

• 专 论 •

天然药物化学史话：二甲双胍 60 年——山羊豆开启的经典降糖药物

付 炎, 王于方, 吴一兵, 张嫚丽, 霍长虹, 李力更, 史清文*

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

摘 要: 二甲双胍是一种天然产物的衍生物, 也是治疗 2 型糖尿病的基础药物, 其发现源自人们对草药山羊豆及其成分山羊豆碱的长期研究探索。自 1957 年上市后, 二甲双胍历经 60 年的发展, 至今仍作为一线药物在临床被广泛使用, 其多种降糖以外的作用也不断被发现并证实。回顾二甲双胍的研发历程, 希望能够给予从事相关研究的科学工作者以启迪。

关键词: 天然产物衍生物; 二甲双胍; 山羊豆; 2 型糖尿病; 药物研发

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)22-4591-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.22.001

Historical story on natural medicinal chemistry: 60 years history of metformin, a classical antidiabetic drug originated from *Galega officinalis*

FU Yan, WANG Yu-fang, WU Yi-bing, ZHANG Man-li, HUO Chang-hong, LI Li-geng, SHI Qing-wen

College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: Metformin, a natural product derivative originated from a herbal medicine named *Galega officinalis*, is a first-line drug for treatment of type 2 diabetes. It has been used for over 60 years and many effects beyond hypoglycemic of metformin have been discovered. This paper reviewed the study and development on metformin, which can provide some references for researchers.

Key words: natural product derivative; metformin; *Galega officinalis* Linn.; type 2 diabetes mellitus; drug development

自然界生物在千百万年进化过程中合成了数量繁多、来源多样、结构丰富、活性新奇的天然产物。人类利用天然产物作为药物来治疗疾病的历史大致可以追溯到距今 4 000 多年前, 现在天然产物仍然是发现治疗重大疾病的药物或重要先导化合物的主要来源, 随着人们对天然产物生物合成途径研究的不断深入, 以及基因组技术的广泛应用, 天然药物开发又迎来一个新的黄金时期。作为化学和生物学之间一个天然的通道, 许多天然产物可直接作为药物, 如吗啡、奎宁^[1]、青霉素、青蒿素^[2]、紫杉醇^[3]、雷帕霉素^[4]等, 这些天然药物的发现和使用为人类健康做出了重大贡献, 甚至被认为改变了人类历史

的发展进程; 同时, 对天然产物进行结构改造和修饰也是新药开发的重要手段之一。对天然产物进行衍生优化, 不仅可以通过改变化合物的溶解度、稳定性等理化性质来改善其体内动态规律, 还可以提高其作为药物的活性与选择性, 并降低人体毒性。天然产物作为药物半合成的前体、药物化学合成的模板为药物设计提供了广阔的思路^[5-8]。

二甲双胍(dimethylbiguanide, metformin)是一种天然产物的衍生化合物, 也是治疗 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的基础药物, 其发现源自人们对草药山羊豆与天然产物山羊豆碱的长期研究探索。自 1957 年上市后, 二甲双胍已历

收稿日期: 2017-07-10

基金项目: 河北医科大学教育科学研究课题(2014yb-21, 2016yb-9); 2016 年河北医科大学校内科研发展基金项目(kyfz111); 国家青年自然科学基金项目(81602978)

作者简介: 付 炎(1986—), 男, 河北石家庄人, 硕士, 主要研究方向为天然产物中活性成分研究。

Tel: (0311)86265634 E-mail: fuyan0228@hebm.u.edu.cn

*通信作者 史清文(1964—), 男, 河北沧州人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究。

Tel: (0311)86261270 E-mail: shiqingwen@hebm.u.edu

经 60 年,至今仍作为一线药物在临床广泛使用,其多种降糖外作用也不断被发现并证实,作为一种经济、安全、有效的经典药物,它始终不曾离开医药工作者和科学家的视野,并得到了越来越多的关注^[9-12]。本文将回顾二甲双胍的研发历程,希望能够给予从事相关研究的科学工作者以启迪。

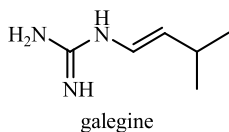
1 从山羊豆到二甲双胍

二甲双胍的传奇故事起源于一种名为山羊豆 *Galega officinalis* Linn. (图 1) 植物,其原产于欧洲、亚洲西南部与非洲北部,现在已经遍布世界各地,又被称作山羊芸香(*Goat's rue*)、法国紫丁香(*French lilac*)、西班牙红豆草(*Spanish sainfoin*)、意大利艾鼬(*Italian fitch*)等^[13]。在中世纪的欧洲,人们已经将山羊豆的地上部分作为草药用于缓解多尿,这正是糖尿病典型症状之一,在畜牧业中这种植物还被用于牲畜催乳^[14-15]。山羊豆的拉丁名 *Galega officinalis* 一词中, *Galega* 是希腊语 gala- (奶) 和 ega (引起) 的组合, *officinalis* 在拉丁语中则有“在店铺售卖”和“药用”的含义^[16]。



图 1 山羊豆与山羊豆碱

Fig. 1 *Galega officinalis* and galegine



17 世纪,英国植物学家、医师 Nicholas Culpeper (1616—1654) 提出山羊豆有抗糖尿病的功效,他的观点引起了英国医学界的关注并广为传播^[15]。19 世纪,山羊豆曾被作为牧草引入美国,但是人们很快发现其对牲畜具有很强的毒性,甚至能够致死,因此被列入美国《联邦有害杂草名单》(Federal Noxious Weed List),同时山羊豆对人体也存在危害^[16]。在这一时期,人们发现山羊豆中含有大量胍类化合物(guanidines),这是一类含 3 个 N 原子、碱性极强的小分子物质。通过动物实验,科学家发现胍类物质具有降血糖功效(hypoglycemic effect),这一成果曾在 1918 年发表^[17],但由于胍类物质毒性较强,研究者开始将注意力转向山羊豆中的另一种化合物,即山羊豆碱^[12]。

