

· 综 述 ·

二甲双胍胃肠道不耐受的研究进展

任婷婷, 索丽霞*

上海健康医学院附属嘉定区中心医院 内分泌科, 上海 201800

摘要: 二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线用药, 其最常见的药品不良反应是胃肠道反应, 潜在的机制目前尚不清楚, 且临床干预策略较少。二甲双胍与肠道的关系是研究的热点, 近期研究表明胃肠道不耐受的机制可能与肠道因素相关。就肠道与二甲双胍不耐受性的最新研究进展进行综述, 并概述治疗策略, 为临床应用二甲双胍提供参考。

关键词: 二甲双胍; 2 型糖尿病; 胃肠道; 不良事件

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)02-0563-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.063

Research progress on gastrointestinal intolerance of metformin

REN Ting-ting, SUO Li-xia

Department of Endocrinology and Metabolism, Jiading Central Hospital Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201800, China

Abstract: Metformin is a first-line drug for the treatment of type 2 diabetes, and the most common adverse drug reactions are gastrointestinal reactions. The underlying mechanism is not yet clear, and there are few clinical intervention strategies. The relationship between metformin and the intestinal tract is a hot topic of research. Recent evidence suggests that the mechanism of gastrointestinal intolerance may be related to intestinal factors. This article mainly reviews the advancement of the recent studies about the relevance of the intestinal tract and metformin intolerance, and treatment strategies will be summarized to provide references for clinical application of metformin.

Key words: metformin; type 2 diabetes; gastrointestinal tract; adverse events

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线药物, 除降糖作用外, 二甲双胍还具有减轻体质量、改善脂代谢紊乱、心血管保护及抗肿瘤等作用, 从而改善糖尿病患者的预后^[1-2]。二甲双胍可带来临床诸多获益, 但有相当比例的患者却无法耐受二甲双胍所致腹泻、恶心、呕吐、腹部不适等胃肠道不良反应, 这些症状对其生活质量产生负面影响, 并影响药物的使用。二甲双胍相关胃肠道不耐受的机制目前并不清楚, 且改善二甲双胍胃肠道不耐受性的临床策略较少, 并缺乏足够的临床证据。因此, 本文总结二甲双胍胃肠道不耐受的机制及影响因素, 并概述

治疗策略。

1 二甲双胍胃肠道不耐受的特征

二甲双胍起效的最小剂量为 500 mg/d, 最佳有效剂量为 2 000 mg/d^[1], 但二甲双胍具有显著个体差异性, 部分患者因为二甲双胍相关的胃肠道不良事件 (GIAEs) 导致无法耐受二甲双胍的最佳有效剂量。二甲双胍引起的胃肠道反应多出现在治疗的早期 (绝大多数发生于前 10 周), 部分患者随着治疗时间的延长, 可逐渐耐受或症状消失^[1], 但仍有很多患者因无法耐受而放弃二甲双胍治疗。国内报道, 二甲双胍的胃肠道反应发生率为 15%^[1]。国外

基金项目: 上海市卫生局科研课题计划资助项目 (20134327)

作者简介: 任婷婷 (1985—), 女, 硕士。E-mail: tingtingren0506@126.com

*通信作者 索丽霞, 研究方向为糖尿病分型诊治及安全用药。E-mail: suolx2001@163.com

研究发现约 30% 患者可出现 GIAEs, 并可导致 5% 的患者放弃治疗^[3-4]。此外, 二甲双胍还可以用于治疗多囊卵巢综合征 (PCOS), 可导致患者恶心、呕吐及其他消化道系统疾病, 并且消化系统紊乱是 PCOS 患者二甲双胍治疗中断的主要原因^[4]。

通常遇到的 GIAEs 包括腹泻、恶心、呕吐、腹痛伴抽筋、腹胀、味觉障碍、便秘、消化不良, 其中腹泻是最常见的, 1.2%~5% 患者在服用二甲双胍即释片后可出现腹泻症状^[5]。相较多数降糖药物, 服用二甲双胍的患者更容易合并胃肠道不良反应。其中与噻唑烷二酮类药物相比, 服用二甲双胍的患者腹泻率增加; 与磺脲类药物相比, 二甲双胍则可提高所有 GIAEs 风险; 与二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂相比, 二甲双胍易导致患者腹泻、恶心不适; 而二甲双胍与胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂相比较, 研究发现后者可导致呕吐增加^[6]; 而与阿卡波糖相比, 二者 GIAEs 的发生率相近^[7]。

