

二甲双胍的不良反应及其机制研究进展

钱旭, 吴薇*, 徐斌

南京中医药大学 针药结合教育部重点实验室, 江苏 南京 210046

摘要: 糖尿病是全球最大的公共卫生问题之一。二甲双胍是糖尿病临床治疗的一线用药, 却无法避免患者出现药物不良反应。二甲双胍具有乳酸性酸中毒、胃肠道不良反应、厌食、神经系统的负面影响、维生素 B12 缺乏症以及其他不良反应。因此就二甲双胍在糖尿病治疗中的各种不良反应及其分子机制进行综述, 以期对二甲双胍的临床使用提供一定的指导作用。

关键词: 二甲双胍; 不良反应; 乳酸性酸中毒; 胃肠道; 厌食; 维生素 B12 缺乏症

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)05-1278-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.043

Research progress of adverse reactions and its mechanisms of metformin

QIAN Xu, WU Wei, XU Bin

Key Laboratory of Acupuncture and Medicine Research of Ministry of Education, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: Diabetes is one of the biggest public health problems in the world. Metformin is the first-line drug for clinical treatment of diabetes, but it cannot avoid adverse drug reactions in patients. Metformin has various adverse reactions, such as lactic acid acidosis, gastrointestinal adverse reactions, anorexia, negative effects on the nervous system, vitamin B12 deficiency, and other adverse reactions. Therefore, this article reviews the adverse reactions of metformin in treatment of diabetes and their molecular mechanisms, with a view to guiding the clinical use of metformin.

Key word: metformin; adverse reaction; lactic acid acidosis; intestine; anorexia; vitamin B12 deficiency

糖尿病是全球最大的公共卫生问题之一, 无论是在我国还是世界范围内的发病人数都在不断增长。糖尿病患者的特征表现为多饮、多食、多尿、消瘦和高血糖, 而长期的高血糖会引起多个器官系统的并发症, 严重危害人体健康。二甲双胍源于山羊豆, 是糖尿病临床治疗的一线用药, 降糖效果显著, 在 1957 年正式问世, 并于 2012 年被美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会推荐作为 2 型糖尿病的首选用药^[1]。尽管二甲双胍对糖尿病的治疗效果很好, 却无法避免患者出现药物不良反应。二甲双胍具有乳酸性酸中毒、胃肠道不良反应、厌食、神经系统的负面影响、维生素 B12 缺乏症以及其他不良反应。因此, 本文就二甲双胍在糖尿病治疗中产生的各种不良反应及其分子机制进行综述, 以期对二甲双胍的临床使用提供一定的指导作用。

1 乳酸性酸中毒

乳酸性酸中毒是二甲双胍最常见的不良反应, 报告病例最多。二甲双胍与乳酸性酸中毒有关的理论最早于 1972 年提出^[2], 此后越来越多的研究表明两者之间有密切关联。2016 年 1 项对 727 例乳酸性酸中毒病例的研究表明, 二甲双胍、乳酸血浆浓度与死亡率之间具有显著相关性^[3]。意大利药品管理局曾对 2001 年 11 月至 2011 年 10 月发生的 650 名乳酸性酸中毒病例进行分析, 发现 59 例属于二甲双胍相关乳酸性酸中毒, 其死亡率为 25.4%, 这些病例里 89.8% 的患者有至少 1 个危险因素^[4]。时至今日, 几乎每年仍有使用二甲双胍后出现乳酸性酸中毒的病例报告出现。二甲双胍引起的酸中毒还能引起其他的并发症, 如曾报道二甲双胍引起乳酸浓度升高导致失明的病例^[5-8]、出现与急性肠系膜缺血

收稿日期: 2023-01-05

基金项目: 江苏省第二批中医药领军人才项目 (SLJ0225)

作者简介: 钱旭 (1998—), 女, 贵州人, 研究方向为针药结合调控肠道免疫。E-mail: 2523451912@qq.com

*通信作者: 吴薇 (1989—), 女, 广西人, 研究方向为针药结合调控肠道免疫。E-mail: 270758@njucm.edu.cn

一致的症状和体征的二甲双胍相关乳酸性酸中毒患者^[9]。关于二甲双胍导致酸中毒的机制,目前的研究有以下几个方向:(1)肾功能受损者易出现酸中毒。二甲双胍正常情况下对肾脏没有直接危害,但急性肾功能损害情况下或可导致乳酸性酸中毒,并可能危及生命。肾功能不全、肝病和大量饮酒等危险因素的患者尤其易患该病。如1名男性糖尿病患者因空腹大量饮酒后服用二甲双胍导致乳酸酸中毒^[10]。由于二甲双胍在肾功能损害中积累并抑制乳酸分解,因此肾功能受损是二甲双胍相关性乳酸中毒最重要的危险因素^[11-12]。(2)肌酐和高阴离子间隙导致乳酸浓度升高。有的研究认为,二甲双胍所致的严重代谢性酸中毒常伴有高阴离子间隙和血清肌酐水平升高的表现,血清肌酐是乳酸浓度的唯一独立相关因子^[13];但也有学者认为,阴离子间隙也是导致乳酸浓度升高的因素之一^[14]。(3)线粒体功能受到抑制。二甲双胍可以干扰呼吸链复合物I,抑制线粒体呼吸,通过影响氧化还原电位和促进无氧代谢,使乳酸水平提高。在缺氧或组织灌注不足的情况下,二甲双胍可以阻止线粒体氧化磷酸化抑制三磷酸腺苷(ATP)的合成,导致ATP/二磷酸腺苷(ADP)比值降低,而还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)比值增加,使丙酮酸积累后转化为乳酸^[12]。然而,二甲双胍对线粒体的呼吸抑制作用具有剂量和时间相关性,在1 mmol/L二甲双胍中毒浓度或更高的浓度下会增强乳酸释放。二甲双胍中毒浓度下,乳酸的产生增加,表明线粒体抑制是直接的生理学致病机制^[15]。二甲双胍的乳酸性酸中毒是一个严重可致死但可预见的不良反应,掌握其发生的可能原因和易感因素就能对易感患者给予特别关注,最大限度避免不良反应的发生。

2 胃肠道不良反应

胃肠道不良反应是二甲双胍除了乳酸性酸中毒外最常见的不良反应。研究表明二甲双胍对胃肠道的作用可表现为抑制大鼠肠道葡萄糖吸收、胃肠道功能紊乱,严重腹泻和因腹泻导致的严重电解质紊乱、横纹肌溶解等^[16-19],其中以腹泻最为常见^[20]。临床上通过调查问卷和相关性分析对大量2型糖尿病受试者中的胃肠道症状与口服降糖药物治疗关系的研究显示,二甲双胍与腹泻密切相关,可能导致迟发性慢性腹泻,使用二甲双胍治疗的患者腹泻患病率明显高于未使用该药物的患者^[21-23]。二甲双

胍的胃肠道不良反应与剂量之间存在显著相关性。如对健康和糖尿病肥胖小鼠 ig 给予不同剂量的二甲双胍,在1 g/kg处理时会显著增加粪便含水量,在糖尿病肥胖小鼠上诱导了严重腹泻而未在健康小鼠中观察到腹泻症状^[24];临床上对300例患者的分析显示,患者的性别、用药剂量和胃肠道不良反应症状之间也存在显著相关性,患者服用二甲双胍的剂量更高则胃肠道不良反应越显著,且女性相较于男性胃肠道不耐受更多^[25]。