1914 年,法国科学家 Tanret 首先从山羊豆种子中提取得到山羊豆碱(galegine),并对这一生物碱进行了初步研究^[18-19];1923 年英国爱丁堡的 Barger 和 White 确定了山羊豆碱的化学结构(图 1)^[20];1925 年,德国科学家 Späth 与 Spitzzy 完成了山羊豆碱的化学合成^[21];1927 年, Tanret 继续对山羊豆碱进行了药理研究,在实验动物(兔与犬)身上山羊豆碱表现出持续的降血糖作用和严重毒性反应^[22];同年,德国科学家 Müller 和 Reinwein 发表了山羊豆碱人体临床试验结果,3 名受试者服用山羊豆碱后均可见血糖降低,血糖正常者降血糖效果较弱,而糖尿病患者血糖降低效果较为明显^[23]。此后,许多学者对改善山羊豆碱的用药安全性进行了研究与探索,也取得了一些进展。但是总体而言,因山羊豆碱治疗效果的差异性以及作用时间较短,限制了其在糖尿病治疗中的临床应用^[16]。

在这一时期,科学家们合成出许多胍类衍生物,以期从中得到安全有效的治疗糖尿病药物。1926 年, Frank 等^[24]报道了一种双胍类(diguanide)化合物十烷双胍(decamethylene diguanide, 图 2)的降血糖活性,同年德国先灵(Schering)公司将其推上市场,商品名为 Synthelin A。为了降低其毒性,先灵公司的另一产品十二烷双胍(dodecamethylene diguanide, 图 2)很快问世,商品名为 Synthelin B,虽然活性与安全性均有所改善,但其毒性却是始终无法消除的一个严重问题。尽管如此, Synthelin A 直到 20 世纪 30 年代初才退出临床应用,而 Synthelin B 在德国的使用则一直持续到了 20 世纪 40 年代中期^[12]。

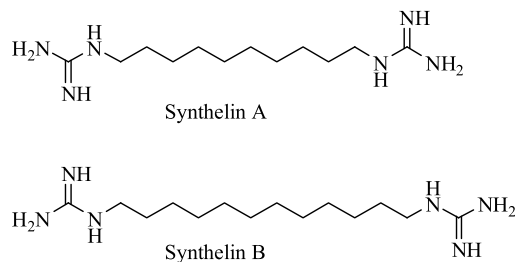


图 2 十烷双胍与十二烷双胍的结构

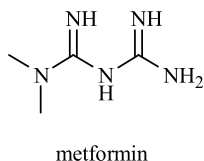
Fig. 2 Structures of Synthelin A and Synthelin B

二甲双胍诞生于 1922 年,爱尔兰化学家 Werner 和 Bell 首先制备得到了这一化合物^[25](图 3);数年后,人们通过动物实验验证了其降糖活性,二甲双胍在动物体内也并未表现出毒性,但是当时并未对其进行人体试验^[26-27]。与此同时,胰岛素被发现



图 3 Jean Sterne 与二甲双胍

Fig. 3 Jean Sterne and metformin



并用于临床,成为当时治疗糖尿病的明星药物,人们曾一度认为通过使用胰岛素将彻底终结糖尿病,在这样的情况下,二甲双胍和其他胍类衍生物自然很难得到研究者足够的重视。

2 二甲双胍的研究与推广

二甲双胍重归人们视野时,已经又过去了近 20 年时间。1949 年,菲律宾医生 Garcia 认为二甲双胍具有抗感染、抗病毒、抗疟疾与退热、止痛作用,并将其用于治疗流感,同时发现其能够降低患者血糖且未引起其他不良反应^[28]。

真正使二甲双胍获得重视的关键人物当属法国糖尿病学家 Sterne (1909—1997, 图 3)。他早年求学时曾研究过山羊豆碱的降血糖作用,1956 年在法国医药公司 Aron Laboratories 与 Laennec 医院 (Hôpital Laennec) 供职时就对双胍类药物的降糖功效进行了研究,1957 年 Sterne^[29]通过临床试验证实了二甲双胍的降血糖功效。他为二甲双胍起名为“Glucophage”,意为“噬葡萄糖者 (glucose eater)”,中文译作“格华止”,此名称使用至今。这一成果很快引起了医学界的关注,同年二甲双胍开始作为胰岛素的替代药物在法国上市用于治疗 T2DM,1958 年二甲双胍在英国获得使用批准,1972 年又成功在加拿大上市^[12,15]。

就在此时,另外 2 种双胍类药物开始登场。1957 年,美国维生素公司 (US Vitamin Corporation) 的 Ungar、Freedman 与 Shapiro 发现了苯乙双胍 (phenformin, 图 4),并报道了其降血糖效果的临床试验结果^[30-31];1958 年 Mehnert 与 Seitz^[32]报道了丁双胍 (buformin, 图 4) 的研究结果。美国汽巴-嘉基 (Ciba-Geigy) 公司很快将苯乙双胍推上市场,商品名为 DBI,而丁双胍也在德国成功上市,商品名为 Silubin。由于苯乙双胍降糖效果较强,因此风靡一时,相比之下二甲双胍仅在法国得到应用,当时并未获得更多关注。1968 年,美国大学联合糖