2 二甲双胍胃肠道不耐受性机制

二甲双胍所致胃肠道不耐受的机制目前并不十分清楚。既往肝脏被公认为二甲双胍药效学的主要位点, 但最近的证据表明肠道也是一个重要的作用位点, 并且可能与二甲双胍不耐受性相关^[5, 8-9]。二甲双胍在肠道内有许多作用, 如增加 GLP-1 浓度和肠道内的胆汁酸浓度, 刺激肠道分泌 5 羟色胺 (5-HT), 增加肠道葡萄糖摄取和乳酸生产, 改变肠道微生物群等, 并且其在肠道内的摄取及转运方式与二甲双胍胃肠道不耐受性均存在一定联系。在 Mccreight 等^[9]研究发现, 服用二甲双胍后存在 GIAEs 患者, 其血清乳酸、5-HT 及胆汁酸的水平无显著差异, 推测二甲双胍胃肠道不耐受性为肠道局部因素所致。因此, 本文主要以肠道为切入点综述二甲双胍胃肠道不耐受性的机制。

2.1 增加 GLP-1 水平

GLP-1 是在研究小肠分泌物过程中发现的一种肽类激素, 主要由回肠末端、结肠和直肠黏膜 L 细胞合成和分泌。GLP-1 通过胃肠道或中枢神经系统作用于胃肠道发挥抑制胃排空和肠道运动的作用^[10], 延迟胃排空则可导致患者恶心、呕吐等不适。二甲双胍胃肠道不耐受性与 GLP-1 浓度增加相关, 目前可能机制包括二甲双胍可以加强肠道内葡萄糖

的利用, 进而刺激 L 细胞分泌 GLP-1 增加^[11]; 二甲双胍可以抑制钠离子依赖的胆汁酸转运引起肠道内胆汁酸浓度增高, 进而通过 G 蛋白偶联受体 (TGR5) 引起 L 细胞分泌 GLP-1 增多^[11]; 对小鼠的研究表明二甲双胍增加了大肠前体蛋白如前胰高血糖素和胰高血糖素的表达, 并增加 GLP-1 的产生和分泌^[12]; 此外, 二甲双胍还可以抑制 DPP-4 的活性, 减少肠道内 DPP-4 对 GLP-1 的降解, 进而引起肠道内 GLP-1 浓度增高^[11-12]。但也有报道指出二甲双胍对 DPP-4 活性的影响可能很小, 对 GLP-1 的影响以增加 GLP-1 分泌为主^[13]。

2.2 5-HT 水平增加

在消化运动过程中涉及的众多神经递质, 5-HT 发挥着重要作用。5-HT 主要通过 5-HT₃ 受体结合, 介导 5-HT 能中间神经元突触的快兴奋性神经传递, 使胆碱能神经元释放乙酰胆碱增加, 增加肠道蠕动, 导致恶心、呕吐、腹泻不适^[14-15]。二甲双胍胃肠道不耐受的机制可能与二甲双胍的 5-HT 样作用及减少 5-HT 的转运有关。二甲双胍与 5-HT₃ 的选择性激动剂具有一定的结构相似性, 可以刺激肠道分泌 5-HT。此外, 二甲双胍还可以抑制转运蛋白 OCT1、OCT3、5-羟色胺转运体 (SERT) 摄取 5-HT, 导致 5-HT 的转运减少, 间接引起 5-HT 水平升高^[16], 从而引起患者胃肠道不良反应。

2.3 胆汁盐的重吸收不良

胆汁酸在肝脏中合成后分泌到小肠, 协助脂肪、脂溶性维生素等的吸收。在人体中, 肠道胆汁酸重吸收的降低和粪便胆汁酸排泄的增加均可导致慢性腹泻和脂肪泻的发生^[17]。二甲双胍可以直接作用于肠细胞, 引起胆汁酸重吸收不良, 导致腹泻发生, 潜在的机制: 法尼基衍生物 X 受体 (FXR) 是一种胆汁酸受体, 参与肝脏合成和分泌胆汁酸, 以及回肠吸收胆汁酸。AMP 激活的蛋白激酶 (AMPK) 直接与 FXR 结合并通过直接磷酸化抑制受体, 导致 FXR 活性降低, 引起胆汁酸重吸收减少。作为一种 AMPK 激活剂, 二甲双胍可通过 FXR 对胆汁酸发挥作用, 减少回肠吸收胆汁酸, 增加肠道胆汁酸水平。此外胆汁酸还可以改变肠道微生物, 促进 GLP-1 分泌^[18-19], 从而引起二甲双胍 GIAEs 的发生。

