糖尿病用药指南及专家共识解读——二甲双胍篇

项阳 李晓牧
浙江大学医学院附属第一医院内分泌科,浙江杭州 310003



专家简介:李晓牧,教授,主任医师,博士生导师,浙江大学医学院附属第一医院内分泌科主任,中华医学会糖尿病学分会委员,中国医师协会内分泌代谢科医师分会肿瘤内分泌学组副组长,浙江医学会糖尿病学分会副主任委员。主持国家自然科学基金 5 项、国家重点研发计划子课题 1 项,以第一或通信作者在 *BMJ*、*PNAS*、*Nature Communications*、*Diabetologia*、*Cell Reports*、*Nutrition Journal*、*Journal of Gastroenterology* 等期刊发表 SCI 论文三十余篇,获国家卫健委"国家优秀青年医师",上海医学科技奖一等奖。

摘要 二甲双胍作为经典降糖药物,由于其降糖效果确切、安全性良好,兼具成本效益优势、良好的药物可及性以及明确的长期心血管获益证据,被国内外权威指南一致推荐为 2 型糖尿病(T2DM)的一线首选药物和联合治疗的基础用药。我国约 80% 的 T2DM 患者于非内分泌科室就诊,跨学科规范化用药至关重要。本文回顾了二甲双胍的临床应用历程和最新国内外指南推荐,介绍二甲双胍在不同 T2DM 人群及合并特殊疾病状态(如妊娠期高血糖、多囊卵巢综合征)的规范用药,旨在为非内分泌科室医师的临床实践提供参考,助力实现"以患者为中心"的糖尿病全程管理。

关键词 2 型糖尿病;二甲双胍;指南
中图分类号 R587.1 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz.202604270577

Interpretation of diabetes medication guidelines and expert consensus: metformin *XIANG Yang, LI Xiao-mu. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Hangzhou 310003, China*
Corresponding author: LI Xiao-mu, E-mail: li_xiao_mu@163.com

Abstract As a classic antidiabetic drug, metformin has been consistently recommended as the first-line preferred agent and foundational medication for combination therapy in type 2 diabetes mellitus (T2DM) by authoritative domestic and international guidelines, owing to its well-established glucose-lowering efficacy, favorable safety profile, cost-effectiveness, excellent drug accessibility, and proven long-term cardiovascular benefits. Approximately 80% of T2DM patients in China seek medical care in non-endocrinology departments, making interdisciplinary standardized prescribing critically important. This article reviews the clinical application history of metformin and the latest recommendations from domestic and international guidelines, and introduces the standardized use of metformin in different T2DM populations and those with special disease conditions (such as hyperglycemia in pregnancy and polycystic ovary syndrome), aiming to provide clinical practice references for physicians in non-endocrinology departments and facilitate the achievement of patient-centered comprehensive diabetes management.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Metformin; Guidelines

糖尿病是我国重大慢性非传染性疾病之一,成年糖尿病患者已超 1.4 亿,疾病负担位居全球前列。人口老龄化与肥胖症流行是糖尿病患病率持续上升的两大驱动因素[1]。随着糖尿病诊疗水平提升及患者生存期延长,传统血管并发症导致的死亡率呈下降趋势,而肥胖与衰老推动糖尿病疾病谱向新兴并发症演变,如代谢功能障碍相关脂肪性肝病、癌症、认知功能障碍等,成为糖尿病患者的新威胁[2]。

随着心血管-肾脏-代谢综合征(cardiovascular-kidney-metabolic syndrome,CKM)概念的普及,糖尿

通信作者:李晓牧,E-mail:li_xiao_mu@163.com,浙江杭州余杭文一西路 1367 号

病与心血管疾病、慢性肾脏病、肥胖等代谢性疾病的深度交织，使得糖尿病管理已不再局限于内分泌科。调查显示，在各科室住院患者中糖尿病约占 24%[3]，超 80% 的院内血糖异常人群来自非内分泌科[4]。糖尿病管理成为跨学科协同诊疗的重要议题。

二甲双胍应用于临床已近 70 年，通过改善胰岛素抵抗、抑制肝脏葡萄糖输出、增强外周组织对葡萄糖的摄取利用、促进肠道 L 细胞分泌胰高糖素样肽-1（GLP-1）及增加肠道葡萄糖排泄[5~7]等机制降低血糖。iCaReMe China 研究[8]显示约 60% 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者接受二甲双胍治疗，鉴于其在多学科诊疗中的广泛应用，规范其用药实践对提升整体医疗质量具有重要意义。本文回顾二甲双胍的临床历程，梳理循证证据，结合国内外糖尿病指南，为临床合理用药提供参考。

