

文章编号: 1672-3384(2010)-04-0033-06

## 双胍类降糖药物对2型糖尿病治疗价值的重新认识

【作者】 陆祖谦

解放军第306医院内分泌科全军糖尿病诊治中心 (北京 100101)

【摘要】 双胍类药物用于治疗2型糖尿病已有50多年。许多国际糖尿病研究组织均推荐以应用二甲双胍和生活方式干预作为2型糖尿病的起始和基础治疗,并贯穿于治疗的始终,除非患者存在严重的肝、肾功能障碍或胃肠疾病。它可和任何降糖药物联合用于2型糖尿病患者的治疗。二甲双胍除了降低血糖外,还具有抗动脉粥样硬化、减少肿瘤发生危险等作用。该文对双胍类药物研究历史,作用及其机制,不良反应等方面进行综述。

【关键词】 双胍类药物;二甲双胍;2型糖尿病

【中图分类号】 R977.15; R587.1

【文献标识码】 A

双胍类降糖药物用于治疗2型糖尿病已有50多年。其代表药物有盐酸苯乙双胍(phenformin hydrochloride)和盐酸二甲双胍(metformin hydrochloride),后者是目前临床中最常应用的双胍类降糖药物。尽管新型的口服降糖药物不断涌现,但是二甲双胍仍然为2型糖尿病患者的一线治疗药物。二甲双胍是肝脏选择性胰岛素增敏药,它也可促进肌细胞摄取葡萄糖。其治疗作用包括降低血糖、减轻体重或减少体重增加、减少脂肪以及调节内皮细胞功能等,此外它也可改善胰岛素抵抗患者的卵巢功能,而不引起高胰岛素血症或低血糖反应<sup>[1-5]</sup>。它可与胰岛素促泌药(磺酰脲类和非磺酰脲类)、 $\alpha$ -糖苷酶抑制药、噻唑烷二酮类药物、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)以及胰岛素等联合,用于2型糖尿病患者的治疗。因此,它是经历时间考验的一种安全且有效的治疗2型糖尿病的降糖药物。随着对双胍类降糖药物研究的不断深入,它在2型糖尿病患者中的治疗价值再次获得临床的重视和肯定。

### 1 双胍类降糖药物的研究历史回顾

早在几个世纪之前,欧洲大陆的许多国家就发现山羊豆(gallega officinalis)具有降低血糖的作用,并将它用于糖尿病的治疗。山羊豆是一种夏季开花的多年生木本植物,来源于南欧和西亚,现遍及世界各地<sup>[6]</sup>。在不同的国家和地区,它拥有不同的名

称,在法国被称为法国紫丁香(french lilac),其有效成分为山羊豆素,它富含具有降糖作用的胍类结构。

以法国巴黎 Laennac 医院的内科教授 Jean Sterne 为代表的医生最早对山羊豆具降糖作用的有效成分开始初步的基础与临床研究。最初的人体试验显示,山羊豆素可使糖尿病患者的血糖降低,其降糖作用在糖尿病患者中较明显,而在健康人群中降糖作用较小。在对山羊豆有效的降糖成分进行分析后发现,其主要含胍类化合物,于是在20世纪20年代开始人工合成胍及其衍生物(苯乙双胍、正丁双胍和二甲双胍),并评价其在糖尿病患者中的降糖效果和安全性。研究资料显示,单胍类化合物毒性较大,尤其对肝脏和肾脏具有较强的毒性作用。当时恰逢胰岛素提取成功,于是将关注的焦点转向胰岛素,20世纪50年代,苯乙双胍(降糖灵片)被用于临床,但是在临床应用过程发现它可引起乳酸酸中毒,于20世纪70年代撤离全球市场<sup>[1]</sup>。

二甲双胍与苯乙双胍在化学结构上存在显著的差异,后者在胍的侧链上存在苯乙基环,这使得苯乙双胍的极性降低而脂溶性增高。临床试验资料显示,在2型糖尿病患者中单用二甲双胍能使空腹血糖降低  $50 \sim 70 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $3.0 \sim 4.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)降低1.5%~2.0%。虽然

