

二甲双胍的临床应用新进展[△]

李星霞*,余奇,郭澄[△](上海交通大学附属第六人民医院,上海 200233)

中图分类号 R977.1[△]5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0760-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.29

摘要 目的:为拓展二甲双胍的临床应用提供参考。方法:检索国内、外相关文献,对二甲双胍的临床应用研究进行综述。结果:二甲双胍除主要用于糖尿病患者的降糖治疗外,还具有改善脂代谢紊乱,减轻体质量的作用,可用于非酒精性脂肪肝病和多囊卵巢综合征的防治,此外其对骨质疏松、肿瘤及心血管疾病的治疗也有一定益处。结论:二甲双胍所具有的多种降糖以外的作用不断被发现,为其临床应用开辟了新的领域。

关键词 二甲双胍;糖尿病;非酒精性脂肪肝病;多囊卵巢综合征;肿瘤;心血管疾病;研究进展

二甲双胍是含2个甲基的半合成双胍类药物,自1957年在欧洲上市后,其用于糖尿病(DM)治疗已有50多年的历史,目前是欧洲糖尿病研究学会(EASD)、美国糖尿病协会(ADA)等主要国际指南推荐的2型DM(T2DM)一线、全程、起始和基础治疗的药物。除降糖作用外,研究发现二甲双胍在改善脂代谢、保护心血管以及治疗非酒精性脂肪肝病(NAFD)和多囊卵巢综合征(PCOS)等疾病中也发挥着独特的作用^[1],其临床应用价值不断得到拓展。因此,本文着重对其近期的临床应用相关研究进行综述。

1 二甲双胍用于糖尿病的治疗

1.1 降糖作用机制

二甲双胍不刺激机体胰岛素的分泌,其主要通过抑制肝脏糖异生和糖原分解,减少肝脏葡萄糖输出,抑制肠道葡萄糖的吸收,促进外周靶组织对葡萄糖的摄取和利用而产生降糖作用。因此,二甲双胍不会导致高胰岛素血症,对正常人无明显降糖作用。二甲双胍还可抑制二肽基肽酶IV(DPP-IV)的活性,增加胰高糖素样多肽1(GLP-1)的分泌,从而增强GLP-1降低血糖、促进胰岛素分泌的生物学效应。此外,二甲双胍还可通过增加外周组织胰岛素受体数目及亲和力,提高胰岛素受体酪氨酸激酶的活性,增加骨骼肌细胞葡萄糖转运子4(Glut-4)的基因表达及活性等,改善外周组织的胰岛素抵抗(IR)。在脂肪组织,二甲双胍可促进游离脂肪酸(FFA)的再酯化并抑制脂解作用,减少脂毒性,从而间接改善IR^[2]。

1.2 临床应用

目前,在ADA、EASD及中国等多国指南中,二甲双胍作为T2DM一线治疗药物的地位获得进一步明确和巩固。患T2DM尤其是肥胖或超重者、血浆胰岛素偏高者可首选二甲双胍治疗。使用磺脲类降糖药继发失效者也可改用或加用二甲双胍治疗。二甲双胍还可与磺脲类、 α 糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类等多种口服降糖药联合使用,增强降糖效果。并且,二甲双胍可与胰岛素合用以减少血糖波动或胰岛素用量。除T2DM外,T1DM患者用胰岛素治疗而血糖波动时也可加用二

甲双胍^[3]。

2 二甲双胍在非降糖领域的应用与研究

2.1 二甲双胍的调脂作用

脂代谢紊乱,尤其高甘油三酯(TG)血症可增加体内FFA,既能引起或加重IR,又能引起葡萄糖刺激胰岛素分泌障碍,使胰岛素分泌减少,加速 β 细胞凋亡。二甲双胍可通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)参与体内多个能量调节途径来调节脂代谢紊乱^[4]。已有研究证实,二甲双胍可降低非T2DM高脂血症患者的总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,改善其脂代谢紊乱^[5]。

