

二甲双胍在糖尿病肾病患者中用药安全性分析

刘媛¹，张剑萍¹，郭澄¹，汪年松²，吴险峰²，简桂花^{2*}（上海交通大学附属第六人民医院药剂科，上海 200233；2. 上海交通大学附属第六人民医院肾脏内科，上海 200233）

[摘要] 目的：观察二甲双胍治疗糖尿病肾病(diabetes nephropathy, DN) 患者的临床疗效。方法：采用回顾性研究方法，收集我院2018年符合入选标准的60例糖尿病肾病患者，服用二甲双胍治疗6个月之后，比较DN患者用药前后的糖化血红蛋白(HbA1c)、尿微量白蛋白/尿肌酐比值(UACR)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR)等检验指标的前后变化。结果：使用二甲双胍治疗6个月后，DN患者的HbA1c与UACR均发生明显下降，且差异具有统计学意义($P < 0.05$)，eGFR数值变化无统计学意义。结论：二甲双胍不是糖尿病肾患者的绝对禁忌用药，应根据DN患者eGFR水平及时调整用药剂量，合理正确使用二甲双胍可极大改善糖尿病肾患者的血糖及增加尿微量白蛋白的排泄，减轻肾脏损伤。

[关键词] 二甲双胍；糖尿病肾病；肾小球滤过率；尿微量白蛋白/尿肌酐比值；糖化血红蛋白

Safety analysis of metformin in patients with diabetic nephropathy

LIU Yuan, JIAN Guihua, ZHANG Jianping, WU Xianfeng

ABSTRACT: Objective: To observe the clinical efficacy of metformin in the treatment of diabetes nephropathy (DN). **Methods:** The method of retrospective analysis was applied to collect the eligible DN patients from our hospital in 2018. A total of 60 DN patients were enrolled and all patients were given metformin for 6 months. The changes of glycosylated hemoglobin (HbA1c), urinary microalbumin/creatinine ratio (UACR), glomerular filtration rate (eGFR) were observed before and after the treatment. **Results:** After 6 months, HbA1c and UACR of the patients were decreased significantly, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$), but the eGFR had no statistical differences. **Conclusion:** Metformin is not contraindicated in patients with diabetic nephropathy. Rational and correct use of metformin can improve the blood glucose, increase the excretion of microalbuminuria and reduce renal injury in DN patients.

Key words: Metformin; Diabetic nephropathy; eGFR; UACR; HbA1c

糖尿病肾病(diabetes nephropathy, DN)是指糖尿病(diabetes mellitus, DM)所致的肾脏疾病。临床上主要表现为持续性蛋白尿，病理上主要表现为肾小球系膜增宽和肾小球毛细血管基底膜增厚。1型和2型糖尿病均可发生 DN^[1]，且均与糖尿病的病程有关，20%~40%的糖尿病患者会出现糖尿病肾病^[2]，占慢性肾脏疾病的25%~50%^[3]，在我国DN的发生率正在快速上升，故DN是糖尿病患者常见的慢性并发症之一。因发病存在隐匿性，一旦进入大量蛋白尿期，那么进展至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的速度约为其他肾病的1.4倍^[4]，所以糖尿病肾病的早期预防及干预具有极其重要临床意义。

二甲双胍应用于临床已有半个世纪，无论单独用药还是联合治疗，均能有降低HbA_{1c}，其对心血管并发症的预防方面也有明确的临床证据。目前二甲双胍已作为2型糖尿病的一线用药，特别是肥胖型的2型糖尿病患者疗效确切。但目前临床上，仍存在患者出现蛋白尿时就停止了二甲双胍的使用，这是对二甲双胍应用禁忌症理解的误区，更多的研究显示二甲双胍可减少尿蛋白，从而减轻肾脏的损伤^[5]。本文就我院2018年糖尿病肾病患者使用二甲双胍后的疗效做一相关研究。

1. 资料与方法

1.1. 临床资料

收集我院2018年度1月-12月，就诊门诊肾内科、内分泌科患有糖尿病肾病并且使用二甲双胍的患者共计199例，DN均符合参照2007年美国肾脏病基金会(NKF)提出的诊断标准。糖尿病病史超过5年，或伴有糖尿病视网膜病变，持续白蛋白尿，或尿白蛋白/肌酐比值>30ug/mg 或尿白蛋白排泄率>20ug/min 或尿蛋白定量>0.15g/d，并排除其它原因导致的蛋白尿。调取DN患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血肌酐、UACR、eGFR 进行回顾性研究，排除检验指标不全的患者，剩余可做对比研究有效病例为60例。