目前,关于二甲双胍引起胃肠道不良反应的机制研究主要集中在以下几个方向。(1)影响胆汁盐浓度变化。二甲双胍0.01~10 mmol/L可以直接作用于肠细胞,通过独立于 Na^+ , K^+ -ATP酶活性的机制减少胆汁盐的活性转移^[26];通过iv(250 mg/kg)或ig(850 mg, 2次/d)的方式增加小鼠回肠中的胆汁流量,降低循环胆汁盐,使得肠道对胆汁盐的吸收减少,回肠中胆汁盐重吸收减少导致结肠的胆汁盐浓度升高而引起胃肠道功能紊乱,最终导致胃肠道症状^[27-28]。(2)调控5-羟色胺(5-HT)的释放。在使用二甲双胍治疗期间,部分患者胃肠道不良反应可能是由十二指肠黏膜内5-HT和其他神经递质的释放导致的。二甲双胍可通过神经元和非神经元机制诱导5-HT₃受体从人十二指肠黏膜中释放5-HT,1、10、30 $\mu\text{mol/L}$ 使得释放的比例各不同,而此激素与恶心、呕吐、腹泻密切相关^[29]。(3)离子通道、转运蛋白参与调控。研究表明二甲双胍影响多种转运蛋白,进而导致腹泻,如有机阳离子转运蛋白1(OCT1)、血清素再摄取转运蛋白(SERT)等。OCT1运输的减少是二甲双胍不耐受的重要决定因素,其中女性和老年人更有可能对二甲双胍不耐受^[30];SERT和OCT1的相互作用也在二甲双胍不耐受中起重要作用,其对血清素的摄取作用被抑制,参与二甲双胍肠道吸收,OCT1的低活性导致肠道中二甲双胍浓度增加,从而抑制SERT^[31]。此外二甲双胍可影响离子通道的改变和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)信号的增强,进而诱导腹泻。如囊性纤维化跨膜电导调节器(CFTR)是环磷酸腺苷(cAMP)诱导腹泻的关键离子(氯)通道,二甲双胍可上调GLP-1和CFTR的表达,CFTR的失衡可能使得小鼠出现腹泻症状^[32];4 mg/kg二甲双胍ig给药还可以抑制 Na^+/H^+ 交换剂NHE3,进而导致肠道吸水率降低、粪便含水量增加,从而导致腹泻^[33]。(4)某些合并症、联合用药和胃部手术的影响。无

症状的慢性胃炎^[34]、幽门螺杆菌感染^[35]以及联合使用其他抗高血糖药物,特别是 α -葡萄糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖)和 GLP-1 受体激动剂,都会降低 2 型糖尿病患者的二甲双胍耐受性,引起胃肠道不良反应。这些抗高血糖药物作为二甲双胍的添加剂,由于作用于胃肠道的机制不同,联合治疗可能会加剧二甲双胍相关的胃肠道不适^[36]。胃旁路手术也被证明可以通过提高 50%生物利用度来影响对二甲双胍的反应^[37]。(5) 胃肠道腔内或肠细胞内的局部作用。对二甲双胍不耐受的潜在病因的分析评估显示,二甲双胍的药动学或乳酸、5-HT 或胆汁酸的全身测量均无显著差异,这些潜在病因包含了肠道摄取改变、厌氧葡萄糖利用增加、乳酸产生、5-HT 摄取改变、胆汁酸池改变等,表明局部因素也可导致药物不耐受^[38]。另外,二甲双胍在胃肠道的不同肠道具有活性差异,如健康个体回肠和结肠中二甲双胍具有优先活性,能在结肠中通过改变细胞代谢而局部起作用。此外国内 1 项 130 例 2 型糖尿病患者基因位点测定研究发现,老龄、高收缩压也都可能是造成二甲双胍胃肠道不良反应的危险因素^[39]。

3 厌食

二甲双胍可产生厌食作用,水饮 320 mg/kg、持续 14 d 可减轻遗传肥胖的 Zucker 大鼠的体质量和高胰岛素血症^[40]。使用 1 700 mg 二甲双胍时,食欲抑制作用最显著,饥饿评分显著降低,进而患者胰岛素治疗期间饮食摄入量,防止体质量增加^[41-42]。

二甲双胍导致的厌食主要与 3 个因素有关。(1) 瘦素诱导厌食与体质量减轻。在大鼠脑室内注射 0、3、30、300 μ g 二甲双胍以剂量相关性减少其无节制的食物摄入,进一步研究显示其可通过下丘脑的直接作用诱导厌食^[43]。75 mg/kg 二甲双胍治疗 2 周后,下丘脑中瘦素受体表达增加,因此位于下丘脑弓状核中的瘦素受体基因 (ObRb) 被确定为调节厌食的基因^[44]。二甲双胍导致的体质量减轻与治疗前血浆瘦素水平密切相关,可能通过增加瘦素的中枢敏感性来介导进而导致厌食^[45]。(2) 神经肽 Y (NPY) 和 c-Fos 的中枢调控作用。二甲双胍可以通过 STAT3 信号通路抑制食欲肽 NPY 和刺萆相关蛋白 (AgRP) 基因的表达介导厌食作用^[46]。在正常生理条件下,二甲双胍对食欲的中枢调节与 NPY 表达减少有关,AMP 激活的蛋白激酶可能只是对二甲双胍诱导厌食的反应^[47]。为进一步研究二甲双胍诱导的厌食症所涉及的大脑区域,有学者给小鼠 ig 二

甲双胍 300 mg/kg 后,观察大脑食欲调节神经元活动的标志物 c-Fos 的表达情况。结果显示,与对照小鼠相比,给予急性单剂量二甲双胍小鼠的脑室旁核、后区域和中央杏仁核中的 Fos 表达水平升高。在单核束中,给予急性单剂量二甲双胍组和二甲双胍治疗 3 d 的 Fos 表达水平均升高,表明下丘脑和下丘脑外区域都参与了二甲双胍诱导的厌食^[48],而下丘脑中的胆碱能活性变化也与抑制食欲有关^[49]。(3) 生长分化因子和肠道激素分泌紊乱。二甲双胍诱导生长分化因子 15 (GDF15) 的表达和分泌。在喂食高脂饮食的野生型小鼠中,ig 二甲双胍可增加血清 GDF15 表达,并减少食物摄入量、体质量、空腹胰岛素和葡萄糖耐受不良^[50]。此外,10 μ mol/L 二甲双胍在人体肠道黏膜组织中会刺激厌食性肠道激素肽 YY (PYY) 分泌,特别是回肠和结肠上皮的 PYY 分泌的增加,从而诱导厌食^[51]。

4 神经系统的负面影响

二甲双胍对神经系统的影响表现在影响睡眠和脑部疾病上。服用二甲双胍出现不良反应的患者中约有 1.4% 患有失眠症,其发病机制与糖尿病药物靶点的内源性大麻素系统的缺陷、血糖水平波动有关^[52-53]。此外,二甲双胍还会导致梦游和噩梦^[54-55],其机制也与脑血糖水平的变化密切相关^[56]。