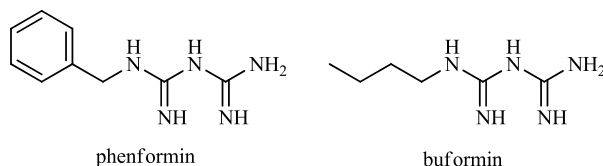


图 4 苯乙双胍与丁双胍的化学结构

Fig. 4 Structures of phenformin and buformin

尿病研究计划 (University Group Diabetes Program, UGDP) 的研究结果显示,苯乙双胍可增加心血管疾病病死率,70 年代苯乙双胍导致乳酸中毒的风险被美国科学家发现,其并发症致死率很高,从 1973 年起苯乙双胍的销量开始减少,1976 年美国 FDA 对苯乙双胍提出退市建议,并于 1977 年正式启动法律程序,至 1978 年底苯乙双胍在美国退市。由于同为双胍类化合物,二甲双胍也受到了这一不良反应事件的严重影响,再次陷入了艰难处境之中。

当人们对二甲双胍还持有偏见的时候,关于这一药物认知的最终改变已经伴随着科学思维的变革悄然而生。当前,循证医学 (evidence-based medicine) 的观念深入人心,其思想的实践为科学研究与临床治疗提供了大量的实证依据,不仅极大地影响了世界各国的与科研、医疗活动与卫生决策,也使人们对疾病、药物与医疗的认识发生了革命性的改变。虽然循证医学的概念 20 世纪 90 年代才正式被提出^[33],但是一些长时间、大样本、多中心、随机对照的大型临床研究其实在此前很早就已经开始了。

一般认为,循证医学方法完整应用于临床实践研究的起步标志之一就是在糖尿病研究领域著名的“英国前瞻性糖尿病研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)”计划^[34],这项计划由英国牛津大学 Turner 教授与 Holman 教授主持,从 1976 年开始设计筹备,于 1977 年正式启动,对英国 23 个临床试点 5 102 名 T2DM 患者 (发表研究报告中选取患者人数为 3 867) 进行了研究,整个过程至 1997 年结束,共持续 20 年,是迄今为止时间最长的一次医学研究,也是糖尿病治疗研究乃至人类医学史上一座划时代的里程碑^[35]。1998 年,UKPDS 官方报告在英国著名医学杂志《柳叶刀》(Lancet)上发表^[36],其中通过大量的临床实验充分肯定了二甲双胍的降血糖作用,同时其心血管保护效果也得到证实。这一报告为此后世界范围内糖尿病的防治规范和指南的制定带来了深远的影响。

响,也推动二甲双胍成为治疗 T2DM 的一线药物(图 5)。1994 年,美国 FDA 批准二甲双胍用于治疗 T2DM,1995 年由百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Co.)生产正式在美国上市。



图 5 市场上的二甲双胍药品

Fig. 5 Glucophage (metformin) on market

3 二甲双胍的降糖作用机制与临床应用

经过数十年来的不断研究,二甲双胍降血糖活性机制目前已基本阐明^[9,37-39],根据其作用部位不同可概括为以下几个方面。

3.1 抑制肝糖输出

在肝脏二甲双胍能够抑制肝脏糖异生(hepatic gluconeogenesis),减少肝糖输出。二甲双胍主要经有

机阳离子转运蛋白 1 (organic cation transporter 1, OCT 1) 转运进入肝脏细胞^[40-41],在肝内的作用机制根据是否依赖腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)分为 2 方面:(1) AMPK 非依赖(AMPK-independent)机制为通过抑制线粒体呼吸链复合体 1 (mitochondrial respiratory-chain complex 1),使 ATP 水平降低并导致 AMP 积累^[42-43];ATP 不足限制了葡萄糖合成,使糖异生减少;同时 AMP 水平升高使糖异生关键酶 FBPase (fructose-1,6-bisphosphatase) 活性降低,并抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase),从而减少环腺苷酸(cyclic AMP, cAMP)形成,降低 cAMP-蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 胰升血糖素信号^[44];此外,二甲双胍会抑制线粒体甘油磷酸脱氢酶(mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase, mGPD),增加肝细胞内的还原状态,并降低甘油向葡萄糖的转化^[45]。(2) AMPK 依赖(AMPK-dependent)机制为 AMP/ATP 值变化会激活 AMPK,从而抑制脂类合成,并提高胰岛素敏感性(insulin sensitivity, IS)^[46-47]。二甲双胍在肝脏中的降糖机制如图 6 所示。