早在1995年之前,美国已经禁止使用二甲双胍,但是在1978-1995年期间,加拿大、欧洲以及绝大多数国家或地区包括印度均广泛应用二甲双胍。在印度,自20世纪80年代起,二甲双胍作为常规的降糖药物使用,如Glyciphage的应用。而在中国,20世纪80年代应用最多的是苯乙双胍(降糖灵),90年代中期开始应用盐酸二甲双胍(降糖片),21世纪后盐酸二甲双胍逐渐取代了苯乙双胍,在最近的几年内,随着对二甲双胍在2型糖尿病中治疗作用认识的不断深入,它与磺酰脲类、噻唑烷二酮类等降糖药物的复方制剂、与 $\text{Ca}^{2+}$ 拮抗药等降压药物的复方制剂,以及二甲双胍的缓释剂型的不断研发上市,使得2型糖尿病及其合并高血压患者的治疗更加方便和有效。

## 2 盐酸二甲双胍在糖尿病治疗中的地位

最近几年间,国际糖尿病联盟(IDF)、美国糖尿病学会(ADA)、欧洲糖尿病学会(EASD)等国际糖尿病研究组织先后推荐以应用盐酸二甲双胍和生活方式干预作为2型糖尿病的起始治疗,并贯穿于治疗的始终,除非患者存在严重的肝、肾功能障碍或胃肠疾病<sup>[7]</sup>。英国糖尿病前瞻性研究(UKPDS)证实,盐酸二甲双胍除了降低血糖外,它还可改善2型糖尿病患者心血管事件的临床结局<sup>[8]</sup>,如在1998年EASD年会上的一项临床研究结果显示,初诊的2型糖尿病患者开始应用盐酸二甲双胍,10年后患者的并发症发生率下降,各种原因所致的早死危险性降低。

盐酸二甲双胍大多用于超重或肥胖的2型糖尿病患者,但是它在非肥胖性2型糖尿病患者的应用曾经存在争议。在2005年IDF的全球糖尿病治疗指南中,明确推荐在应用盐酸二甲双胍时,不需要考虑糖尿病患者体重方面的因素,即在2型糖尿病患者中,只要不存在严重的肝、肾功能障碍或胃肠疾病或不能耐受的情况,均可选择盐酸二甲双胍治疗糖尿病。

2008年,ADA和EASD发表了关于2型糖尿

病管理的联合共识<sup>[7]</sup>,推荐对于初次确诊的2型糖尿病患者,均应该开始生活方式干预和盐酸二甲双胍治疗,除非患者存在应用盐酸二甲双胍的禁忌证,如严重的肝、肾功能障碍或胃肠不耐受等。

由此可见,主要的国际糖尿病组织均推荐盐酸二甲双胍和生活方式干预作为2型糖尿病的起始治疗,并贯穿于治疗的始终,不论患者肥胖与否,除非患者存在应用二甲双胍的明确禁忌证。

## 3 双胍类药物的作用及其机制

双胍类药物降糖作用的机制包括抑制肝脏葡萄糖的生成、抑制胰高血糖素的分泌、肠道吸收葡萄糖等,此外,它尚具有降糖以外的作用,如抗动脉粥样硬化、减少肿瘤发生等作用。二甲双胍具有如下作用:①改善血糖控制( $\text{HbA}_{1c}$ 降低1.5%~20%,空腹血糖平均下降 $2.8 \sim 3.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ );②降低胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇,增加高密度脂蛋白胆固醇;③减轻体重;④无低血糖反应,减少血清胰岛素;⑤降低血压;⑥增加纤溶活性[降低纤维蛋白酶原激活抑制药-1(PAI-1)水平],抑制血小板聚集,降低纤维蛋白原水平;⑦改善血管舒张,降低C-反应蛋白(CRP)水平;⑧增加多囊卵巢综合征(PCOS)患者卵巢排卵;⑨减少PCOS患者发生妊娠糖尿病,减少PCOS患者前3个月的流产。

### 3.1 双胍类药物降糖作用及其机制

双胍类药物的作用具有肝脏选择性,它主要通过抑制肝脏葡萄糖生成而降低空腹血糖,而在进餐后,它通过增加肌肉和脂肪细胞对葡萄糖的摄取而降低进餐相关的血糖增加。它对肝脏葡萄糖生成的抑制作用比它对外周组织如肌肉和脂肪细胞的抑制作用强。因此,双胍类胰岛素增敏药主要作用于肝脏,改善肝脏的胰岛素抵抗,而噻唑烷二酮类胰岛素增敏药主要作用于脂肪,增加脂肪细胞对胰岛素的敏感性。基础实验证实<sup>[4]</sup>,双胍类药物改善胰岛素敏感性的机制包括增加胰岛素受体底物-2的酪氨酸激酶活性,抑制糖异生通路的限速酶如磷