1.2 治疗方法

60例确诊为糖尿病肾病患者均以常规用法用量服用二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司，国药准字：H20023370)，在使用中控制饮食，保证适当的运动量，治疗6个月。

1.3 观察指标

观察这60例糖尿病肾病患者，服用二甲双胍治疗6个月后，调取患者用药前后的糖化血红蛋白、尿微量白蛋白/尿肌酐比值、肾小球滤过滤等检验指标，比较是否发生变化，并进行相应对比分析。检验指标中如无 eGFR指标，则采用患者血肌酐进行相应换算。采用的公式为我院检验科使用的eGFR 估算公式—中国修正的 MDRD 公式： $eGFR(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=175\times\text{Scr}^{-1.234}(\text{mg}/\text{dl})\times\text{年龄}^{-0.179}[\times 0.79(\text{女性})]$ 。

1.4 统计学方法

数据的整理、编码采用excel2013，数据的描述和分析采用SPSS21.0。其中， $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料，用药前后比较用t检验， $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

2. 结果

2.1. 使用二甲双胍前后疗效对比

在收集的199例DN患者中，有29例患者使用二甲双胍1年中未进行 HbA_{1c}、UACR、血

肌酐等检验，110例患者缺损上述部分检验指标，故做排除处理。剩余可做对比研究有效病例为60例，其中：男35例，女25例，年龄：30~83岁，平均年龄 59.5 ± 11.6 岁。包括糖尿病肾病G1期为47例，G2期12例，G3b期1例。

上述60例DN患者使用二甲双胍治疗6个月后，其HbA_{1c}、UACR均有所降低， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。见表1

表1 用药前后HbA_{1c}、UACE、eGFR水平比较

组别	例数 男/女	年龄岁	HbA _{1c} (%)	UACR mg/g	eGFR ml/ ($\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$)
用药前	6 (35/25)	59.5 ± 11.6	8.41 ± 1.3	723.14 ± 93.36	116.76 ± 34.11
用药后	6 (35/25)	59.5 ± 11.6	6.63 ± 0.6	248.74 ± 32.11	116.63 ± 34.06
P值	—	—	0.000	0.000	0.958

注：HbA_{1c}：糖化血红蛋白；UACR；尿微量白蛋白/肌酐比值； $P < 0.05$. 差异有统计学意义

3. 讨论

3.1 二甲双胍对DN患者肾脏保护的机制

糖尿病肾病(DN)的特点就是进行性蛋白尿而致肾小球滤过率(GFR)降低，肾脏足细胞数量逐步减少，进行性的肾小球硬化从而最终导致肾小管间质纤维化。二甲双胍是一种双胍类衍生物，可有效降低肝脏糖异生，减少肠道葡萄糖吸收，并增加外周组织的胰岛素敏感性。在二甲双胍推出初期，有研究指出二甲双胍可能与DN患者的乳酸代谢增加有关。但是临床研究表明二甲双胍并没有参与到额外的乳酸代谢中^[6]。且二甲双胍会积极参与到肾脏细胞内的多种分子层面运作机制中，起到减缓肾脏损伤、保护肾脏细胞的作用^[7]。同时二甲双胍能够在DN患者的肾脏组织中造成损伤的多个分子生物学机制中起到抑制作用。有关机制包括：激活MAPK及抑制mTOR通路、降低内质网应激、抑制EMT、诱导细胞自噬、抗氧化应激、抑制HIF-1 α 表达、降低脂毒性^[8]，因此，DN患者和

慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）患者使用二甲双胍是安全可靠的。

3.2 二甲双胍用药原则

临床上使用二甲双胍应遵循“小剂量起始，逐渐加量”用药原则，起效剂量以500mg/d为宜，以减少其胃肠道不良反应，当患者可耐受可逐步递增以达到有效剂量。二甲双胍普通片一日最大剂量为2550mg/d, 缓释片2000mg/d。依据2016年版二甲双胍临床应用专家共识指出，建议根据患者eGFR水平调整二甲双胍剂量。eGFR \geq 60ml/(min \cdot 1.73m²)无需调整剂量，eGFR45~59ml/(min \cdot 1.73m²)需减量，eGFR $<$ 45ml/(min \cdot 1.73m²)禁用。2018年ADA指南立场声明，建议放宽二甲双胍用于中度肾功能不全2型糖尿病（T2DM）患者的限制，仅在 eGFR $<$ 30ml/(ml \cdot 1.73m²)患者中禁用^[9]。美国FDA也已修订了二甲双胍的指导方针，批准基于糖尿病肾病患者的估算 eGFR 的水平使用二甲双胍。