2.4 增加肠道葡萄糖摄取及乳酸生产

肠道是葡萄糖无氧酵解和乳酸生产的主要场所,在肠道中,二甲双胍增加了葡萄糖的摄取和无氧代谢^[5],并导致肠道中乳酸水平增加。研究发现大鼠空肠内注射二甲双胍后,对大鼠的空肠和回肠环切片证实肠道乳酸浓度增加^[20]。通过对人空肠活检这些发现得到进一步证实^[21]。二甲双胍可抑制肝脏线粒体甘油磷酸脱氢酶,减少乳酸转化为丙酮酸盐^[22],而乳酸的局部浓度增加,可以导致胃肠道不良反应。

2.5 转运蛋白 OCT

OCT 属于溶质载体家族 22 (SLC22) 的成员,由位于染色体 6q26-27 的 SLC22A 基因编码。OCT 在多种组织中表达,包括肠、肝、肾、脑、肌肉和心脏。OCT1 主要表达于上皮细胞和一些神经元上,尤其是人肝脏的肝血窦基底外侧膜以及小肠上皮细胞膜,参与二甲双胍的转运,并可改变二甲双胍肠道局部浓度。OCT2 主要在肾脏中表达,多位于肾小管细胞基底外侧,可将二甲双胍转运进入近曲肾小管内细胞并负责二甲双胍的排泄。若抑制 OCT2 将减少二甲双胍的体内清除,可能会增加二甲双胍的不良反应用^[23]。OCT3 主要表达在骨骼肌中,但也在肠中表达,OCT3 与二甲双胍在唾液腺中的摄取和排出有关,这可能与二甲双胍引起的味觉障碍有关^[24]。

在二甲双胍不耐受性的遗传和表型决定因素的相关研究中,发现 OCT1 基因多态性是造成二甲双胍不耐受性个体差异的重要因素。OCT1 蛋白由 SLC22A1 基因所编码,在拉脱维亚人群中 SLC22A1 基因 rs628031 携带 A 等位基因与二甲双胍不良反应的出现显著相关,由于种族差异,在中国人群中,SLC22A1 rs628031 基因多态性与大剂量二甲双胍的不良反应用^[25]。Dujic 等^[3]研究发现携带低活性基因型 OCT1 的 2 型糖尿病患者二甲双胍不耐受性增加,且 OCT1 低活性等位基因的数量与二甲双胍常见的胃肠道不良反应之间存在显著关联^[26]。此外,研究还发现使用 OCT1 抑制剂与二甲双胍不耐受具有相关性。携带低活性基因型 OCT1 以及使用 OCT1 抑制剂均可导致 OCT1 转运功能受到抑制,二者是二甲双胍不耐受的危险因素^[3]。

OCT1 转运功能的抑制增加了胃肠道不耐受的风险,但是其确切机制尚不清楚。目前考虑可能的机制:OCT1 转运体功能下降可使肠道中二甲双胍

浓度增加,导致葡萄糖摄取和无氧酵解的增加,乳酸浓度升高,并影响 5-HT 浓度、GLP-1 浓度、胆汁盐的吸收及改变肠道微生物群^[3,26]。

2.6 5 羟色胺再摄取转运体 (SERT)

SERT 属于 SLC6 基因家族,在肠上皮细胞的顶端和基底膜上均有表达,其顶端表达明显,参与 5-HT 摄取转运,也参与二甲双胍的肠吸收。Dujic 等^[27]进一步探讨 SERT 基因多态性与二甲双胍胃肠道不耐受的关系。研究发现低活性 SERT 基因型 S* 等位基因能增加二甲双胍不耐受性,存在两个 OCT1 等位基因的缺失并携带 L*L* (SERT) 基因型的患者发生二甲双胍不耐受的几率达 9 倍以上。研究提示 SERT 基因型和 OCT 基因之间的相互作用可能在二甲双胍不耐受中起重要作用,并推测二甲双胍胃肠道副作用的发生可能与减少肠道 5-HT 摄取有关。