酸烯醇式丙酮酸羧激酶、果糖-1,6-二磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸酶的活性;激活丙酮酸激酶提高葡萄糖转运子4(GLUT-4)的活性,减少肝脏对糖异生前体物质,如乳酸和丙氨酸等的摄取;通过抑制线粒体呼吸链而降低糖异生过程所需的能量。而在脂肪细胞中,双胍类药物可促进游离脂肪酸的重新酯化,抑制脂肪分解,通过减轻脂毒性而间接地改善胰岛素敏感性。双胍类药物也可抑制肠道吸收葡萄糖和胰高血糖素的分泌而降低血糖。

### 3.2 双胍类药物具有抗动脉粥样硬化作用

基础研究的结果提示,双胍类药物对动脉粥样斑块的形成具有抑制作用。Giacchi 等<sup>[9]</sup>的研究显示,双胍类药物能预防内皮细胞的损伤和动脉管壁血管弹力纤维的损害。其机制可能包括:双胍类药物抑制胆固醇酯在主动脉血管壁的沉积,改变动脉血管内脂肪代谢;抑制参与动脉粥样硬化形成的主要细胞环节,如白细胞-内皮细胞的相互作用、泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖以及血小板聚集。双胍类药物通过对脂代谢、血栓形成和血流的作用而发挥着其对心血管的保护作用。它具有减轻体重、降低高甘油三脂血症、增加 PAI-1、因子 VII 以及 CRP 的作用。此外,二甲双胍对动脉血栓的 2 个主要成分,纤维蛋白结构和功能与血小板稳定性具有直接的作用。二甲双胍对心血管具有直接或间接保护作用:①降低血糖;②改善心脏舒张功能;③降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇;④增加高密度脂蛋白胆固醇;⑤降低氧化应激;⑥改善血管舒张功能;⑦降低 PAI-1 水平;⑧增加组织纤维蛋白溶酶原活性;⑨降低 vW(von Willebrand)因子;⑩降低血小板聚集和黏附功能。

UKPDS 临床研究资料显示,二甲双胍能使糖尿病相关的任何终点事件减少 32%,心肌梗死减少 39%,微血管并发症降低 29%。

### 3.3 双胍类药物具有减少肿瘤发生的作用

在 2 型糖尿病和肥胖患者中,肿瘤发生的危险性及其死亡率均增高,其原因除了与高血糖和高胰

岛素的作用有关外,与降糖治疗药物之间的相关性尚未引起足够的重视<sup>[10-12]</sup>。最近的临床研究资料显示<sup>[13-15]</sup>,二甲双胍具有减少 2 型糖尿病患者发生肿瘤的危险性及肿瘤相关死亡率的作用,从而加深了对二甲双胍在糖尿病治疗中的地位的认识。

美国的一项研究资料显示<sup>[16]</sup>,死亡率最高的 3 种肿瘤分别是结肠癌、胰腺癌和乳腺癌(绝经后),它们均与 2 型糖尿病相关。2 型糖尿病可使这 3 种肿瘤发生的危险性增加:结肠癌(>30%)、胰腺癌(>50%)和乳腺癌(>20%)<sup>[17-19]</sup>。与 2 型糖尿病患者密切相关的主要肿瘤的发生均与肥胖和胰岛素抵抗有关,除了高血糖外,尚有其他因素在 2 型糖尿病患者肿瘤的发生过程中发挥着重要的作用。过去在诊治 2 型糖尿病时,将关注的目光主要集中于患者的大血管病变,因为它是导致糖尿病患者死亡的主要原因,故对 2 型糖尿病患者肿瘤发生与死亡以及降糖治疗与肿瘤发生的关系较少关注。