服用二甲双胍引发的脑部疾病可包括精神异常、认知障碍和记忆障碍。2009 年,1 名 51 岁韩国男性每天服用 850 mg 二甲双胍、治疗 3 个月后诱发了脑病,表现出进行性构音障碍、步态障碍和肌阵挛的症状,停药后症状则消失^[57]。二甲双胍可诱发短暂性神经系统症状发作^[58]。2017—2019 年的研究发现,在特定疾病的一些患者中同时使用二甲双胍会引起脑部异常,如因终末期糖尿病肾衰竭而接受血液透析的患者,在厌食和体质量显著减轻的基础上出现频繁跌倒、帕金森综合征的临床体征,这与患者硫胺素缺乏密切相关;精神病患者服用二甲双胍表现出行为改变和偏执妄想;多囊卵巢综合征患者同时使用二甲双胍和屈螺酮治疗时精神病发作,然而却在停用二甲双胍和屈螺酮后缓解^[59-61]。二甲双胍诱导的脑病研究则更多集中在认知障碍上。目前二甲双胍对认知功能影响的研究有 3 种观点:第 1 种观点认为二甲双胍会损害认知功能;第 2 种观点认为会改善认知功能;第 3 种观点则认为对认知功能没有影响。在二甲双胍破坏脑部的认知能力方面,研究表明水饮 2 mg/mL 二甲双胍会损害

老年雄性小鼠的空间记忆和视力,长期服用可导致记忆功能障碍^[62-64]。目前针对此不良反应的研究有以下几种可能机制:(1)线粒体功能障碍。长期使用二甲双胍可通过抑制复合物 I 活性抑制线粒体氧消耗使线粒体功能障碍,从而导致记忆障碍^[65-66]。(2)mTOR 蛋白激酶与核转录因子- κ B (NF- κ B) 受到影响。二甲双胍能够增强 AMPK 活性,使 mTOR 受到抑制,最终导致记忆损伤;调节突触可塑性和记忆形成的 NF- κ B 的活性被抑制也会诱导记忆损伤^[67-69]。(3)甲状腺激素水平变化。二甲双胍能够通过降低促甲状腺激素 (TSH) 水平导致甲状腺功能改变,继而使得海马功能改变,引起学习和记忆过程的中断、认知功能障碍^[70-71]。(4)化疗药物的诱导。化疗脑也称为与化疗相关的认知障碍,在对其进行治疗使用的药物中,环磷酰胺 (CYP)、甲氨蝶呤 (MTX) 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU) (即 CMF 方案) 是已知可引起癌症患者急性和长期认知障碍的化疗药物。在 CMF 方案治疗的大鼠大脑中,二甲双胍会通过上调 IL-1 α 诱导神经炎症,而由促炎细胞因子介导的神经炎症也是导致认知功能障碍的原因之一^[72-73]。(5)脂质和炎症基因表达异常。300 mg/kg 二甲双胍治疗载脂蛋白 E 缺乏 (ApoE^{-/-}) 小鼠 18 周后,炎症、脂质表达上升,加重 ApoE^{-/-} 小鼠的神经退行性过程,诱导其认知功能障碍^[74]。第 2 个观点则是二甲双胍可改善某些疾病条件下的记忆障碍方面,此观点也涉及多种不同的机制研究。如使用二甲双胍可以改善阿尔茨海默病 SAMP8 小鼠模型的学习和记忆能力、减轻因急性低压缺氧暴露导致的空间记忆和识别记忆障碍、逆转东莨菪碱诱导的学习和记忆障碍^[75-77]。临床上对 234 例 2 型糖尿病患者回顾性研究结果也显示,长期使用二甲双胍可降低认知障碍风险^[78]。目前关于二甲双胍改善认知障碍的机制主要通过促进脑血管生成和减轻神经元损伤、抑制线粒体裂变、减少线粒体衍生的氧化应激、改善能量代谢障碍、调节肠道微生物群、通过 AMPK-ULK1、AMPK/BDNF/PI3K、p38MAPK/ATF2 等信号通路等来改善认知障碍和恢复学习记忆^[79-84]。第三种观点认为二甲双胍对认知功能没有影响,但证明这个观点的研究不多,仅对健康受试者在单次口服 0.5 g 盐酸二甲双胍片后进行认知能力和平衡能力的评估显示其均未受到显著影响^[85];此外对多柔比星引起的认知障碍中,将 3 mg/mL 二甲双胍放于饮水中,并没有发现显著减轻效应^[86]。

对于这几种观点进行剖析可知道导致结论不同的原因是各实验涉及的研究对象、基础疾病和评价条件等不统一,年龄、病种、病程、服药时间、基础认知状态等也不相同,不同观察条件就得出不同结果,因此尚需要设计更完善的多中心随机对照试验,以期临床工作提供更有说服力的证据。

5 维生素 B12 缺乏症

二甲双胍引发的维生素 B12 缺乏症也相对常见。当血清维生素 B12 浓度 <150 pmol/L 时即为维生素 B12 缺乏^[87]。1970—2016 年药物使用导致维生素 B12 缺乏相关的病例陆续出现^[88-92]。在 1 项研究中,维生素 B12 缺乏的患病率为 9.7% ($n=298$),通过分别对服用、未服用二甲双胍的患者进行比较分析,发现未服用药物 2 型糖尿病患者维生素 B12 缺乏症的患病率为 4.4% ($n=134$),而使用药物的患病率高于未使用的患者,甚至增长至 14.1% ($n=164$),有的研究统计显示维生素 B12 缺乏的患病率可达到 22%。此外,服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者中 30% 的比例表现出维生素 B12 吸收不良 ($n=46$)^[93-94]。进一步研究显示,超过 2 年使用二甲双胍进行治疗就有可能导致维生素 B12 缺乏症^[95]。维生素 B12 缺乏症还会引发其他不利于患者健康的症状,如再次引起贫血、认知表现差、加重糖尿病的远端对称性、自主神经和心脏神经病变等^[96-98]。

在对药物引起维生素 B12 缺乏的研究中发现,一系列因素都可成为诱因。这些因素分别为:(1)伴有其他疾病。如维生素 B12 缺乏症与 2 型糖尿病患者的心血管自主神经病变有关^[99];(2)种族差异。如黑人种族中维生素 B12 缺乏症患病率较少,种族因素成为保护因素^[100];(3)联合用药。如质子泵抑制剂 (PPI) 或组胺 H2 拮抗剂的联合使用是相关因素^[101];(4)年龄。2 型糖尿病的患病持续时间、二甲双胍使用剂量等因素,如二甲双胍的剂量和持续时间对维生素 B12 水平有显著影响,二甲双胍剂量与维生素 B12 水平呈负相关,而二甲双胍以剂量相关性诱导维生素 B12 减少,服用二甲双胍至少 6 个月及以上且药物剂量 $\geq 1\,500$ mg/d 时 ($n=1\,111$),维生素 B12 缺乏症发病增加,但此类维生素 B12 缺乏症可通过补充多种维生素进行预防^[102-104];(5)基因的遗传变异。如在二甲双胍导致维生素 B12 缺乏中,转运蛋白 OCT1 和 OCT2 的遗传变异也许参与其中,改变二甲双胍的药动学特征,导致二甲双胍反应的个体间变异性^[105];(6)血清和血脂稳态。如