2.7 肠道菌群

二甲双胍可以改变肠道菌群的群落构成比。Shin 等^[28]研究发现,糖尿病小鼠在经二甲双胍干预后,艾克曼菌属丰度显著增加,并参与二甲双胍的降糖作用。二甲双胍对菌群的影响在人群中亦有报道,除艾克曼菌属丰度改变外,经二甲双胍治疗的糖尿病患者其 γ -变形菌(如大肠杆菌)和厚壁菌门菌群水平均出现增加^[29]。二甲双胍不仅可以通过改变肠道菌群达到降糖作用,其 GIAEs 的发生可能与肠道菌群的改变相关。Forslund 等^[30]研究发现应用二甲双胍的 2 型糖尿病大肠杆菌增加,引起致病因子和气体代谢基因增多,肠道微生物群的变化还可以导致胆汁酸水平增加,二甲双胍的胃肠道副作用可能与此有关。肠道微生物可产生叶酸,二甲双胍可以改变某些细菌的叶酸产生,并抑制其生长而造成胃肠道不良反应^[31]。

3 二甲双胍胃肠道不耐受的影响因素和对策

3.1 二甲双胍剂量

二甲双胍起效的最小剂量为 500 mg/d,最佳有效剂量为 2 000 mg/d,成人最大推荐剂量 2 550 mg/d,其疗效具有剂量相关效应,在患者可以耐受的情况下,建议逐渐加量至 2 000 mg/d,以使患者血糖达标并得到长期良好控制^[1]。研究发现与 1 500 mg/d 相比较,2 000 mg/d 剂量没有增加胃肠道不良反应的严重程度或持续时间^[32]。Kanto 等^[33]发现胃肠道反应不受二甲双胍的剂量或给药频率的影响。这表明大剂量二甲双胍的治疗没有导致 GIAEs 发生的增加,临床上大剂量二甲双胍可以用于改善患者的

血糖控制, 不必担心因胃肠道不良反应对患者治疗依从性产生负面影响。

虽然研究发现二甲双胍剂量与胃肠道反应无明显影响, 但为减少治疗初期胃肠道不良反应, 二甲双胍治疗餐时或餐后立即服用, 可从小剂量开始, 逐步增加剂量, 如果增加剂量后发生严重胃肠道反应, 可以降至之前较低的剂量, 耐受后可再尝试增大剂量^[1]。此外, 不要轻易诊断患者二甲双胍不耐受而停用药物, 导致患者无法获得二甲双胍的诸多临床获益。

3.2 二甲双胍的剂型

目前国内外的剂型包括二甲双胍普通片、二甲双胍缓释剂、二甲双胍肠溶剂、二甲双胍粉剂, 以及与其他口服降糖药(如磺脲类药物或 DPP-4 抑制剂)组成的复方制剂^[1]。普通片剂在胃内崩解释放, 肠溶剂在从胃排空到肠道后崩解释放, 而二甲双胍缓释剂能使得二甲双胍沿着肠道缓慢吸收, 减少肠道药物的局部浓度, 并减缓二甲双胍在肠道中的释放, 从而改善胃肠道不耐受性。缓释剂和肠溶剂相对于普通片剂而言, 可减少给药后的胃肠道反应^[1], 提高患者的用药依从性。此外, 一些患者在二甲双胍/西格列汀固定剂量联合治疗上可能比二甲双胍单一治疗胃肠道不良反应少(如腹痛和腹泻较少), 但机制目前尚不清楚^[5]。

3.3 联合用药

作为一线降糖药物, 临床降糖方案常采用二甲双胍基础上加用其他药物联合治疗。除二甲双胍以外的降糖药物也可引起 GIAEs, 如葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 受体激动剂等, 但由于胃肠道作用机制不同, 药物联合治疗导致胃肠道反应情况不同。研究发现二甲双胍联合利拉鲁肽治疗的患者 GIAEs 发生比二甲双胍单药治疗的患者高出几倍^[34]。还有研究发现二甲双胍联合 GLP-1 受体激动剂比二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂及二甲双胍联合噻唑烷二酮类药物更易合并胃肠道副作用^[6]。当二甲双胍和阿卡波糖联合使用时, 除了腹胀, GIAEs 没有显著增加^[5]。

OCTs 抑制剂和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)可以增加二甲双胍胃肠道不耐受的风险, 如质子泵抑制剂、三环类抗抑郁药、西酞普兰、维拉帕米、地尔硫卓、多沙唑嗪、螺内酯、氯吡格雷、罗格列酮、奎宁、曲马多、可待因、安非他酮、利他林和丙咪嗪等药物。临床上要尽可能避免二甲双胍与抑制 OCTs 及 SERT 功能的药物合用, 或选择替代