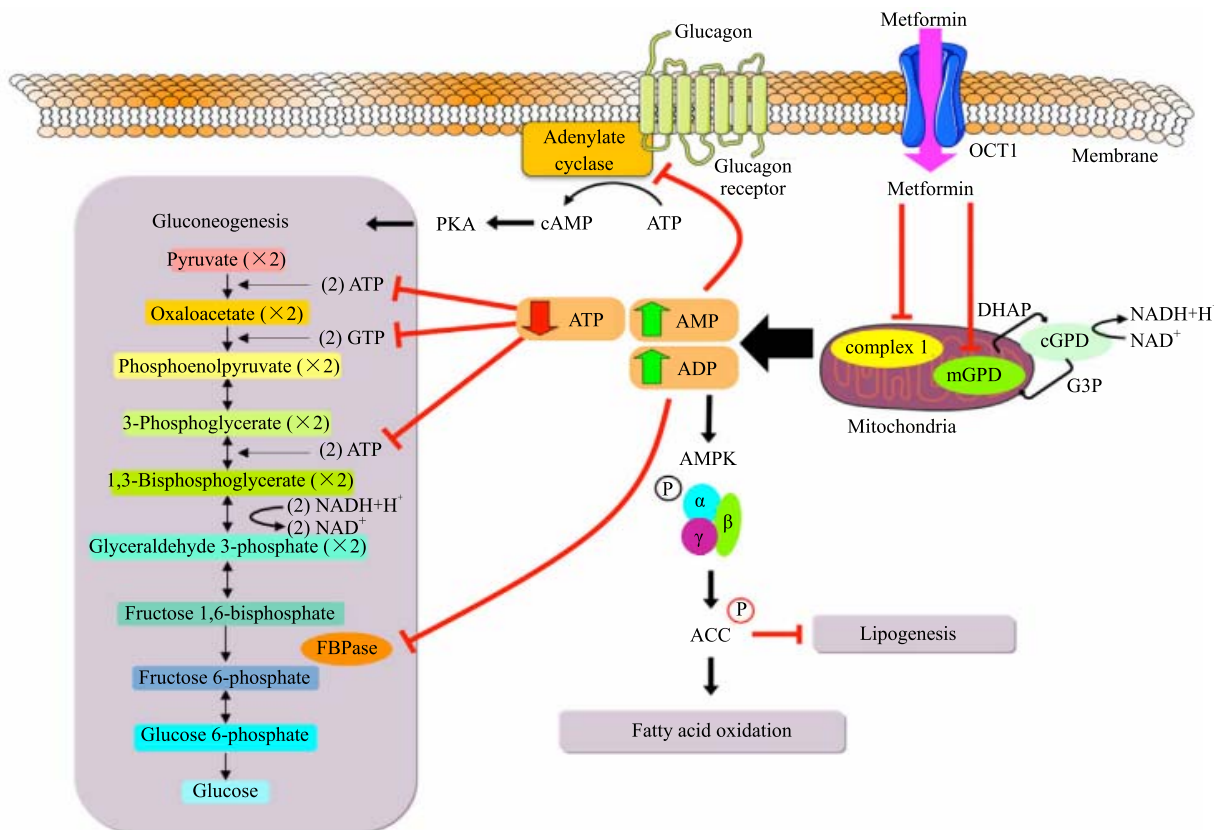


图 6 二甲双胍抑制肝糖输出的分子机制

Fig. 6 Molecular mechanisms of metformin-induced inhibition of hepatic glucose output

3.2 在肠道中的作用机制

在肠道二甲双胍可以抑制肠壁细胞对葡萄糖的吸收,同时通过提高胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 水平产生降血糖 (blood glucose, BG) 作用^[48-51]; 还有研究表明^[52], 二甲双胍可激活十二指肠黏膜内 AMPK, 通过肠道迷走神经-下丘脑-迷走神经-肝脏轴路径抑制糖异生。此外, 在肌肉、脂肪等外周组织, 二甲双胍可发挥降低游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水平, 提高胰岛素敏感性等作用^[16,46]。

然而, 关于二甲双胍的降糖机制的阐释尚不十分完善, 诸如提高 GLP-1 机制、二甲双胍个体差异及其给药浓度对药效的影响^[53]等问题仍需进一步研究。近年来, 也有多项研究结果表明二甲双胍可通过调节肠道菌群发挥降糖作用^[54-57]。

3.3 延长糖耐量受损

1996 年, 美国国家健康研究所 (National Institutes of Health, NIH) 开展了糖尿病预防计划 (Diabetes Prevention Program, DPP), 以评价不同干预对糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT) 进展对 T2DM 的影响。DPP 共征集 3 234 名志愿者, 随机分为 3 组, 平均随访 2.8 年, 1999 年结束, 是目前为止最大的糖尿病前期干预研究。2002 年糖尿病预防计划发布官方研究报告^[58], 证实二甲双胍具有预防或延长糖耐量受损发展为 T2DM 的潜在作用。

3.4 临床应用

2012 年, 二甲双胍被美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 与欧洲糖尿病研究协会 (European Association for the Study of Diabetes, EASD) 的专家联合推荐为治疗 T2DM 的一线首选药物^[59], 目前国内外有普通片、缓释片、肠溶片、胶囊、粉剂等多种剂型的单一与复方制剂, 除单药治疗外, 可与磺脲类、格列奈类、GLP-1 受体激动剂与胰岛素等药物联合使用, 二甲双胍的常见不良反应包括恶心呕吐、腹部不适及头痛、乏力等, 常用于早期治疗, 大多数患者可耐受。

在国内外主要糖尿病指南中均建议除非存在禁忌症或无法耐受, 对于无论超重还是体质量正常的 T2DM 患者从治疗开始就应优先使用二甲双胍, 并推荐全程用药, 同时各种联合治疗方案中也应包括二甲双胍, 体现了这一经典药物在糖尿病治疗中的无可替代的核心地位。2017 年二甲双胍再次被美国

糖尿病协会推荐为治疗 T2DM 首选药物^[60]。

4 二甲双胍降糖以外的作用

除降血糖以外二甲双胍还有许多其他重要的药理作用, 其中较早被注意到的是其对心血管的保护作用。T2DM 与心血管疾病终点事件紧密相关, 而 UKPDS 研究及其后 10 年的随访结果表明, 与胰岛素或磺脲类口服降糖药强化治疗组相比, 二甲双胍强化治疗组大血管并发症的发生率与死亡率明显较低。二甲双胍能够通过有效改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 降低基础与负荷后胰岛素水平, 直接或间接地起到心血管保护作用^[61-63]。其作用机制可能是减少高血糖、高血压、血脂异常、肥胖、非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) ^[64]等心血管疾病的风险因素^[65]。另有研究表明二甲双胍可以直接作用于血管内皮细胞, 增加血流量, 有改善血管舒张功能与抗凝等作用^[66-67]。