2.2 二甲双胍减轻体质量的作用

二甲双胍除具有明显的降糖作用外,还能改善脂代谢紊乱,减轻肥胖患者体质量。多数T2DM患者体型肥胖或超重。而研究证实,二甲双胍与其他口服降糖药、胰岛素相比,在有效降低血糖的同时能控制患者体质量增加,提高胰岛素敏感性,减少发生心血管并发症的风险^[6-7]。因此,二甲双胍为肥胖或超重的T2DM患者的首选治疗用药。虽然大量研究表明二甲双胍能减轻体质量,从而降低DM患病风险,但对于肥胖的青少年,应用二甲双胍需严格掌握用药指征。对于有DM高危因素而又无法实施饮食控制等行为干预的青少年,口服二甲双胍是一种选择,但不应仅作为一种常规减肥治疗用药^[8-9]。同时,研究显示二甲双胍也可减轻非T2DM肥胖患者的体质量^[10]。Björkhem-Bergman L等^[11]报道,二甲双胍可减轻抗精神病药物引起的体质量增加。Ravn P等^[12]研究表明,二甲双胍可在饮食控制治疗的基础上辅助减轻PCOS患者的体质量。

2.3 二甲双胍对NAFLD的治疗作用

NAFLD是以弥漫性肝细胞脂肪变性为主要特征的临床病理综合征,与肥胖、高血糖、高胰岛素血症、高TG血症等代谢综合征密切相关,其主要发病机制可能为IR及氧化应激^[13]。二甲双胍可增强机体对胰岛素的敏感性,改善IR,并可调节脂代谢及抑制肝组织炎症等,被广泛认为对NAFLD有一定益处^[14]。Razavizade M等^[15]研究发现,二甲双胍治疗NAFLD 4个月后明显降低患者氨基转移酶、TC、LDL-C、稳态模型IR指数(HOMA-IR)及肝脏脂肪含量等。Shavakhi A等^[16]报道,二甲双胍治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH) 6个月后明显降低患者的体质量指数、空腹血糖、胆固醇、TG、NASH分级及天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,联用益生菌效果更佳,且

[△] 基金项目:上海市科学技术委员会科研计划资助课题(No.10dz1920806)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:chraysan@126.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:021-24058098。E-mail:gboss@126.com

能明显降低患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平。然而,近年也有少数临床研究认为二甲双胍对NAFLD无效或疗效并不优于改变生活方式等方法^[17-18]。产生不一致的临床研究结果的原因可能与二甲双胍的剂量、疗程、入组患者的病情不同等因素相关。因此,鉴于目前的研究结果,二甲双胍较适于伴有T2DM、糖耐量降低或代谢综合征的NAFLD患者的治疗,且联合其他药物可能疗效更佳,而将二甲双胍应用于所有NAFLD患者的一线治疗仍为时尚早。

2.4 二甲双胍对PCOS的治疗作用

PCOS是导致育龄期妇女不孕的最常见内分泌疾病,以高雄激素血症、持续无排卵和多囊性卵巢为主要临床特征,常合并IR、肥胖等代谢综合征。二甲双胍为胰岛素增敏剂,可降低PCOS患者的胰岛素水平,减少胰岛素对卵巢的刺激,从而减少雄激素的产生,还可改善卵巢血供、改善月经周期及排卵功能等。我国的《多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识》(2008年)建议二甲双胍可用于肥胖或IR的PCOS患者的治疗^[19]。欧洲人类生殖及胚胎学会/美国生殖医学会(ESHRE/ASRM)对PCOS的治疗共识推荐二甲双胍仅可用于糖耐量受损的PCOS患者,而不推荐常规应用,且认为二甲双胍并不改善患者的活产率^[20-21]。近年PCOS的相关临床治疗实践与各指南、共识推荐有一定差异,二甲双胍的实际临床应用可能更普遍,而不仅限于糖耐量受损的PCOS患者的治疗。Panidis D等^[22]认为,需要重审2007 ESHRE/ASRM PCOS指南中关于二甲双胍的应用,指出二甲双胍对于体质量指数正常而由于无排卵致不孕的患者是有益的,且指出对于克罗米酚耐药的PCOS患者,联用二甲双胍是最好的选择,优于促性腺激素的使用。此外,对于体外受精而接受多种促排卵药的PCOS患者或其他高危患者,二甲双胍还可降低卵巢过度刺激综合征(OHSS)的发生和严重程度。多项研究已证实,二甲双胍可以诱导排卵,尤其是对克罗米酚抵抗的患者,提高妊娠率,但对于妊娠期间是否继续应用二甲双胍治疗仍具有较多争议,目前无充足依据证明孕期继续应用二甲双胍治疗的安全性^[23]。Lautatzis ME和Zheng J等^[24-25]研究显示,孕期持续应用二甲双胍治疗PCOS可降低患者早期流产率、早产率、子痫发生率等,且没有明显的致畸、胎儿宫内死亡和发育受限等不良作用。

