备与可获得情况分析[J]. 中国卫生政策研究, 2020, 13(7):58-65.

[31] Zhang L, Zhang Y, Shen S, et al. Safety and effectiveness of metformin plus lifestyle intervention compared with lifestyle intervention alone in preventing progression to diabetes in a Chinese population with impaired glucose regulation; a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(8):567-577.

[32] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(1):1-52.

[33] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(10):1376-1414.

[34] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(12):1000-1038.

[35] Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(39):4043-4140.

[36] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas* [M]. 10th ed, Brussels, Belgium; International Diabetes Federation, 2021.

收稿日期:2023-09-13 责任编辑:刘莉

· 简 讯 ·

### 血管生成素样蛋白 3 基因抑制、脂质与心血管代谢风险

Gobeil é, Bourgault J, Mitchell PL, Houessou U, Gagnon E, Girard A, Paulin A, Manikpurage HD, CôtéV, Couture C, Marceau S, Boss Y, Th riault S, Mathieu P, Vohl MC, Tchernof A, Arsenault BJ. Genetic inhibition of angiopoietin-like protein-3, lipids, and cardiometabolic risk. *Eur Heart J*, 2024, 19: ehad845.

基于 RNA、抗体和基因组编辑的治疗正在研究当中,以明确血管生成素样蛋白 3(angiopoietin-like protein-3, ANGPTL3)抑制能否降低脂蛋白-脂质水平和动脉粥样硬化心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)风险。采用孟德尔随机(Mendelian randomisation, MR)明确通过基因变异影响 ANGPTL3 肝脏基因表达、血液水平和蛋白结构,能否影响甘油三酯和载脂蛋白 B(apolipoprotein B, apoB)水平,以及冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)、缺血性脑卒中(ischaemic stroke, IS)和其他心血管代谢疾病风险。方法:检测 246 例离体培养肝脏样本的 RNA 序列和全基因组基因分型,以明确肝脏 ANGPTL3 表达相关单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)。采用 deCODE 研究(35 359 例)中血浆 ANGPTL3 水平进行全基因汇总统计。在英国生物样本库中共检测出 647 例 ANGPTL3 蛋白-截断变异(protein-truncating variants, PTVs)携带者,其血浆甘油三酯水平更低。研究人员以影响 ANGPTL3 肝脏表达或 ANGPTL3 血浆蛋白水平的 SNPs 为暴露因子,心血管代谢疾病

(CAD、IS、心力衰竭、非酒精性脂肪肝、急性胰腺炎和 2 型糖尿病)为结局,采用两样本 MR 进行分析。在英国生物样本库中也探索了罕见 PTVs 所致血浆甘油三酯水平对 apoB 和 CAD 的影响。结果:在两样本 MR 分析中,影响肝脏或血液 ANGPTL3 表达水平的常见遗传变异,可显著影响血浆甘油三酯水平,中等程度影响低密度脂蛋白胆固醇,低程度影响 apoB 水平,而对 CAD 或其他心血管代谢疾病无影响。在英国生物样本库中,与非携带者相比,罕见 ANGPTL3 PTVs 携带者终身血浆甘油三酯水平降低[中位数-0.37(四分位间距:0.41)mmol/L], apoB 水平略低[(-0.06±0.32)g/L], CAD 事件发生率相似(携带者比非携带者:10.2%比 10.9%, P = 0.06)。结论:PTVs 影响 ANGPTL3 蛋白结构,常见基因变异影响 ANGPTL3 肝脏表达和/或血液蛋白水平,二者显著影响血浆甘油三酯水平,低程度影响循环 apoB 水平,不影响 ASCVD。对 apoB 水平显著升高的患者需要几乎完全抑制 ANGPTL3 功能以降低 ASCVD 风险。

袁源(译),郑武洪(审校)