二甲双胍的抗肿瘤作用是一个备受关注的研究热点。有研究表明^[68], 糖尿病可能是多种肿瘤发病的风险因素。2009 年, 一项对 62 809 例糖尿病患者进行的回顾性队列研究发现, 二甲双胍治疗组的肿瘤患病率均比其他各组低^[69]。在英国, 一项从 1993—2001 年, 涉及病例达 314 127 人的大型对照研究显示, 二甲双胍治疗与降低癌症的发生风险具有相关性^[70]。多个研究结果也能够证明二甲双胍具有直接的抗肿瘤活性^[71-73]。关于二甲双胍的抗肿瘤机制仍在研究与讨论中, 主要的观点有通过激活 AMPK, 影响代谢并抑制肿瘤细胞生长^[74-76]; 抑制线粒体氧化磷酸化^[77-79] (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 等^[80-81], 还有研究发现二甲双胍通过抑制细胞周期、诱导细胞凋亡等途径, 可抑制对化疗不敏感的肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 生长^[82]。近期的多篇文献对二甲双胍在肺癌^[83-84]、肝癌^[85]、前列腺癌^[86]、膀胱癌^[87]等癌症领域的研究进展进行了报道。

在治疗多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 方面, 二甲双胍也发挥着重要的作用。PCOS 是女性不育的一类常见内分泌疾病, 胰岛素耐受是 PCOS 的一个重要发生机制, 二甲双胍通过增加胰岛素敏感性来改善 PCOS 患者相关代谢指标^[88-89]。美国内分泌学会 (Endocrine Society) 建议, 在生活方式干预 (一线治疗) 失败或月经不规则且无法应用避孕药 (二线治疗) 的情况下, 二甲双胍可作为 PCOS 合并 2 型糖尿病/糖耐量异常

(T2DM/IGT) 患者的治疗药物^[90]。国外应用二甲双胍治疗 PCOS 已有 10 余年历史, 我国药监部门尚未批准其用于治疗这一疾病。

研究者还发现二甲双胍能够降低骨折风险^[91], 对甲状腺疾病有治疗作用^[92], 同时二甲双胍在神经保护^[93-94]与阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)^[95-96]以及治疗自闭症^[97]领域的研究也取得了

一定进展, 其抗衰老作用是学术界当前探索与讨论的另一个焦点^[98-99]。

5 结语

2017 年正值二甲双胍上市 60 周年, 当抛开“经典药物”“金标准 (the Gold Standard)”这些光环, 仅是循着时间的脉络重新审视二甲双胍这一药物的发展历程 (图 7) 也会给科研工作者带来思考与启示。