2.5 二甲双胍对骨质疏松(OP)的治疗作用

DM和OP是影响老年人健康的两大常见疾病。尽管DM是否为OP的危险因素仍无定论,但有研究发现,DM患者的骨折风险明显增加,认为DM患者新骨的形成、骨内的微环境以及骨的质量都发生了改变。OP可能与DM患者的高血糖、高胰岛素血症、晚期糖基化终产物(AGEs)在胶原中的沉积、血清胰岛素样生长因子1(IGF-1)水平的降低、微血管病变、炎症状态等有关^[26]。二甲双胍可降低血糖,减少AGEs在胶原中的沉积,同时对骨髓间充质干细胞的分化,成骨细胞的增殖、分化、矿化以及抑制破骨细胞活性均可发挥一定的作用,在一定程度上可以降低DM患者骨折风险,从而在OP治疗中发挥重要作用^[27]。

2.6 二甲双胍的抗肿瘤作用

近年多项流行病学调查发现,DM患者发生乳腺癌、胰腺癌、肝癌、结肠癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤的风险增加,死亡风险也高于非DM患者,认为DM与肿瘤之间存在某种密切联系,而IR、高胰岛素血症及高血糖可能在肿瘤的发生发展中起一定作用^[28]。作为治疗T2DM的一线用药,近年有大量证据包

括动物实验、体外研究及临床试验均提示二甲双胍能降低肿瘤的发病风险及死亡率。其机制可能与二甲双胍对肿瘤细胞的直接作用[如对丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(LKB1)、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、人类表皮生长因子受体2(HER2)的作用],及降低血糖、提高胰岛素敏感性等作用间接抑制肿瘤发生相关^[29]。Col NF等^[30]报道,二甲双胍可减少绝经后女性DM患者发生乳腺癌的风险。Soranna D等^[31]研究发现,与磺酰脲类药物相比,二甲双胍可明显降低DM患者发生结直肠癌、胰腺癌等肿瘤的风险。Zhang ZJ等^[32]研究发现,二甲双胍可降低T2DM患者发生肝癌的风险。Noto H等^[33]研究发现,二甲双胍可明显降低糖尿病患者发生肿瘤的风险及肿瘤相关的死亡率。Hitron A等^[34]研究发现,二甲双胍和噻唑烷二酮类药物可降低前列腺癌的肿瘤分级及进展情况。但是,上述多数为回顾性研究或观察性研究,存在某些偏倚因素及局限性。另有少数研究报道未发现二甲双胍对肿瘤的发生率及死亡率有影响。Suissa S等^[35]认为,部分观察性研究存在时间偏倚因素,得出二甲双胍降低肿瘤发生风险的研究结果不可靠,而不存在时间偏倚因素的研究却发现二甲双胍对肿瘤的发生率无影响。Stevens RJ等^[36]对相关随机对照试验(RCT)进行Meta分析认为,二甲双胍对肿瘤的发生及全因死亡率无影响。因此,还需进行更多设计严密、科学的研究,以明确二甲双胍对肿瘤的作用及机制。

2.7 二甲双胍的心血管保护作用

DM是心血管疾病的重要危险因素。多项研究表明,二甲双胍作为T2DM的一线口服药,与其他降糖药(胰岛素/磺脲类)相比,可明显降低心肌梗死等糖尿病相关心血管事件的发生率^[37-39]。Solini A等^[40]研究认为,二甲双胍对老年患者及肾功能不全者仍具有心血管保护作用。Eurich DT等^[41]研究表明,二甲双胍可安全用于T2DM合并心衰及慢性肾病的治疗,可降低患者的死亡率及再住院率,却不增加乳酸酸中毒的风险。二甲双胍的心血管保护作用不能完全归因于其改善糖脂代谢的作用,还可能与其影响血管平滑肌、心肌钙离子通道、内皮功能、高凝状态、血小板活性及抑制心肌病理性重塑等作用有关^[42]。