二甲双胍治疗中不良的血脂参数和血清维生素 B12 水平的降低会导致该患病率上升^[106-107]。

目前人们认可二甲双胍可以降低维生素 B12 血清水平,但对于诊断的金标准仍然争持不下。若在研究使用血清维生素 B12 作为标记物,则需要制定具体的诊断标准,目前对于此标准尚不统一,这将造成各类研究中由于所使用的诊断生物标记物、其临界点以及样本和研究相关因素的差异,报告所呈现出来的发病率则有很大差异^[108]。

6 其他不良反应

服用二甲双胍还具有其他的不良反应,这类不良反应的研究较为分散且机制尚不明确,多数通过临床案例发现。

6.1 对血液系统的影响

二甲双胍可诱导多种血液疾病,如贫血、溶血、血管炎等。在 1991 年首次报道二甲双胍治疗引起继发性巨细胞贫血后,又陆续发现了由于二甲双胍引起溶血性贫血,甚至严重溶血^[109-111]。2003 年 1 例口服二甲双胍(850 mg, 3 次/d)诱导葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者溶血性贫血^[112]。2006 年也有 1 例与二甲双胍相关的白细胞破碎性血管炎,该患者在开始口服二甲双胍 850 mg/d 以减轻体质量后,下肢出现紫癜^[113]。2008 年报道了 1 例患者口服二甲双胍(850 mg, 2 次/d)联合氟达拉滨使用后出现了严重中性粒细胞减少症^[114]。2009 年首次见到了 1 例二甲双胍诱导的腹泻伴症状性低镁血症,该患者早餐服用 1 g,晚餐服用 0.5~1 g,持续了数年^[115],2012 年再次出现相同病例^[116]。2011 年 1 位患者用药 1 g/d 后在下肢上部、靠近生殖器的地方出现了紫癜,怀疑是二甲双胍诱发了血管炎^[117]。2014 年 1 名 17 岁男童因急性淋巴细胞白血病治疗住院,确诊高血糖并开始使用 250 mg 二甲双胍治疗的第 2 天患者血红蛋白水平下降,怀疑出现药物性溶血性贫血,停用二甲双胍后症状逐渐消失^[118]。同年还报道二甲双胍诱导类白血病反应、大细胞性贫血、意识模糊^[119-120]。到 2016 年又有 1 例病例服用二甲双胍 500 mg 出现溶血性贫血^[121]。2017 年也报道了 1 位糖尿病患者规律服用二甲双胍 15 年引起贫血的病例^[122]。2020 年 1 例患者口服 0.5 g 盐酸二甲双胍缓释片致迟发性血管炎^[123]。最后是 2021 年 1 名患者在接受治疗剂量的二甲双胍治疗时出现症状性低血糖,说明治疗剂量的二甲双胍存在症状性低血糖的风险,建议随餐服用以避免胃肠道不

适,以降低二甲双胍相关低血糖的风险^[124]。

6.2 肝毒性

二甲双胍对于肝脏也有影响,具有肝毒性,可能导致黄疸、肝损伤和肝炎。2007、2012 年分别有研究称患者被二甲双胍诱发了肝毒性^[125-126];在 2001 年,首次发现患者在使用二甲双胍(500 mg, 2 次/d)治疗后表现出胆汁淤积性黄疸^[127]。而 2005—2016 年报道了 4 例由二甲双胍引起的肝损伤,多表现为混合型肝损伤^[128-131]。二甲双胍也会诱发肝炎,如胆汁淤积性肝炎、急性胆管肝炎、急性胆汁淤积性肝炎以及自身免疫性肝炎^[126, 132-134]。大多数二甲双胍引起肝毒性的病例都与同时摄入其他肝毒性药物有关,但 2012、2016 年的 2 份病例报告中,患者都是单纯使用二甲双胍也诱导了肝毒性。关于机制,目前有研究认为二甲双胍是通过促进自噬和免疫细胞的活化影响效应器以及肝脏特异性调节 T 细胞和 iNOS 表达来加重免疫介导的肝炎^[135]。二甲双胍能降低原代肝细胞和肝脏中 SIRT1 蛋白水平,也可能是引起肝损伤的原因^[136]。

6.3 急性胰腺炎

二甲双胍引起的急性胰腺炎相关报道较少,2002 年初次报告了与急性胰腺炎相关的二甲双胍中毒病例^[137]。2004 年 1 位 61 岁女性因呕吐 4 d 和腹痛 1 d 到急诊科就诊,被诊断为二甲双胍诱发的急性胰腺炎^[138]。接着 2013 年 1 例二甲双胍(1 g, 2 次/d)诱发肾功能正常的健康男性急性胰腺炎的病例^[139],2015 年也报道了 1 例^[140]。2016 年 1 名 59 岁女性联用维格列汀(50 mg, 2 次/d)与二甲双胍(0.5 g, 3 次/d)导致了急性胰腺炎^[141]。2022 年再次报告了 1 名肾功能完整的患者服用 500 mg 二甲双胍后出现了二甲双胍诱导的胰腺炎^[142]。二甲双胍诱导的胰腺炎的病理生理学知之甚少,确切的机制尚不清楚。既往报道的病例中,胰腺炎多是由二甲双胍过量导致毒性或二甲双胍用于肾脏疾病引起的,但也有一些使用正常剂量或无相关既往史的患者依然被诱发了胰腺炎,证明二甲双胍即使没有既往肾脏病和药物过量同样可诱发胰腺炎。

6.4 皮肤病

二甲双胍造成的皮肤伤害,表现形式多样化。有的患者服用 850 mg 二甲双胍 1 周后四肢和躯干出现银屑病样皮疹^[143],有的则被诱发了光敏性^[144]、大疱性扁平苔藓^[145]、红斑痤疮样面部皮疹^[146]、轻度红斑^[147]。根据研究结果发现,女性似乎尤其容易

出现皮肤不良反应,报道的病例中出现的银屑病样皮疹、光敏性、痤疮样皮疹都以女性患者多见,2016年因服用二甲双胍(1000 mg, 2次/d)而手掌和脚底出现小而圆形的红斑病变的也是女性患者^[148]。男性患者的皮肤病不良反应虽然也有一些报道,但较少。如2017年1名86岁男性出现二甲双胍诱导的瘙痒性全身性黄斑疹,呈红、紫色斑块的广泛性固定药疹伴皮肤噬血细胞增多症^[149]。2021年1例64岁男性患者口服二甲双胍(0.5 g, 3次/d)出现皮肤瘙痒、红斑等症状,考虑为二甲双胍引起的药物性皮炎^[150]。病例中表现出来的这种性别间的差异及其原因尚需研究者们去发掘和了解。