表2 糖尿病肾病患者二甲双胍用量

分期	肾小球滤过率 ml/(min \cdot 1.73m ²)	二甲双胍用量
G1	\geq 90	2000mg/d
G2	60-89	2000mg/d
G3a	45-59	1500mg/d
G3b	30-44	1000mg/d
G4	15-29	500mg/d
G5	$<$ 15	禁用

3.3 二甲双胍疗效安全性分析

本文研究结果显示，60例糖尿病肾病患者使用二甲双胍半年后HbA1c、UACR均发生显著下降。eGFR虽未有统计学意义，但使用二甲双胍也未发生肾小球滤过率的明显下降。可见二甲双胍具有良好的安全性和耐受性，不直接导致肾脏损害，长期使用不增加高乳酸血症或乳酸酸中毒风险。有关研究也表明^[10]，二甲双胍可以明显减少糖尿病肾病患者的尿蛋白排泄，对糖尿病肾脏病变有保护作用。更多的荟萃研究显示二甲双胍不仅有降糖功能，同时对血脂、肝脏炎症、脂肪变性和纤维化具有改善作用外，还具有降低多种肿瘤的癌症风险^[11-13]。如无禁忌症，二甲双胍应一直保留在糖尿病治疗方案中，DN患者应依据eGFR水平及时调整二甲双胍的用量，可使患者在治疗中获益更多。

在研究中我们也发现另有29例DN患者使用二甲双胍一年中无任何检验指标

(HbA1c、UACR、eGFR)。当确诊2型糖尿病后每年应至少进行一次肾脏病变筛查，包括尿常规、尿白蛋白/肌酐比值（UACR）和血肌酐（计算 eGFR）^[14]。这种筛查方式有助于发现早期肾脏损伤，并鉴别其他一些常见的非糖尿病性肾病。因考虑到当肾小球滤过率下降到 $30\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ，可能引起二甲双胍在体内的蓄积^[15]，以往CKD 4期或更高阶段是二甲双胍的绝对禁忌症。基于最新研究显示^[16]，每天500mg的二甲双胍对慢性肾脏病（CKD）G4期患者也是安全的，具体用药剂量见表2。所以从用药安全的角度而言，定期检查血肌酐（计算eGFR），是明确DN患者是否使用二甲双胍的硬指标。

本研究不足之处在于处于G3期使用二甲双胍样本量较少，且为回顾性分析，因此尚需扩大样本量进一步研究。这也正是目前临床对二甲双胍使用不足的一个现状，过多恐惧二甲双胍所谓的“肾毒性”，一旦患者的eGFR处于G3期就过早停药。对该药的使用应该基于患者的自身状况，除非有禁忌症，二甲双胍应一直保留在患者降糖治疗的方案中。

【参考文献】

- 1□ 中华医学会.临床诊疗指南肾脏病学分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:105-110.
- 2□ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35: 511-563.
- 3□ International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 104(1):1-52.
- 4□ 赵娟, 戴助.糖尿病肾病的药物治疗进展[J].医药导报, 2017, 36(1):60-61.
- 5□ 倪奇, 石勇铨. 糖尿病肾病降糖药物选择[J]. 中国实用内科杂志, 2015,35(7): 595-596.
- 6□ Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency [J]. Diabetes Care, 2011, 34(6): 1431-1437.
- 7□ 马美灿, 詹晓蓉等.二甲双胍在糖尿病性肾病中的肾脏保护机制[J].医学综述, 2018, 24(16): 3242-3246.
- 8□ Gnudi L, Coward R JM, Long DA. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms [J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27(11)): 820-830.
- 9□ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes care, 2018, 41:S1-S159.
- 10□ 余丹, 二甲双胍对糖尿病肾病的保护作用及其抗氧化应激机制[J]. 临床与病理杂志, 2017(4).
- 11□ Zhang Z J, Bi Y, Li S, et al. Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. American Journal of Epidemiology, 2014, 180(12):1216-7.
- 12□ Zhu N, Zhang Y, Gong YI, et al. Metformin and lung cancer risk of patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. Biomed Rep, 2015, 3: 235-241.
- 13□ 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[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, 31:

595-602.

- 14□ 中华医学会糖尿病学会.中国 2 型糖尿病防治指南 2017 版[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 26-27.
- 15□ 梁晋川, 柯洪, 郑行林. 我院内分泌科二甲双胍使用情况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2015(10):8-9.
- 16□ Lalau J D , Kajbaf F , Bennis Y , et al. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4[J]. Diabetes Care, 2018, 41:547-553.

作者简介:

刘媛 联系电话: 18930173915

通讯作者: 简桂花 联系电话: 18930173172