2.8 其他作用

二甲双胍可通过热量限制相关的方式发挥其预防衰老和延长寿命的作用,其机制可能与激活AMPK、抑制mTOR及其下游分子等相关^[43]。二甲双胍还具有抗炎作用,可以减少炎症因子C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素2(IL-2)、干扰素 γ (IFN- γ)、细胞间黏附分子1(ICAM-1)等的产生^[44]。此外,二甲双胍可以降低血清促甲状腺激素(TSH)水平,T2DM合并甲状腺功能减退者应用二甲双胍和左甲状腺素治疗时可能需要减少左甲状腺素的剂量^[45]。

3 结语

综上所述,二甲双胍作为一种经济、安全、有效的药物,不仅在DM治疗领域发挥显著作用,还有更多的研究不断发现其降糖以外的作用,如治疗PCOS、肥胖、NAFLD、抗癌、抗炎及对其他内分泌疾病的作用等。虽然部分研究结果存在争议,尚无定论,但仍为研究人员提供了丰富的研究资料 and 基础,并为二甲双胍的临床应用提供了更为广阔的空间。

参考文献

- [1] Mahmood K, Naeem M, Rahimnadjad NA. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug[J]. *Eur J Intern*

- Med*, 2013,24(1):20.
- [2] 王战建,谈力欣.二甲双胍改善胰岛素抵抗的研究进展[J].药品评价,2010,7(13):17.
- [3] Vella S, Buetow L, Royle P, *et al*. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy[J]. *Diabetologia*, 2010,53(5):809.
- [4] Misra P. AMP activated protein kinase: a next generation target for total metabolic control[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2008,12(1):91.
- [5] Pentikäinen PJ, Voutilainen E, Aro A, *et al*. Cholesterol lowering effect of metformin in combined hyperlipidemia: placebo controlled double blind trial[J]. *Ann Med*, 1990,22(5):307.
- [6] Eriksson J, Laine M. Diabetes drugs and body weight[J]. *Duodecim*, 2013,129(1):73.
- [7] Golay A. Metformin and body weight[J]. *Int J Obes: Lond*, 2008,32(1):61.
- [8] Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance[J]. *J Pediatr*, 2008,152(6):817.
- [9] Kasa-Vubu JZ. Metformin as a weight-loss tool in "at-risk" obese adolescents: a magic bullet?[J]. *J Pediatr*, 2008,152(6):750.
- [10] Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes[J]. *Ann Pharmacother*, 2008,42(6):817.
- [11] Björkhem-Bergman L, Asplund AB, Lindh JD. Metformin for weight reduction in non-diabetic patients on antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychopharmacol*, 2011,25(3):299.
- [12] Ravn P, Haugen AG, Glintborg D. Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss[J]. *Minerva Endocrinol*, 2013,38(1):59.
- [13] Pettinelli P, Obregón AM, Videla LA. Molecular mechanisms of steatosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nutr Hosp*, 2011,26(3):441.
- [14] Barbero-Becerra VJ, Santiago-Hernandez JJ, Villegas-Lopez FA, *et al*. Mechanisms involved in the protective effects of metformin against nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Med Chem*, 2012,19(18):2918.
- [15] Razavizade M, Jamali R, Arj A, *et al*. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial[J]. *Hepat Mon*, 2013,13(5):e9270.
- [16] Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, *et al*. Effect of a probiotic and metformin on liver aminotransferases in non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized clinical trial[J]. *Int J Prev Med*, 2013,4(5):531.
- [17] Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, *et al*. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010,22(1):18.
- [18] Mazza A, Fruci B, Garinis GA, *et al*. The role of metformin in the management of NAFLD[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012:716404.
- [19] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组.多囊卵巢综合症的诊断和治疗专家共识[J].中华妇产科杂志,2008,43(7):553.
- [20] Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2008,89(3):505.
- [21] Bird ST, Hartzema AG, Etminan M, *et al*. Polycystic ovary syndrome and combined oral contraceptive use: a comparison of clinical practice in the United States to treatment guidelines[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013,29(4):365.
- [22] Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, *et al*. The guidelines issued by the European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine regarding the induction of ovulation with metformin in patients with the polycystic ovary syndrome potentially require reconsideration[J]. *Hormones: Athens*, 2012,12(2):192.
- [23] Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, *et al*. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012,91(6):658.
- [24] Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review[J]. *Metabolism*, 2013,62(11):1522.
- [25] Zheng J, Shan PF, Gu W. The efficacy of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of clinical trials[J]. *J Endocrinol Invest*, 2013,36(10):797.
- [26] Yan W, Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases[J]. *Front Med*, 2013,7(1):81.
- [27] Lecka-Czernik B. Safety of Anti-Diabetic Therapies on Bone[J]. *Clin Rev Bone Miner Metab*, 2013,11(1):49.
- [28] Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, *et al*. Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors[J]. *Cancer Causes Control*, 2012,23(7):991.
- [29] Pierotti MA, Berrino F, Gariboldi M, *et al*. Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: metformin, an old drug with multi-faceted effects[J]. *Oncogene*, 2013,32(12):1475.
- [30] Col NF, Ochs L, Springmann V, *et al*. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012,135(3):639.
- [31] Soranna D, Scotti L, Zamboni A, *et al*. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Oncologist*, 2012,17(6):813.
- [32] Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, *et al*. Metformin for liv-