7 结语

针对药物带来的不良反应,目前的应对是采用不同剂型、逐渐增量和定期监测来预防。使用二甲双胍胶囊可减少胃肠道不良反应,无并发症^[151]。二甲双胍缓释组患者不良反应发生率(8.16%)明显低于速释组(22.45%),采用缓释型可有效降低患者恶心、呕吐、消化不良和肠胃气胀的风险,因此缓释型可作为50岁以下由于胃肠道不良反应而无法耐受速释型治疗的2型糖尿病患者的替代疗法^[152-153]。在用药时,从小剂量开始用药,逐步增加药量也能减少不良反应的发生率。在用药期间,定期监测血肌酐、血乳酸浓度以及肝功能情况,则可以及时发现问题,及早应对,避免造成严重危害。

有些不良反应在某些情况下会具有正面影响,如二甲双胍诱导厌食引起体重减轻。正常情况下,体重减轻是大脑为了保护躯体而产生的作用,当药物使用不当,加上疾病造成的消瘦,这个作用就会成为不良反应。但当二甲双胍被用来控制精神药物导致的体重变化^[154],减少精神分裂症诱导的体重增加和代谢紊乱^[155],以及自闭症谱系障碍青少年抗精神病药物诱导体质量增加^[156],原本的不良反应即变为益处,实现了危机转化。

二甲双胍是治疗糖尿病的临床常用药,尽管已经使用了几十年,但其使用可能会产生的不良反应及其机制仍在研究中。从目前的研究文献中来看,乳酸性酸中毒作为报告人数最多、最严重的不良反应,研究的文献量最多,对其不良反应机制的研究也是最多的。其次是药物的胃肠道不良反应,这是各类口服药物最常见的不良反应,因此二甲双胍同样出现了这样的不良反应,对于二甲双胍胃肠道不良反应机制的研究相对丰富,但其使用后表现出的

症状大不相同,可能便秘也可能腹泻,但调控机制尚不明晰。再次,即其对神经系统的影响报道也很多,但是目前的研究结果却显示出3种不同的结论,二甲双胍对于认知功能是正向作用还是负向作用,意味不明。最后其他曾有过报道和相关研究但相对较少的不良反应,虽数量不多,但也不可忽视。对这些不良反应及其相关机制的研究和应对若取得进展,无疑将进一步提高该药物的治疗效率。

二甲双胍的各种不良反应和目前的学界研究情况为全面了解二甲双胍的不良反应提供了便利。但是,由于研究的不系统性,对于二甲双胍不良反应发生的分子机制的研究尚未形成系统,需要在今后加以完善。二甲双胍的不良反应良多,有的报道较多,相关研究也很多,有的则缺乏研究。对于研究相对成熟的不良反应,掌握其机制和危险因素可以帮助临床应用中更好地发挥药物的优势,而对于无法规避的不良反应,可以尝试与其他治疗方式结合,以求发挥出增效或减毒作用,使得事半功倍。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1364-1379.
- [2] Lebacqz E G, Tirzmalis A. Metformin and lactic acidosis [J]. *Lancet*, 1972, 1(7745): 314-315.
- [3] Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, et al. Lactic acidosis: Relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality [J]. *Diabet Med*, 2016, 33(11): 1536-1543.
- [4] Renda F, Mura P, Finco G, et al. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17: 45-49.
- [5] Kreshak A A, Clark R F. Transient vision loss in a patient with metformin-associated lactic acidosis [J]. *Am J Emerg Med*, 2010, 28(9): 1059.e5-7.
- [6] Ryu S, Oh S K, Son S H, et al. Reversible Acute Blindness in Suspected Metformin-Associated Lactic Acidosis [J]. *J Emerg Med*, 2019, 57(5): e153-e156.
- [7] Kalantri P, Sahu A, Kalantri A. A case report on metformin-associated lactic acidosis and transient blindness [J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9325-e9325.

- [8] Koons A, Amaducci A M, Katz K D. Reversible total vision loss caused by severe metformin-associated lactic acidosis: A case report [J]. *Clin Pract Cases Emerg Med*, 2021, 5(2): 206-209.
- [9] Zhang Q C, Hastings C, Johnson K, *et al.* Metformin-associated lactic acidosis presenting like acute mesenteric ischemia [J]. *J Emerg Med*, 2019, 57(5): 720-722.
- [10] 周茜, 邱峰, 龙锐. 空腹大量饮酒后服用二甲双胍致乳酸酸中毒 [J]. *药物不良反应杂志*, 2017, 19(4): 299-301.
- [11] Hæggen A, Os I. Kidney injuries caused by drugs [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2012, 132(12-13): 1462-1464.
- [12] Pasquel F J, Klein R, Adigweme A, *et al.* Metformin-associated lactic acidosis [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(3): 263-267.
- [13] Guelho D, I Paiva, Carrilho F. Relation between metformin treatment and the development of hyperlactacidemia at the emergency room [J]. *Acta Med Port*, 2014, 27(2): 196-203.
- [14] Blough B, Moreland A, Mora A J. Metformin-induced lactic acidosis with emphasis on the anion gap [J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2015, 28(1): 31-33.
- [15] Piel S, Ehinger J K, Elm é E, *et al.* Metformin induces lactate production in peripheral blood mononuclear cells and platelets through specific mitochondrial complex I inhibition [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 213(1): 171-180.
- [16] Ikeda T, Iwata K, Murakami H. Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(7): 887-890.
- [17] Raju B, Resta C, Tibaldi J T. Metformin and late gastrointestinal complications [J]. *Am J Med*, 2000, 109(3): 260-261.
- [18] Bakari A G. Severe diarrhoea complicating metformin therapy: An unusual presentation [J]. *Niger J Med*, 2004, 13(2): 199-200.
- [19] 胡东鹏, 白煜, 姬航宇. 二甲双胍相关性腹泻导致严重电解质紊乱、横纹肌溶解一例 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(2): 156.
- [20] Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, *et al.* Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of Life and adherence in patients with type 2 diabetes [J]. *Postgrad Med*, 2010, 122(2): 112-120.
- [21] Foss M T, Clement K D. Metformin as a cause of late-onset chronic diarrhea [J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(11): 1422-1424.
- [22] Bytzer P, Talley N J, Jones M P, *et al.* Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15(1): 137-142.
- [23] Dandona P, Fonseca V, Mier A, *et al.* Diarrhea and metformin in a diabetic clinic [J]. *Diabetes Care*, 1983, 6(5): 472-474.
- [24] Takemori H, Hamamoto A, Isogawa K, *et al.* Mouse model of metformin-induced diarrhea [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e000898.
- [25] Fatima M, Sadeeqa S, Latif S, *et al.* Prevalence of metformin-induced gastrointestinal problems [J]. *Acta Pol Pharm*, 2019, 76(6): 1073-1077.
- [26] Carter D, Howlett H C, Wiernsperger N F, *et al.* Effects of metformin on bile salt transport by monolayers of human intestinal Caco-2 cells [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2002, 4(6): 424-427.
- [27] Carter D, Howlett H C, Wiernsperger N F, *et al.* Differential effects of metformin on bile salt absorption from the jejunum and ileum [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2003, 5(2): 120-125.
- [28] Scarpello J H, Hodgson E, Howlett H C. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(8): 651-656.
- [29] Cubeddu L X, Bönisch H, Gähert M, *et al.* Effects of metformin on intestinal 5-hydroxytryptamine (5-HT) release and on 5-HT₃ receptors [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2000, 361(1): 85-91.
- [30] Dujic T, Zhou K, Donnelly L A, *et al.* Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: A GoDARTS Study [J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1786-1793.
- [31] Dujic T, Zhou K, Tavendale R, *et al.* Effect of serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism on gastrointestinal intolerance to metformin: A GoDARTS Study [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 1896-1901.
- [32] Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders [J]. *Diabetes Metab*, 2011, 37(2): 90-96.
- [33] Han Y R, Yun C C. Metformin Inhibits Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 resulting in intestinal water loss [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 867244.
- [34] Huang Y, Sun J, Wang X, *et al.* Asymptomatic chronic gastritis decreases metformin tolerance in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40(4): 461-465.
- [35] Huang Y, Sun J, Wang X, *et al.* *Helicobacter pylori* infection decreases metformin tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(2): 128-133.
- [36] Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(4): 473-481.
- [37] Padwal R S, Gabr R Q, Sharma A M, *et al.* Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): 1295-1300.
- [38] McCreight L J, Stage T B, Connelly P, *et al.* Pharmacokinetics of metformin in patients with gastrointestinal intolerance [J].

- Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(7): 1593-1601.
- [39] 符婷, 石建党, 匡霞, 等. 2 型糖尿病患者 SLC22A1, SLC22A2 基因多态性与二甲双胍胃肠道不良反应的关系 [J]. 武警医学, 2016, 27(5): 456-459.
- [40] Rouru J, Huupponen R, Pesonen U, *et al.* Subchronic treatment with metformin produces anorectic effect and reduces hyperinsulinemia in genetically obese Zucker rats [J]. *Life Sci*, 1992, 50(23): 1813-1820.
- [41] Yki-Jarvinen, H, Nikkila K, Makimattila S. Metformin prevents weight gain by reducing dietary intake during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 1999, 58(Suppl 1): 53-54.
- [42] Lee A, Morley J E. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes [J]. *Obes Res*, 1998, 6(1): 47-53.
- [43] Lee C K, Choi Y J, Park S Y, *et al.* Intracerebroventricular injection of metformin induces anorexia in rats [J]. *Diabetes Metab J*, 2012, 36(4): 293-299.
- [44] Aubert G, Mansuy V, Voirol M J, *et al.* The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression [J]. *Metabolism*, 2011, 60(3): 327-334.
- [45] Derkach K V, Sukhov I B, Bondareva V M, *et al.* The effect of metformin on metabolic parameters and hypothalamic signaling systems in rats with obesity induced by a high-carbohydrate/high-fat diet [J]. *Adv Gerontol*, 2018, 31(1): 139-146.
- [46] Lv W S, Wen J P, Li L, *et al.* The effect of metformin on food intake and its potential role in hypothalamic regulation in obese diabetic rats [J]. *Brain Res*, 2012, 1444: 11-19.
- [47] Duan Y, Zhang R, Zhang M, *et al.* Metformin inhibits food intake and neuropeptide Y gene expression in the hypothalamus [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(25): 2379-2388.
- [48] Kim H J, Jin B Y, Oh M J, *et al.* The effect of metformin on neuronal activity in the appetite-regulating brain regions of mice fed a high-fat diet during an anorectic period [J]. *Physiol Behav*, 2016, 154: 184-190.
- [49] Thinnies A, Westenberger M, Piechotta C, *et al.* Cholinergic and metabolic effects of metformin in mouse brain [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 170: 211-217.
- [50] Day E A, Ford R J, Smith B K, *et al.* Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(12): 1202-1208.
- [51] Sun E W, Martin A M, Wattchow D A, *et al.* Metformin triggers PYY secretion in human gut mucosa [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2668-2674.
- [52] Scheen A J. The endocannabinoid system: A promising target for the management of type 2 diabetes [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2009, 10(1): 56.
- [53] Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Metformin and insomnia: an interesting story [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2011, 5(3): 160.
- [54] Avery J K. A therapeutic nightmare [J]. *Tenn Med*, 2000, 93(11): 415-416.
- [55] Yanto T A, Huang I, Kosasih F N, *et al.* Nightmare and abnormal dreams: Rare side effects of metformin? [J]. *Case Rep Endocrinol*, 2018, 2018: 7809305-7809305.
- [56] Heiss W D, Pawlik G, Herholz K, *et al.* Regional cerebral glucose metabolism in man during wakefulness, sleep, and dreaming [J]. *Brain Res*, 1985, 327(1-2): 362-366.
- [57] Jung E Y, Cho H S, Seo J W, *et al.* Metformin-induced encephalopathy without lactic acidosis in a patient with contraindication for metformin [J]. *Hemodial Int*, 2009, 13(2): 172-175.
- [58] Josephson C B, Al-Shahi Salman R, Phillips S J. An episode of transient neurological symptoms [J]. *BMJ*, 2009, 338: b616.
- [59] Teixeira-Ribeiro R, Bou çA J, Freitas D, *et al.* Metformin-induced psychosis: A case report [J]. *Eur Psychiatry*, 2015, 30: 1859.
- [60] Cheng H, Ko K T, Tzang R. Metformin-induced first-episode psychosis in patient with polycystic ovary syndrome using drospirenone [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 73(4): 196.
- [61] McGarvey C, Franconi C, Prentice D, *et al.* Metformin-induced encephalopathy: the role of thiamine [J]. *Intern Med J*, 2018, 48(2): 194-197.
- [62] Moore E M, Mander A G, Ames D, *et al.* Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 2981-2987.
- [63] Nopporn T, Margaret R, Wong J M, *et al.* Metformin impairs spatial memory and visual acuity in old Male mice [J]. *Aging Dis*, 2017, 8(1): 17-30.
- [64] Alharbi I, Alharbi H, Almogbel Y, *et al.* Effect of metformin on doxorubicin-induced memory dysfunction [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(3): 152.
- [65] Khacho M, Clark A, Svoboda D S, *et al.* Mitochondrial dysfunction underlies cognitive defects as a result of neural stem cell depletion and impaired neurogenesis [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(17): 3327-3341.
- [66] Yang M, Darwish T, Larraufie P, *et al.* Inhibition of mitochondrial function by metformin increases glucose uptake, glycolysis and GDF-15 release from intestinal cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2529.
- [67] Albensi, B C, Mattson M P. Evidence for the involvement