药物, 以免影响二甲双胍的治疗效果及耐受性^[23, 26]。

3.4 一般特征

在日本人群中, 体质指数(BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 是二甲双胍相关的 GIAEs 的危险因素, 但国内研究发现与体质正常的 2 型糖尿病患者相比, 超重、肥胖并没有增加二甲双胍 GIAEs 的发生率、严重程度或持续时间, 认为 BMI 和二甲双胍耐受性之间没有关系^[32], BMI 对二甲双胍耐受性的影响仍需要更多的临床证据。此外, 有研究对性别及年龄影响二甲双胍的耐受性进行探讨, 结果发现女性及老年糖尿病患者二甲双胍耐受性不佳^[3], 提示女性及老年糖尿病患者使用二甲双胍时, 应常规选择缓释剂或肠溶剂型, 更要注意从小剂量开始, 逐步增加剂量。

4 干预策略

4.1 益生菌

基于肠道菌群改变对胃肠道不耐受性的影响, Burton 等^[35]进行了一项小型开放交叉研究试验, 该研究使用胃肠道微生态制剂(GIMM)或安慰剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者, 发现用二甲双胍联合 GIMM 治疗能有效地降低患者空腹血糖水平, 并且 GIMM 有助于改善二甲双胍相关的胃肠道不耐受性, 进一步证明肠道菌群的改变可能与二甲双胍胃肠道副作用相关。还有研究发现联合益生菌可以改善 2 型糖尿病患者二甲双胍所致的胃肠道失调, 提高二甲双胍的疗效和耐受性^[36]。考虑二甲双胍可改变某些细菌的叶酸产生并抑制其生长, 从而造成胃肠道的不良影响, 有学者认为联合对二甲双胍具有抗性的产叶酸益生菌是预防二甲双胍胃肠道不良反应的策略, 二甲双胍抗性益生菌可通过人工进化/选择来发现或产生, 患者也可以用叶酸补充治疗, 以防止二甲双胍的不良反^[31]。

4.2 黄连素(小檗碱)

黄连素对胃肠道功能具有显著的生物学效应, 可用于治疗腹泻和胃肠炎等疾病。小檗碱对大肠杆菌及痢疾杆菌引起的肠道感染有效, 对肠道益生菌如青春双歧杆菌和嗜酸乳杆菌也有一定的积极作用, 但其抗菌活性并不能完全解释小檗碱的止泻作用。研究表明小檗碱还可以通过影响离子转运、抑制上皮细胞分泌作用、降低肠道上皮通透性等作用改善腹泻^[37]。此外, 小檗碱还有抑制胃肠道运动、抗炎、调节胃肠功能的作用^[37]。临床研究发现盐酸二甲双胍联合黄连素治疗, 降糖效果明显, 还可减轻胃肠道症状, 改善二甲双胍相关的腹泻, 提高患