甲巯咪唑致肝损伤的特点、机制及防治研究进展

徐 峥^{1,2*}, 蔡 倩², 路 敏¹, 周 颖¹, 崔一民^{1,2#} (1. 北京大学第一医院药剂科, 北京 100034; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100091)

中图分类号 R969.3; R977.1⁴ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0763-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.30

摘要 目的: 为甲巯咪唑的临床合理应用提供参考。方法: 以“甲巯咪唑, 肝功能损伤”和“Methimazole, Hepatotoxicity”为关键词, 分别检索中国期刊全文数据库和PubMed数据库, 就检索到的甲巯咪唑致肝损伤病例进行简要回顾, 并从发生率、临床表现、作用机制、危险因素、防治措施等方面进行综述和分析。结果与结论: 甲巯咪唑致肝损伤以胆汁淤积型为主, 其次为肝细胞损伤型和混合型; 临床表现主要为消化道症状, 其次为血清氨基转移酶升高或胆汁淤积性黄疸; 其机制可能与甲巯咪唑及其代谢产物破坏肝细胞并激活自身免疫系统有关; 甲巯咪唑致肝损伤的发生似有剂量相关性趋势, 有肝病史会增加发生风险。故使用甲巯咪唑时应有用药指征, 定期监测肝功能, 避免联合用药, 并注意剂量和疗程等。一旦发生肝损伤应及时减量或停药, 并采取相应治疗措施。

关键词 甲巯咪唑; 肝损伤; 机制; 预防; 治疗

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是常见的内分泌疾病之一, 治疗方法包括抗甲状腺药物(ATD)治疗、甲状腺切除术和放射性碘治疗。甲巯咪唑(Methimazole)为咪唑类ATD, 其作

用机制是抑制甲状腺内过氧化物酶, 阻碍吸聚到甲状腺内碘化物的氧化及酪氨酸的偶联, 进而阻碍甲状腺素(T₄)和三碘甲状腺原氨酸(T₃)的合成。甲巯咪唑不影响碘的吸收以及已合

er cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2 347.

[33] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, *et al.* Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33 411.

[34] Hitron A, Adams V, Talbert J, *et al.* The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer[J]. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36(4): e243.

[35] Suissa S, Azoulay L. Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(12): 2 665.

[36] Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, *et al.* Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10): 2 593.

[37] Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, *et al.* Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(9): 601.

[38] 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): 1 304.

[39] Hung YC, Lin CC, Wang TY, *et al.* Oral hypoglycemic agents and the development of non-fatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(8): 673.

[40] 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]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(8): 1 253.

[41] 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.

[42] El Messaoudi S, Rongen GA, de Boer RA, *et al.* The cardioprotective effects of metformin[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(6): 445.

[43] 齐赫, 刘亭亭, 李国荣. 二甲双胍延长寿命的作用及其作用机制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(11): 1 295.

[44] Krysiak R, Okopien B. Lymphocyte-suppressing and systemic anti-inflammatory effects of high-dose metformin in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 403.

[45] Casteràs A, Zafon C, Ciudin A, *et al.* Lower levothyroxine requirements in thyroidectomized diabetic patients on metformin treatment?[J]. *Thyroid*, 2013. [Epub ahead of print].

* 硕士研究生。研究方向: 临床药理学。E-mail: 15866747195@sina.cn

通信作者: 主任药师, 博士研究生导师。研究方向: 医院药理学、药物临床试验。电话: 010-66110987。E-mail: cuiymzy@126.com

(收稿日期: 2013-08-28 修回日期: 2014-01-08)