- of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity [J]. *Synapse*, 2000, 35(2): 151-159.
- [68] de la Fuente V, Federman N, Zalcman G, *et al.* NF- κ B transcription factor role in consolidation and reconsolidation of persistent memories [J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8: 50.
- [69] Radiske A, Gonzalez M C, Nga D A, *et al.* mTOR inhibition impairs extinction memory reconsolidation [J]. *Learn Mem*, 2021, 28(1): 1-6.
- [70] Meng X, Xu S, Chen G, *et al.* Metformin and thyroid disease [J]. *J Endocrinol*, 2017, 233(1): R43-R51.
- [71] Ge J F, Peng L, Hu C M, *et al.* Impaired learning and memory performance in a subclinical hypothyroidism rat model induced by hemi-thyroid electrocauterisation [J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24(6): 953-961.
- [72] Alhowail A H, Almogbel Y S, Abdellatif A A H, *et al.* Metformin induced cognitive impairment and neuroinflammation in CMF-treated rats [J]. *Int J Pharm*, 2022, 18(2): 228-235.
- [73] Alhowail A H, Almogbel Y S, Abdellatif A A H, *et al.* CMF and MET treatment induce cognitive impairment through upregulation of IL-1 α in rat brain [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(12): 4385-4393.
- [74] Kuhla A, Brichmann E, Rühlmann C, *et al.* Metformin therapy aggravates neurodegenerative processes in apoE^{-/-} mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(4): 1415-1427.
- [75] Farr S A, Roesler E, Niehoff M L, *et al.* Metformin improves learning and memory in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(4): 1699-1710.
- [76] Zhao M, Cheng X, Lin X, *et al.* Metformin administration prevents memory impairment induced by hypobaric hypoxia in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 363: 30-37.
- [77] Aksoz E, Gocmez S S, Sahin T D, *et al.* The protective effect of metformin in scopolamine-induced learning and memory impairment in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(5): 818-825.
- [78] Teng Z, Feng J, Qi Q, *et al.* Long-term use of metformin is associated with reduced risk of cognitive impairment with alleviation of cerebral small vessel disease burden in patients with type 2 diabetes [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 773797.
- [79] Zhu X, Shen J, Feng S, *et al.* Metformin improves cognition of aged mice by promoting cerebral angiogenesis and neurogenesis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(18): 17845-17862.
- [80] Hu Y, Zhou Y, Yang Y, *et al.* Metformin protects against diabetes-induced cognitive dysfunction by inhibiting mitochondrial fission protein DRP1 [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 832707.
- [81] Song Y, Liu Z, Zhu X, *et al.* Metformin alleviates the cognitive impairment caused by aluminum by improving energy metabolism disorders in mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 202: 115140.
- [82] Zhu J, Zhang Z, Yang Q, *et al.* Metformin attenuates sevoflurane-induced neurocognitive impairment through AMPK-ULK1-dependent autophagy in aged mice [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 157: 18-25.
- [83] Ameen O, Samaka R M, Abo-Elhoud R A A. Metformin alleviates neurocognitive impairment in aging via activation of AMPK/BDNF/PI3K pathway [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 17084.
- [84] 杨立新, 衣小龙, 陶翠, 等. 二甲双胍抑制 p38MAPK/ATF2 信号通路改善糖尿病大鼠认知功能障碍 [J]. 解剖科学进展, 2022, 28(1): 31-34.
- [85] 高茸, 马亚中, 赵海霞, 等. 盐酸二甲双胍片对认知和平衡能力的影响 [J]. 空军医学杂志, 2022, 38(1): 88-89.
- [86] Alharbi I, Alharbi H, Almogbel Y, *et al.* Effect of metformin on doxorubicin-induced memory dysfunction [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(3): 152.
- [87] Groot-Kamphuis D M D, Dijk P R V, Groenier K H, *et al.* Vitamin B-12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin [J]. *Neth J Med*, 2013, 71(7): 386-390.
- [88] Keiser G, Berchtold P, Bolli P, *et al.* Disorder of the vitamin B 12 absorption after biguanid therapy [J]. *Schweiz Med Wochenschr*, 1970, 100(7): 351-353.
- [89] Liu K W, Dai L K, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency [J]. *Age Ageing*, 2006, 35(2): 200-201.
- [90] Kumthekar A A, Gidwani H V, Kumthekar A B. Metformin associated B12 deficiency [J]. *J Assoc Physicians India*, 2012, 60: 58-60.
- [91] Su áez J E M, Pradas, Vegas L I A M. Deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tratados con metformina [J]. *Med Clin (Barc)*, 2012, 138(11): 499-500.
- [92] Petrova D, Rahman M, Devalia V, *et al.* Metformin can lead to functional vitamin B12 deficiency [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(12): e1.60-e1.
- [93] Adams J F, Clark J S, Ireland J T, *et al.* Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy [J]. *Diabetologia*, 1983, 24(1): 16-18.
- [94] Pflipsen M C, Oh R C, Saguil A, *et al.* The Prevalence of vitamin B-12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study [J]. *J Am Board Fam Med*, 2009, 22(5): 528-534.
- [95] Tung M L, Tan L K. Long term use of metformin leading to vitamin B 12 deficiency [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(3): E75-E76.
- [96] Ramos D A, Julian G O, Tatiana L V. Anemia severa por

- déficit de vitamina b 12 asociado a consumo de metformina [J]. *Revista Médica de Risaralda*, 2018, 24(2): 133-135.
- [97] Albai O, Timar B, Paun D L, *et al.* Metformin treatment: A potential cause of megaloblastic anemia in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 3873-3878.
- [98] Bell D. Metformin-induced vitamin B12 deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 24(8): 1423-1428.
- [99] Hansen C S, Jensen J S, Ridderstrøm M, *et al.* Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complicat*, 2017, 31(1): 202-208.
- [100] Ahmed M A, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2016, 17(1): 44.
- [101] Chapman L E, Darling A L, Brown J E. Association between metformin and vitamin B-12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Metab*, 2016, 42(5): 316-327.
- [102] Iftikhar R, Kamran S M, Qadir A, *et al.* Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients of type 2 diabetes mellitus on metformin: a case control study from Pakistan [J]. *Pan Afr Med J*, 2013, 16: 67.
- [103] Liu Q, Li S, Quan H, *et al.* Vitamin B-12 status in metformin treated patients: Systematic review [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100379.
- [104] Kim J, Ahn C W, Fang S, *et al.* Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes [J]. *Medicine*, 2019, 98(46): e17918.
- [105] Green L A, Antoine D J, Mills T, *et al.* Novel OCT1 and OCT2 genetic variations—Potential link to metformin associated vitamin B12 deficiency during diabetes [J]. *Toxicology*, 2011, 290(2): 143-144.
- [106] Adaikalakoteswari A, Jayashri R, Sukumar N, *et al.* Vitamin B12 deficiency is associated with adverse lipid profile in Europeans and Indians with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 129.
- [107] Niafar M, Hai F, Porhomayon J, *et al.* The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review [J]. *Intern Emerg Med*, 2015, 10(1): 93-102.
- [108] Ahmed M A. Metformin and vitamin B12 deficiency: Where do we stand? [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2016, 19(3): 382-398.
- [109] Packer C D, Hornick T R, Augustine S A. Augustine, fatal hemolytic anemia associated with metformin: A case report [J]. *J Med Case Rep*, 2008, 2: 300.
- [110] Levesque H, Elie-Legrand M C, Noblet C, *et al.* Megaloblastic anemia secondary to ingestion of metformin [J]. *Thérapie*, 1991, 46(1): 89-90.
- [111] Kashyap A S, Kashyap S. Haemolytic anaemia due to metformin [J]. *Postgrad Med J*, 2000, 76(892): 125-126.
- [112] Meir A, Kleinman Y, Rund D, *et al.* Metformin-induced hemolytic anemia in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 956-957.
- [113] Salem C B, Hmouda H, Slim R, *et al.* Rare case of metformin-induced leukocytoclastic vasculitis [J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(9): 1685-1687.
- [114] Laporte F, Hamdi S, Oksman F, *et al.* Auto-immune neutropenia associated with metformin in a patient with splenic marginal zone lymphoma [J]. *Pharm World Sci*, 2008, 30(4): 319-321.
- [115] Svare A. A patient presenting with symptomatic hypomagnesemia caused by metformin-induced diarrhoea: A case report [J]. *Cases J*, 2009, 2: 156.
- [116] Kaushik V. Metformin-associated severe hypomagnesemia: A case report [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60: S26.
- [117] Wiwanitkit V. Metformin allergy [J]. *Indian J Pharmacol*, 2011, 43(2): 216-217.
- [118] Kirkiz S, Yarali N, Arman Bilir O, *et al.* Metformin-induced hemolytic anemia [J]. *Med Princ Pract*, 2014, 23(2): 183-185.
- [119] Sugrue A, Egan A, O'Regan A. A woman with macrocytic anaemia and confusion [J]. *BMJ*, 2014, 349: g4388.
- [120] Sullivan R W, Cochran J, Marraffa J. Metformin induced leukemoid reaction [J]. *Clin Toxicol*, 2014, 52(4): 321.
- [121] Ruggiero N A, Kish T D, Lee M L. Metformin-induced hemolytic anemia in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [J]. *Am J Ther*, 2016, 23(2): E575-E578.
- [122] 那开宪. 部分糖尿病患者长期应用二甲双胍可导致贫血 [J]. *首都食品与医药*, 2017, 24(23): 51.
- [123] 黎琛, 张文, 李明, 等. 盐酸二甲双胍缓释片致变应性血管炎 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(19): 2093-2094.
- [124] Joseph C M C. Symptomatic hypoglycemia during treatment with a therapeutic dose of metformin [J]. *Am J Case Rep*, 2021, 22: e931311.
- [125] Miralles-Linares F, Puerta-Fernandez S, Bernal-Lopez M R, *et al.* Metformin-induced hepatotoxicity [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): e21.
- [126] Aksay E. A rare side effect of metformin: Metformin-induced hepatotoxicity [J]. *Turk J Med Sci*, 2007, 37(3): 173-175.