Bowker 等<sup>[20]</sup>对糖尿病降糖治疗与死亡率的关系进行分析,结果显示,与口服二甲双胍的 2 型糖尿病患者相比,注射胰岛素的 2 型糖尿病患者的肿瘤死亡率增加 2 倍( $HR\ 1.9, 95\%\ CI\ 1.5 \sim 2.4, P < 0.0001$ ),口服磺酰脲类降糖药物患者的肿瘤死亡率增加( $HR\ 1.3, 95\%\ CI\ 1.1 \sim 1.6, P = 0.012$ )。在口服二甲双胍的 2 型糖尿病患者中,其发生肿瘤的危险性与未接受任何降糖治疗的 2 型糖尿病患者发生肿瘤的危险性相似<sup>[21]</sup>。Currie 等<sup>[22]</sup>的研究资料显示,二甲双胍减少肿瘤发生似乎具有肿瘤特异性的特点,即它可减少 2 型糖尿病患者发生结肠癌和胰腺癌,但不能减少乳腺癌和前列腺癌的发生。Saydah 和 Stattin 等<sup>[23-24]</sup>对高血糖与直肠癌肿瘤发生的关系进行了研究,结果显示,高血糖与直肠癌和结肠癌发生危险的增加之间存在一定的相关性。Yood 等<sup>[25]</sup>的研究资料证实,2 型糖尿病与胰腺癌、膀胱癌、直肠结肠癌以及恶性黑色素瘤的发生相关。

2 型糖尿病患者发生肿瘤的危险性增加,而降

糖治疗可通过降低高血糖所致的肿瘤危险性的增加,但是降糖治疗本身与肿瘤的发生存在一定的关系。在人体内,高血糖、降糖治疗与肿瘤发生之间的关系更加复杂,需要将来的基础与临床研究来阐明三者之间错综复杂的关系,从而加深对2型糖尿病患者如何选择降糖治疗的认识。

Landman 等<sup>[13]</sup>对1 353例2型糖尿病患者进行平均9.6年的随访,共有570例患者死亡,其中有122例死于恶性肿瘤,标准死亡率为1.47(95% CI 为1.22~1.76),调整后的肿瘤死亡风险比是0.43(95% CI 为0.23~0.80),二甲双胍每增加1g,则肿瘤的发生危险减少42%。提示在口服二甲双胍的2型糖尿病患者中,其肿瘤发生风险降低,即二甲双胍可降低2型糖尿病患者发生肿瘤的危险,但是尚不能确定肿瘤发生率减少是否与应用二甲双胍存在直接相关。

Currie 等<sup>[15]</sup>对62 809例接受降糖治疗的2型糖尿病患者的资料进行回顾性分析,患者分为4组,分别是二甲双胍治疗组、磺酰脲类药物治疗组、联合治疗组(二甲双胍和磺酰脲类药物)以及胰岛素治疗组。二甲双胍治疗组肿瘤的风险最小,磺酰脲类药物治疗组、联合治疗组和胰岛素治疗组肿瘤的风险比分别是1.36(95% CI 1.19~1.54)、1.08(95% CI 0.96~1.21)、1.42(95% CI 1.27~1.60)。胰岛素联合二甲双胍治疗可使发生肿瘤的风险降低(HR 0.54,95% CI 0.43~0.66)。与口服二甲双胍的2型糖尿病患者相比,应用胰岛素或促泌药的2型糖尿病患者似乎更容易发生实体肿瘤;与二甲双胍的联合治疗,可降低因磺酰脲类药物或胰岛素治疗所致的肿瘤发生风险;二甲双胍可减少2型糖尿病患者发生结肠和胰腺肿瘤的风险,而对前列腺和乳腺肿瘤发生的减少无作用。

Evans 等<sup>[26]</sup>对923例住院的2型糖尿病患者的肿瘤发生进行分析,患者的平均年龄为73岁,糖尿病的平均病程8.3年,共发现488例肿瘤患者,口服磺酰脲类降糖药物的2型糖尿病患者的肿瘤

发生风险较口服二甲双胍者增高,而且与口服二甲双胍的剂量呈现显著的量效关系,即二甲双胍的剂量越大,肿瘤发生的风险越小。Jiralerspong 等<sup>[27]</sup>对接受新辅助化疗的2型糖尿病合并乳腺癌患者进行分析,结果显示在应用二甲双胍的患者中,具有较高的完全病理缓解,提示二甲双胍可减轻2型糖尿病合并乳腺癌患者肿瘤的病变程度。Wright 和 Li D 等<sup>[28-29]</sup>对二甲双胍与发生前列腺和胰腺肿瘤的关系进行分析,结果证实口服二甲双胍的2型糖尿病患者中,其前列腺和胰腺肿瘤的发生率降低,提示二甲双胍可降低2型糖尿病患者发生前列腺和胰腺肿瘤的风险。