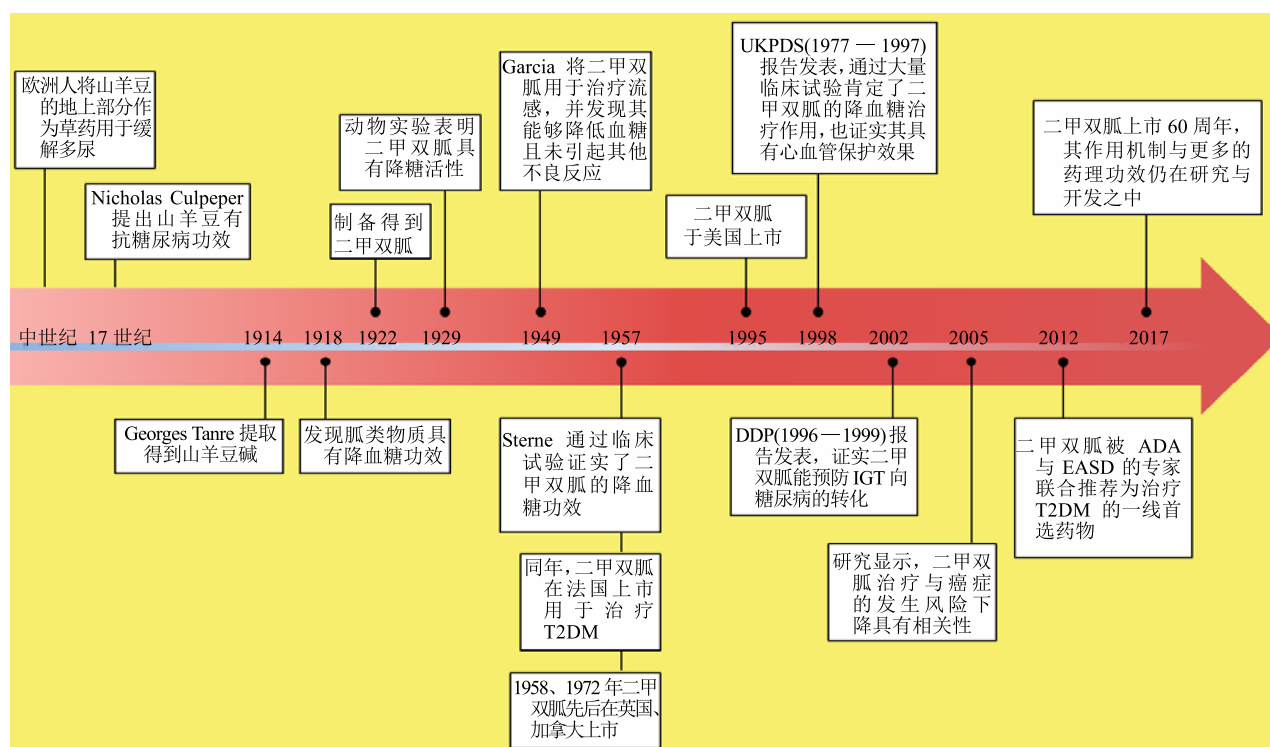


图 7 二甲双胍的发展历程时间线

Fig. 7 Timeline of metformin's development

在经验医学 (experience-based medicine) 时代, 人们从长期实践中发现了山羊豆的药用功效, 随着近代天然药物化学与生物学的发展, 山羊豆碱这一单体化合物又被提取获得, 它与胍类化合物的降血糖作用也随后得到了证实。虽然二甲双胍不是直接源于自然界的天然产物, 但是如果没有人们对天然产物山羊豆碱的研究积累与长期关注, 可能就没有 20 世纪初胍类化合物的研究热潮, 二甲双胍作为衍生物而问世及此后的研发与上市也就更无从谈起。天然产物来源广泛、结构复杂, 其中蕴藏着丰富的活性与多样的药用可能, 作为自然界对人类的馈赠, 天然产物即使不能直接成为药物, 也往往能启发研究者的思维, 给他们指导方向, 从另一角度为科研提供重要帮助。通过结构修饰、化学合成等手段得到天然产物衍生化合物, 也是获得理想药物的常用

手段, 从山羊豆到二甲双胍的研究历程就是一个很好的例证。

在二甲双胍的发展历史上, 临床试验的研究结果扮演了重要的角色。正是 1957 年 Sterne 的临床试验结果促成了二甲双胍的上市, 又是 UGDP 等临床研究结果使其受到了双胍类药物不良反应报道的波及, 而最终使二甲双胍得到肯定的也是 UKPDS 的大量临床试验结果。这些由各国政府相关部门组织的长时间、大样本的临床研究, 是医学从经验阶段发展到循证阶段的必然产物, 其重要成果之一就是让二甲双胍这样安全有效的药物得到真正的认可。

目前, 基因组学的飞跃与生物医学信息学的发展推动人类迈进“精准医学 (precision medicine)”时代^[100-101]。在这一理念指导下, 对于药物研发的理解与实践达到了一个新的层次^[102-104]。近来, 对

于二甲双胍精准化治疗的研究也取得了进展,英国邓迪大学(University of Dundee)的研究团队使用全基因组复杂性状分析(genome-wide complex trait analysis, GCTA)方法证明人体对二甲双胍的血糖反应存在可遗传性^[105];该团队的另一研究表明SLC2A2是二甲双胍响应的关键基因,这一特异性遗传标记对实现精准治疗有所帮助,使得人们距糖尿病靶向治疗更近了一步^[106]。

随着多学科的相互渗透与交叉,尤其是天然产物研究与分子生物学的结合日益紧密,医药工作者将会从大自然中得到更多宝贵的药物资源。二甲双胍作为一种安全经济的药物,已经风靡世界数十年,关于其活性机制的阐述愈发详细,治疗作用靶点的探索逐渐深入,许多新的药理作用也在不断被发现并证实。相信在未来二甲双胍将为造福人类健康事业继续发挥重要的作用。

本文为《天然药物化学史话》系列文章之一。文中部分图片源自网络,在此向原作者表示衷心感谢。

参考文献

- [1] 郭瑞霞,李力更,付炎,等.天然药物化学史话:奎宁的发现、化学结构以及全合成[J].中草药,2014,45(19):2737-2741.
- [2] 张铁军,王于方,刘丹,等.天然药物化学史话:青蒿素——中药研究的丰碑[J].中草药,2016,47(19):3351-3361.
- [3] 史清文.天然药物化学史话:紫杉醇[J].中草药,2011,42(10):1878-1884.
- [4] 王于方,付炎,吴一兵,等.天然药物化学史话:雷帕霉素[J].中草药,2017,48(4):623-630.
- [5] Nicolaou K C, Montagnon T. *Molecules That Changed the World* [M]. Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- [6] 郭瑞霞,李力更,王于方,等.天然药物化学史话:天然产物化学研究的魅力[J].中草药,2015,46(14):2019-2033.
- [7] 徐悦,程杰飞.基于天然产物衍生优化的小分子药物研发[J].科学通报,2017,62(9):908-919.
- [8] Shen B. A new golden age of natural products drug discovery [J]. *Cell*, 2015, 163(6): 1297-1300.
- [9] 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.
- [10] 刘超,徐书杭,陈国芳.二甲双胍的降糖外作用[J].临床药物治疗杂志,2013,11(1):8-11.
- [11] Ríos J L, Francini F, Schinella G R. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Planta Med*, 2015, 81(12/13): 975-994.
- [12] Aluššik Š, Paluch Z. Metformin: The past, presence, and future [J]. *Minerva Med*, 2015, 106(4): 233-238.
- [13] Hadden D R. Goat's rue-French lilac-Italian fitch-Spanish sainfoin: *Gallega officinalis* and metformin: The Edinburgh connection [J]. *J R Coll Physic Edinb*, 2005, 35(3): 258-260.
- [14] Witters L A. The blooming of the French lilac [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8): 1105-1107.
- [15] Bailey C J, Day C. Metformin: Its botanical background [J]. *Pract Diab Int*, 2004, 21(3): 115-117.
- [16] Bailey C J, Campbell I W, Chan J C N, et al. *Metformin: the Gold Standard* [M]. Wiley: Chichester, 2007.
- [17] Watanabe C K. Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases [J]. *J Biol Chem*, 1918, 33(2): 253-265.
- [18] Tanret G. Sur un alcaloïde retiré du *Galega officinalis* [J]. *Comptes Rendus Hebdomadaires Séances I Acad Sci*, 1914, 158: 1182-1184.
- [19] Tanret G. Sur quelques propriétés du sulfate de galegine [J]. *Comptes Rendus Hebdomadaires Séances I Acad Sci*, 1914, 159: 8-111.
- [20] Barger G, White F D. The constitution of galegine [J]. *Biochem J*, 1923, 17(6): 827-835.
- [21] Späth E, Spitz W. Die Synthese des galegins [J]. *Ber Deutsch Chem Ges*, 1925, 58(10): 2273-2279.
- [22] Simonnet H, Tanret G. Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galegine [J]. *Bull Société Chim Biol*, 1927: 8.
- [23] Muller H, Reinwein H. Zur Pharmakologie des galegins [J]. *Arch Exp Path Pharmacol*, 1927, 125(3): 212-228.
- [24] Frank E, Nothmann M, Wagner A. Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus [J]. *Klin Wochenschr*, 1926, 5(45): 2100-2107.
- [25] Werner E A, Bell J. The preparation of methylguanidine, and of β -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively [J]. *J Chem Soc Trans*, 1922, 121: 1790-1794.
- [26] Hesse G, Taubmann G. Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel Naunyn Schmiedebergs [J]. *Arch Exp Path Pharmacol*, 1929, 142(5): 290-308.
- [27] Slotta K H, Tsesche R. Über Biguanide. II. Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide [J]. *Ber Dtsch Chem Ges* 1929, 62(6): 1398-1405.
- [28] Garcia E Y. Flumamine, a new synthetic analgesic and