- [127] Desilets D J, Shorr A F, Moran K A, *et al.* Cholestatic jaundice associated with the use of metformin [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(7): 2257.
- [128] Kutoh E. Possible metformin-induced hepatotoxicity [J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2005, 3(4): 270-273.
- [129] Olivera-González S, de Escalante-Yanguela B, Velilla-Soriano C, *et al.* Metformin-associated hepatotoxicity [J]. *Med Intensiva*, 2010, 34(7): 483-487.
- [130] Saadi T, Waterman M, Yassin H, *et al.* Metformin- induced mixed hepatocellular and cholestatic hepatic injury: Case report and literature review [J]. *Int J Gen Med*, 2013, 6: 703-706.
- [131] Zheng L. Metformin as a rare cause of drug-induced liver injury, a case report and literature review [J]. *Am J Ther*, 2016, 23(1): E315-E317.
- [132] McNear S T, Fincher R K, Steinberger B A. Metformin induced cholestatic hepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(9): S102.
- [133] Pinto J, Sheikh I, Pabona J M, *et al.* A rare case of metformin associated hepatotoxicity masquerading as autoimmune hepatitis: 1860 [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111: S891
- [134] Alston M, Li S, Evans E. Acute cholestatic hepatitis caused by metformin [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: S422-S423.
- [135] Volarevic V, Misirkic M, Vucicevic L, *et al.* Metformin aggravates immune-mediated liver injury in mice [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(3): 437-450.
- [136] Chen Q, Yang X, Zhang H, *et al.* Metformin impairs systemic bile acid homeostasis through regulating SIRT1 protein levels [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(1): 101-112.
- [137] Ben M H, Thabet H, Zaghdoudi I, *et al.* Metformin associated acute pancreatitis [J]. *Vet Hum Toxicol*, 2002, 44(1): 47-48.
- [138] Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure [J]. *Postgrad Med J*, 2004, 80(942): 239-240.
- [139] Alsubaie S, Almalki M H. Metformin induced acute pancreatitis [J]. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(2): 317-318.
- [140] Sassi M B, Kastalli S, Charfi O, *et al.* Acute pancreatitis induced by metformin [J]. *Drug Saf*, 2015, 38(10): 996-997.
- [141] 黄年旭, 卢晋. 维格列汀与二甲双胍联用致急性胰腺炎 [J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(3): 215-216.
- [142] Damughatla A R, Surapaneni S, Wadehra A, *et al.* A novel case of metformin-induced pancreatitis in an individual with normal dosing and no underlying chronic kidney disease [J]. *Cureus*, 2022, 14(5): e25116.
- [143] Koca R, Altinyazar H C, Yenidünya S, *et al.* Psoriasiform drug eruption associated with metformin hydrochloride: A case report [J]. *Dermatol Online J*, 2003, 9(3): 11.
- [144] Kastalli S, El A illi S, Chaabane A, *et al.* Photosensitivity induced by metformin: a report of 3 cases [J]. *Tunis Med*, 2009, 87(10): 703-705.
- [145] Sahnoun R, Zaiem A, Lakhoua, G, *et al.* Bullous lichen planus induced by metformin [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2011, 25: 81.
- [146] Mumoli L, Gambardella A, Labate A, *et al.* Rosacea-like facial rash related to metformin administration in a young woman [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, 15: 3.
- [147] Atik D, Büyükcım F, Yılmaz D, *et al.* Angioedema after the first dose of metformin [J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(3): 634.e5.
- [148] Steber C J, Perkins S L, Harris K B. Metformin-induced fixed-drug eruption confirmed by multiple exposures [J]. *Am J Case Rep*, 2016, 17: 231-234.
- [149] Ramírez-Bellver J L, Lopez J, Macias E, *et al.* Metformin-induced generalized fixed drug eruption with cutaneous hemophagocytosis [J]. *Am J Dermatopathol*, 2017, 39(6): 471-475.
- [150] 沈娜, 江娜, 李伟哲, 等. 二甲双胍致药物性皮炎 [J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(5): 277-278.
- [151] Siavash M, Tabbakhian M, Sabzghabae A M, *et al.* Severity of gastrointestinal side effects of Metformin Tablet compared to Metformin Capsule in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *J Res Pharm Pract*, 2017. 6(2): 73-76.
- [152] 周月, 孔姿莉, 王翔, 等. 二甲双胍缓释片与普通片对 2 型糖尿病患者胃肠道副作用的风险比较: Meta 分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 32-39.
- [153] 周晓燕. 二甲双胍缓释片与速释片治疗 2 型糖尿病患者临床效果对比分析 [J]. 内科, 2021, 16(6): 754-757.
- [154] Obrocea G V, Dolowich L, Vasan S, *et al.* Metformin for weight control seen with psychotropic medications [J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2015, 7: 30-31.
- [155] Faulkner G, Duncan M. Metformin to reduce weight gain and metabolic disturbance in schizophrenia [J]. *Evid Based Ment Health*, 2015, 18(3): 89-89.
- [156] Wink, Logan K, Adams, *et al.* Brief report: Metformin for antipsychotic-induced weight gain in youth with autism spectrum disorder [J]. *J Autism Dev Disord*, 2017, 47(7): 2290-2294.

[责任编辑 解学星]