具有里程碑意义的UKPDS临床研究显示<sup>[30]</sup>,在10年的随访中,与饮食控制组相比,口服二甲双胍的2型糖尿病患者发生肿瘤的风险降低了29%,肿瘤相关的死亡率也降低,但是无统计学差异。

上述这些研究资料均一致地显示,二甲双胍的应用与肿瘤发生的减少存在相关性,而且与使用二甲双胍的时间长短、应用频率以及剂量之间存在一定的关系。使用二甲双胍的时间越长或应用频率越高、剂量越大,则其减少肿瘤发生的风险也越显著。

#### 4 双胍类药物的不良反应

双胍类药物治疗中最常见的不良反应是乳酸酸中毒。其原因是由于双胍类药物对非氧化性葡萄糖的代谢具有促进作用,从而导致丙酮酸转化为乳酸和乙酰辅酶A(CoA)聚集。在乳酸生成增多或清除减少,如肝脏或肾脏功能不全(包括造影剂引起的急性肾功能不全)或引起组织低氧血症,特别是在心脏或呼吸功能不全的情况下,双胍类药物治疗可能诱发乳酸酸中毒,而乳酸酸中毒患者具有较高的死亡率。然而苯乙双胍所致的乳酸酸中毒是二甲双胍的10~15倍甚至更高,况且二甲双胍很少或几乎不引起血浆乳酸盐水平增高。此外,在没有应用二甲双胍治疗的糖尿病患者中,其乳酸酸中毒的发病率目前尚不清楚。MALA研究资料显示,除非老年患者以及肾功能不全患者( $Cr \geq 3.0 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ ),

一般情况下应用二甲双胍是安全的。二甲双胍治疗的不良反应:①常见有金属味觉,胃肠道症状如腹泻、腹部不适、厌食等;②少见有乳酸酸中毒;维生素 B<sub>12</sub> 吸收减少;叶酸吸收减少;巨幼红细胞性贫血;胆汁淤积;白细胞破碎型血管炎。

应用二甲双胍治疗最常见的不良反应是胃肠道症状(4%~50%),如腹部不适、纳差或腹泻(出现于 1/5 的患者在刚开始应用二甲双胍时)。幸运的是,当二甲双胍与饭同服和逐渐调节剂量时,一般而言,因胃肠道症状而迫使二甲双胍治疗中止的患者 <5%。二甲双胍单用时发生低血糖反应非常少见,但是它与其他降糖药物联合时可出现低血糖反应。

应用二甲双胍的禁忌证:①肾脏疾病;②严重的肝脏疾病;③引起组织低氧血症的任何疾病;④静脉应用造影剂;⑤酗酒;⑥急性或严重的心肺功能不全;⑦已接受手术治疗的患者;⑧既往有乳酸酸中毒病史;⑨引起呕吐或恶性的胃肠疾病;⑩对二甲双胍过敏者。

约 30% 长期口服二甲双胍的患者可出现维生素 B<sub>12</sub> 的吸收不良。虽然经常提及二甲双胍的乳酸酸中毒,但是其发生率非常少,约 3/100 000 患者,几乎均发生于肾功能不全或对肾功能有明显影响的急性疾病患者中。

## 5 二甲双胍在临床实践中的应用

UKPDS 研究显示,将新诊断的肥胖性 2 型糖尿病患者随机分为二甲双胍组和对照组,在接受二甲双胍治疗 5 年后,二甲双胍组患者的 HbA<sub>1c</sub> 为 6.7%,而对照组患者为 7.5%;在治疗结束后,二甲双胍治疗组患者空腹胰岛素水平降低而体重无明显的增加。在代谢综合征患者中,二甲双胍能降低甘油三酯和 LDL 胆固醇,通过降低 PAI-1 而改善纤溶。在 2 型糖尿病患者的治疗中,二甲双胍的作用具有剂量依赖性,其最大作用剂量是每天 1 750 ~ 2 000mg,分 2 次或 3 次口服。二甲双胍可作为 2 型糖尿病的起始治疗,又可与促泌药、噻唑烷二酮