者的依从性^[38-39]。并且联合黄连素治疗不良反应少,安全性高,仅有少数报道口服后有轻度胃部不适,部分2型糖尿病患者可出现轻度便秘^[37]。

5 结语

二甲双胍与肠道有着复杂的关系,其胃肠道不耐受的机制与肠道相关,对肠道领域的更多研究可进一步提高对二甲双胍作用和耐受性的认识和理解。为了提高患者的依从性及治疗效果,减少或减轻二甲双胍胃肠道不耐受的影响,针对GIAEs患者应采取相应个体化给药方案调整。转运体基因多态性与二甲双胍的不良反应相关,随着精准医疗的推广及基因测序成本的降低,寻找更多二甲双胍胃肠道不良反应发生的预测因子,并应用于临床,可以帮助临床医生依据患者情况个体化用药,进一步提高药物使用的安全性、有效性及患者的依从性,改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 871-884.
- [2] Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(3): 429-442.
- [3] 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.
- [4] Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders [J]. *Diabetes Meta*, 2011, 37(2): 90-96.
- [5] Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(4): 473-481.
- [6] Maruthur N M, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(11): 740-751.
- [7] Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(1): 46-55.
- [8] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug [J]. *Nat Med*, 2017(7), 23: 850-861.
- [9] Mccreight L, Stage T B, Connelly P, et al. Pharmacokinetics of metformin in patients with gastrointestinal intolerance: [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(7): 1593-1601.
- [10] 母义明. GLP-1 对胃肠道系统的作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(6): 529-532.
- [11] 刘永莹, 杨莹. 二甲双胍与 GLP-1 的研究进展 [J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(8): 1-3.
- [12] Wu T, Thazhath S S, Bound M J, et al. Mechanism of increase in plasma intact GLP-1 by metformin in type 2 diabetes: stimulation of GLP-1 secretion or reduction in plasma DPP-4 activity? [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(1): e3-e6.
- [13] Migoya E M, Bergeron R, Miller J L, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(6): 801-808.
- [14] 温雯, 张淼, 时立新. 二甲双胍对血清素水平的影响及与其所致腹泻的关系 [J]. 贵州医药, 2015, 39(12): 1080-1082.
- [15] Mawe G M, Hoffman J M. Serotonin signalling in the gut-functions, dysfunctions and therapeutic targets [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(8): 473-486.
- [16] Yee SW, Lin L, Merski M, et al. Prediction and validation of enzyme and transporter off-targets for metformin [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2015, 42(5): 463-475.
- [17] 习德娥. 胆汁酸与胃肠道疾病关系的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9): 969-971.
- [18] Lien F, Berthier A, Bouchaert E, et al. Metformin interferes with bile acid homeostasis through AMPK-FXR crosstalk [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 1037-1051.
- [19] Beysen C, Murphy E J, Deines K, et al. Effect of bile acid sequestrants on glucose metabolism, hepatic de novo lipogenesis, and cholesterol and bile acid kinetics in type 2 diabetes: a randomised controlled study [J]. *Diabetologia*, 1992, 55(2): 432-442.
- [20] Bailey C J, Wilcock C, Day C. Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 105(4): 1009-1013.
- [21] Bailey C J, Wilcock C, Scarpello J H. Metformin and the intestine [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(8): 1552-1553.
- [22] Madiraju A K, Erion D M, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase [J]. *Nature*, 2014, 510(7506):

- 542-546.
- [23] 许希宁, 石 荣, 马越鸣. 基于药物转运体机制的二甲双胍体内过程研究进展 [J]. 药学报, 2017, 52(6): 865-870.
- [24] Lee N, Duan H, Hebert M F, *et al.* Taste of a pill: organic cation transporter-3 (OCT3) mediates metformin accumulation and secretion in salivary glands [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(39): 27055-27064.
- [25] 陈培贤, 郭雅丽, 许 琪, 等. SLC22A1 rs628031 基因多态性与二甲双胍不良反应的关系 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(6): 1018-1021.
- [26] Dujic T, Causevic A, Bego T, *et al.* Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2016, 33(4): 511-514.
- [27] 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.
- [28] Shin N R, Lee J C, Lee H Y, *et al.* An increase in the *Akkermansia spp* population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice [J]. *Gut*, 2014, 63(5): 727-735.
- [29] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, *et al.* Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug [J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 850-858.
- [30] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, *et al.* Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2015, 528(7581): 262-266.
- [31] Ramos P E, Abrunhosa L, Pinheiro A, *et al.* Probiotic-loaded microcapsule system for human in situ folate production: encapsulation and system validation [J]. *Food Res Int*, 2016, 90: 25-32.
- [32] Guo L, Guo X, Li Y, *et al.* Effects of body mass index or dosage on gastrointestinal disorders associated with extended-release metformin in type 2 diabetes: sub-analysis of a phase IV open-label trial in Chinese patients [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10(3): 137-142.
- [33] Kanto K, Ito H, Noso S, *et al.* Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(3): 587-593.
- [34] Nauck M, Frid A, Hermansen K, *et al.* Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(3): 204-212.
- [35] Burton J H, Johnson M, Johnson J, *et al.* Addition of a gastrointestinal microbiome modulator to metformin improves metformin tolerance and fasting glucose levels [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2015, 9(4): 808-814.
- [36] Greenway F, Wang S, Heiman M. A novel probiotic containing a prebiotic and an antioxidant augments the glucose control and gastrointestinal tolerability of metformin: a case report [J]. *Benef Microbes*, 2014, 5(1): 29-32.
- [37] Chen C, Yu Z, Li Y, *et al.* Effects of berberine in the gastrointestinal tract - a review of actions and therapeutic implications [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(5): 1053-1070.
- [38] 刘智梅. 二甲双胍联合黄连素治疗初发 2 型糖尿病疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(5): 380-382.
- [39] 淦家荣, 刘学兰. 黄连素治疗盐酸二甲双胍导致腹泻 19 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(6): 1-2.