- anti-flu drug [J]. *J Philipp Med Assoc*, 1950, 26(7): 287-293.
- [29] Sterne J. Du nouveau dans les antidiabétiques le NN-diméthyl-diguanidine [J]. *Maroc Médical*, 1957, 6: 1295.
- [30] Ungar G, Freedman L, Shapiro S L. Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1957, 95(1): 190-192.
- [31] McKendry J B, Kuwayti K, Rado P P. Clinical experience with DBI (phenformin) in the management of diabetes [J]. *Can Med Assoc J*, 1959, 80(10): 773-778.
- [32] Mehnert H, Seitz W. Weitere Ergebnisse der diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden biguaniden [J]. *Munch Med Wschr*, 1958, 100: 1849-1851.
- [33] Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine [J]. *J Am Med Assoc*, 1992, 268(17): 2420-2425.
- [34] 张定康, 耿仁文, 俞守义, 等. 循证医学与糖尿病 [J]. 循证医学, 2005, 5(6): 359-363.
- [35] Holman R R, Watkins P J. *UIPDS-The First 30 Years* [M]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2008.
- [36] UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853.
- [37] Rena G, Pearson E R, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: Old or new insights [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(9): 1898-1906.
- [38] Foretz M, Guigas B, Bertrand L, et al. Metformin: From mechanisms of action to therapies [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(6): 953-966.
- [39] 潘小康. 二甲双胍降糖机制研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(7): 665-668.
- [40] Shu Y, Brown C, Castro R A, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(2): 273-280.
- [41] Rena G, Pearson E R, Sakamoto K. Molecular action and pharmacogenetics of metformin: Current understanding of an old drug [J]. *Diab Manage*, 2012, 2(5): 439-452.
- [42] El-Mir M Y, Nogueira V, Fontaine E, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(1): 223-228.
- [43] Owen M R, Doran E, Halestrap A P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain [J]. *Biochem J*, 2000, 348(Pt3): 607-614.
- [44] Miller R A, Chu Q, Xie J, et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP [J]. *Nature*, 2013, 494(7436): 256-260.
- [45] 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.
- [46] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8): 1167-1174.
- [47] Zhang B B, Zhou G C, Li C. AMPK: An emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(5): 407-416.
- [48] Bailey C J, Wilcock C, Scarpello J H. Metformin and the intestine [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(8): 1552-1153.
- [49] Maida A, Lamont B J, Cao X, et al. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(2): 339-349.
- [50] Mulherin A J, Oh A H, Kim H, et al. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(12): 4610-4619.
- [51] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2015, 528(7581): 262-266.
- [52] Duca F A, Côté C D, Rasmussen B A, et al. Corrigendum: Metformin activates a duodenal AMPK-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats [J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 506-511.
- [53] He L, Wondisford F E. Metformin action: Concentrations matter [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 159-162.
- [54] 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.
- [55] De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller N T, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading akkermansia muciniphila and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 54-62.
- [56] 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.