类药物、 $\alpha$ -糖苷酶抑制药以及胰岛素联合,与胰岛素联合可减少胰岛素的剂量,而且可抵消因胰岛素治疗所致的体重增加。

122 例老年糖尿病患者应用二甲双胍的回顾性资料显示,二甲双胍能有效降低老年糖尿病患者的空腹及餐后血糖水平,治疗前后肝肾功能无改变,血乳酸水平 80.5% 在正常范围内,无乳酸酸中毒的发生。按年龄分组,各组间血乳酸值无显著差异。按二甲双胍的用药剂量分组,总量在  $<1500\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$  的不同剂量组中,血乳酸值也无显著差异。无论是否有肌酐清除率的下降,以及虽合并心肺疾病但无明显缺氧状态,均未引起体内乳酸水平的增高。提示在老年性糖尿病患者中,二甲双胍治疗较为安全,但在一些存在风险人群中,使用二甲双胍应监测血乳酸水平。

## 6 小结

二甲双胍用于治疗 2 型糖尿病已有 50 多年。许多国际糖尿病研究组织均推荐以应用二甲双胍和生活方式干预作为 2 型糖尿病的起始和基础治疗,并贯穿于治疗的始终,除非患者存在严重的肝、肾功能障碍或胃肠疾病,它可与胰岛素促泌药、 $\alpha$ -糖苷酶抑制药、噻唑烷二酮类药物、GLP-1 受体激动药及其类似物,以及胰岛素等联合,用于 2 型糖尿病患者的治疗。二甲双胍除了降低血糖外,它尚具有抗动脉粥样硬化、减少肿瘤发生等作用。因此,它是一种具有悠久历史并经得起时间考验的有效降糖药物,目前作为一线口服降糖药物在临床上广泛应用。

## 【参考文献】

- [1] Shashank R Joshi. Metformin: Old wine in new bottle - evolving technology and therapy in diabetes[J]. JAPI, 2005, 53: 963-972.
- [2] Bailey CJ, Turner RC. Metformin[J]. N Engl J Med, 1996, 334: 574-579.
- [3] Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its Metabolic effects [J]. Diabetes Review, 1998, 6: 89-131.
- [4] Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of Met-

- formin; therapeutic and cellular mechanisms[J]. *Drugs*, 1999, 58: 31-39.
- [5] Gunton JE, Delhanty PJ, Takahashi S, et al. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 1323-1332.
- [6] Witters LA. The blooming of the French lilac[J]. *J Clin. Invest.* 2001, 108: 1105-1107.
- [7] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy a consensus statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32: 193-203.
- [8] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352: 837-853.
- [9] Giacchi M, Vatti R. Inhibitory effect of Metformin on the development of cholesterol atherosclerosis in the rabbit. Observations on the coronary vessels[J]. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 1981, 57: 552-555.
- [10] Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus[J]. *Cancer Causes Control*, 1991, 2: 307-314.
- [11] Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe[J]. *Int J Cancer*, 2001, 91: 421-430.
- [12] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1625-1638.
- [13] Landman GWD, Kleefstra N, Van Hateren KJJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 322-326.
- [14] Sahra IB, Laurent K, Loubat A, et al. The antidiabetic drug Metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level[J]. *Oncogene*, 2008, 27: 3576-3586.
- [15] Currie CJ, Poole CD, and Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52: 1766-1777.
- [16] Coughlin SS. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 159: 1160-1167.
- [17] Larsson SC, Orsini N, and Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a Meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 1679-1687.
- [18] Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, et al. Type-2 diabetes and pancreatic cancer: a Meta-analysis of 36 studies[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92: 2076-2083.
- [19] Larsson SC, Mantzoros CS, and Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a Meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121: 856-862.
- [20] Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulphonylureas or insulin[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29: 254-258.
- [21] Colhoun HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group[J]. *Diabetologia*, 2009, 52: 1755-1765.
- [22] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52: 1766-1777.
- [23] Saydah SH, Platz EA, Rifai N, et al. Association of markers of insulin and glucose control with subsequent colorectal cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12: 412-418.
- [24] Stattin P, Bjor O, Ferrari P, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk[J]. *Diabetes Care*, 2008, 30: 561-567.
- [25] Yood MU, Oliveria SA, Campbell UB, et al. Incidence of cancer in a population-based cohort of patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2009, 3: 12-16.
- [26] Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients[J]. *BMJ*, 2005, 330: 1304-1305.
- [27] Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3297-3302.
- [28] Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study[J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20: 1617-1622.
- [29] Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137: 482-488.
- [30] 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). *Lancet*, 1998, 352: 854-865.
- [31] 杨光, 李春霖, 田慧, 等. 老年2型糖尿病患者使用二甲双胍后血乳酸水平的变化[J]. *中国药物应用与监测*, 2008, 5: 12-15.