- [57] Bauer P V, Duca F A, Waise T M Z, *et al.* Metformin alters upper small intestinal microbiota that impact a glucose-SGLT1-sensing glucoregulatory pathway [J]. *Cell Metab*, 2018, doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.019.
- [58] Knowler W C, Barrett-Connor E, Fowler S E, *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(6): 393-403.
- [59] 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]. *Diab Care*, 2012, 35(6): 1364-1379.
- [60] Chamberlain J J, Herman W H, Leal S, *et al.* Pharmacologic therapy for type 2 diabetes: Synopsis of the 2017 American diabetes association standards of medical care in diabetes [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(8): 572-578.
- [61] UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 854-865.
- [62] Holman R R, Paul S K, Bethel M A, *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [63] Home P. Cardiovascular disease and oral agent glucose-lowering therapies in the management of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(S1): S33-S42.
- [64] Fruci B, Giuliano S, Mazza A, *et al.* Nonalcoholic Fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(11): 22933-22966.
- [65] De Jager J, Kooy A, Lehert P, *et al.* Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Intern Med*, 2005, 257(1): 100-109.
- [66] Mather K J, Verma S, Anderson T J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(5): 1344-1350.
- [67] El Messaoudi S, Rongen G A, de Boer R A, *et al.* The cardioprotective effects of metformin [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(6): 445-453.
- [68] Jalving M, Gietema J A, Lefrandt J D, *et al.* Metformin: taking away the candy for cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(13): 2369-2380.
- [69] Currie C J, Poole C D, Gale E A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1766-1777.
- [70] Evans J M, Donnelly L A, Emslie-Smith A M, *et al.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients [J]. *Br Med J*, 2005, 330(7503): 1304-1305.
- [71] Pollak M N. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(9): 778-790.
- [72] Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of metformin: An overview [J]. *Clin Sci*, 2012, 122(6): 253-270.
- [73] Suissa S, Azoulay L. Metformin and cancer: Mounting evidence against an association [J]. *Diab Care*, 2014, 37(7): 1786-1788.
- [74] Dowling R J, Goodwin P J, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment [J]. *BMC Med*, 2011, 9: 33.
- [75] Jeon S M, Chandel N S, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress [J]. *Nature*, 2012, 485(7400): 661-665.
- [76] Faubert B, Boily G, Izreig S, *et al.* AMPK is a negative regulator of the warburg effect and suppresses tumor growth *in vivo* [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1): 113-124.
- [77] Buzzai M, Jones R G, Amaravadi R K, *et al.* Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6745-6752.
- [78] Haq R, Shoag J, Andreu-Perez P, *et al.* Oncogenic BRAF regulates oxidative metabolism via PGC1 α and MITF [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(3): 302-315.
- [79] Birsoy K, Possemato R, Lorbeer F K, *et al.* Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides [J]. *Nature*, 2014, 508(7494): 108-112.
- [80] Daugan M, Dufaÿ Wojcicki A, d'Hayer B, *et al.* Metformin: an anti-diabetic drug to fight cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113(Pt A): 675-685.
- [81] Lei Y, Yi Y, Liu Y, *et al.* Metformin targets multiple signaling pathways in cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 17.
- [82] Chen G, Xu S, Renko K, Derwah M. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 510-520.
- [83] Yousef M, Tsiani E. Metformin in lung cancer: review of

- in vitro* and *in vivo* animal studies [J]. *Cancers*, 2017, 9(5): 45.
- [84] Li C, Xue Y, Xi Y R, *et al.* Progress in the application and mechanism of metformin in treating non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 2873-2880.
- [85] Ma S, Zheng Y, Xiao Y, *et al.* Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients [J]. *Medicine*, 2017, 96(19): e6888.
- [86] Whitburn J, Edwards C M, Sooriakumaran P. Metformin and prostate cancer: A new role for an old drug [J]. *Curr Urol Rep*, 2017, 18(6): 46.
- [87] El-Arabey A A. New insight for metformin against bladder cancer [J]. *Genes Environ*, 2017, 39: 13.
- [88] Tang T, Lord J M, Norman R J, *et al.* Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub4.
- [89] Di Pietro M, Parborell F, Irusta G, *et al.* Metformin regulates ovarian angiogenesis and follicular development in a female polycystic ovary syndrome rat model [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(4): 1453-1463.
- [90] Legro R S, Arslanian S A, Ehrmann D A, *et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 4565-4592.
- [91] Lecka-Czernik B. Safety of anti-diabetic therapies on bone [J]. *Clin Rev Bone Miner Metab*, 2013, 11(1): 49-58.
- [92] Meng X, Xu S, Chen G, *et al.* Metformin and thyroid disease [J]. *J Endocrinol*, 2017, 233(1): R43-R51.
- [93] El-Mir M Y, Demaille D, R-Villanueva G, *et al.* Neuroprotective role of antidiabetic drug metformin against apoptotic cell death in primary cortical neurons [J]. *J Mol Neurosci*, 2008, 34(1): 77-87.
- [94] Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydlowska A, *et al.* Metformin-a future therapy for neurodegenerative diseases [J]. *Pharm Res*, 2017, doi: 10.1007/s11095-017-2199-y.
- [95] Ahmed S, Mahmood Z, Javed A, *et al.* Effect of metformin on adult hippocampal neurogenesis: comparison with donepezil and links to cognition [J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 62(1): 88-98.
- [96] DiTacchio K A, Heinemann S F, Dziejczapolski G. Metformin treatment alters memory function in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(1): 43-48.
- [97] Gantois I, Khoutorsky A, Popic J, *et al.* Metformin ameliorates core deficits in a mouse model of fragile X syndrome [J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 674-677.
- [98] Martin-Montalvo A, Mercken E M, Mitchell S J, *et al.* Metformin improves healthspan and lifespan in mice [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2192.
- [99] Barzilai N, Crandall J P, Kritchevsky S B, *et al.* Metformin as a tool to target aging [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(6): 1060-1065.
- [100] National Research Council (US) Committee. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and A New Taxonomy of Disease* [M]. Washington DC: National Academies Press, 2011.
- [101] Reardon S. Precision-medicine plan raises hopes [J]. *Nature*, 2015, 517(7536): 540.
- [102] Kantor E D, Rehm C D, Haas J S, *et al.* Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999—2012 [J]. *J Am Med Assoc*, 2015, 314(17): 1818-1830.
- [103] Chizkov R R, Million R P. Trends in breakthrough therapy designation [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 597-598.
- [104] 刘昌孝. 精准药理学: 从转化医学到精准医学探讨新药发展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(1): 1-18.
- [105] Zhou K, Donnelly L, Yang J, *et al.* Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis [J]. *Lancet Diab Endocrinol*, 2014, 2(6): 481-487.
- [106] Zhou K, Yee S W, Seiser E L, *et al.* Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(9): 1055-1059.