一、二甲双胍的临床应用历程

1957 年 Jean Sterne 首次通过临床试验证实了二甲双胍的降糖疗效，1959 年于法国上市。二甲双胍的降糖疗效具有剂量依赖性，2000 mg/d 为最佳有效剂量[9]。20 世纪 70 年代末，苯乙双胍因乳酸性酸中毒风险退市，二甲双胍也一度受到误解[5]。后续大型临床研究发现，双胍类药物在理化特性和生物作用方面存在着极大差别，二甲双胍长期合理使用并不增加乳酸性酸中毒和低血糖风险[9]。1998 年英国前瞻性糖尿病研究（UKPDS 34）[10]明确了二甲双胍的心血管保护作用。UKPDS 结果改变了全球糖尿病临床实践，越来越多的指南推荐二甲双胍作为起始治疗药物。自 2003 年第一版《中国 2 型糖尿病防治指南》至 2020 年版，二甲双胍均被推荐为一线首选降糖药[11,12]。

由于噻唑烷二酮类（TZD）降糖药被发现可能增加心血管疾病风险[13]，2008 年美国食品药品监督管理局要求新型降糖药开展心血管结局试验（cardiovascular outcomes trials，CVOT）以确保心血管安全性[14]。部分钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂（Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor，SGLT2i）和胰高血糖素样肽 1 受体激动剂（Glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）在 CVOT 中显现出心血管获益。这些 CVOT 中 70% 以上的患者以二甲双胍为基础治疗，见表 1[15~27]。随着 CKM 综合征概念提出，SGLT2i 和 GLP-1RA 成为重要的治疗选择[28]，但临床应用中需关注其特定安全性问题，如 SGLT2i 使用期间需警惕糖尿病酮症酸中毒风险[29]，GLP-1RA 使用前应评估个人或家族甲状腺髓样癌病史或多发性内分泌腺瘤病史[30]。二甲双胍历经近 70 年长期广泛使用，其不良反应明确且整体轻微、可控。在 CKM 综合征的管理中，二甲双胍是核心基础治疗药物，也是与 SGLT2i/GLP-1RA 联合治疗的首选药物。

表 1 SGLT2i/GLP-1RA 相关 CVOT 研究中二甲双胍使用比例

研究名称	研究药物	使用比例（%）
SGLT2i 相关 CVOT		
EMPA-REG[15]	恩格列净	77.2
CANVAS[16]	卡格列净	73.8
DECLARE-TIMI 58[17]	达格列净	81.8
VERTIS-CV[18]	艾托格列净	75.8
GLP-1RA 相关 CVOT		
ELIXA[19]	利司那肽	67.2
LEADER[20]	利拉鲁肽	75.8
SUSTAIN-6[21]	司美格鲁肽（注射）	74.7
EXSCEL[22]	艾塞那肽（周制剂）	76.4
REWIND[23]	度拉糖肽	81.0
HARMONY[24]	阿必鲁肽	73.0
PIONEER6[25]	司美格鲁肽（口服）	76.7
SOUL[26]	司美格鲁肽（口服）	75.7
SUPRASS-CVOT[27]	替尔泊肽	81.1

二甲双胍不同剂型的药代动力学特点、安全注意事项和用法用量，详见表 2[31~35]。二甲双胍可与各类降糖药物联合治疗，以进一步改善血糖控制。新型降糖药物上市前均需开展单药及与二甲双胍联合治疗的临床研究。鉴于二甲双胍是 T2DM 患者控制高血糖的一线用药和药物联合中的基本用药，T2DM 口服药物复方制剂（fixed dose combination，FDC）的研发首选以二甲双胍作为基础药物[36]。

二、成人糖尿病相关指南和共识

（一）中国糖尿病相关指南推荐内容

《中国糖尿病防治指南（2024 版）》明确指出二甲双胍降糖作用显著，可使糖化血红蛋白（HbA1c）降低 1.0% ~1.5%，且不增加低血糖风险[7]。UKPDS 及长期随访研究显示，二甲双胍在新诊 T2DM 患者中具有长期心血管获益。在中国 T2DM 合并冠心病患者中开展的随机对照试验表明，二甲双胍较磺脲类药物显著降低主要不良心血管事件发生率。二甲双胍对体重的影响为中性或轻度减轻，可使体重下降 0.6% ~3.2%[7]。该指南建议，糖尿病前期人群经6个月强化生活方式干预后，若血糖控制仍未达标，可考虑启动药物干预。二甲双胍在糖尿病前期人群中长期应用的安全性具有较为充分的循证证

表 2 二甲双胍剂型、安全性和用法用量

剂型	普通片	缓释片	肠溶型
制备工艺	无控释设计，胃内快速崩解	包括骨架型、渗透泵型、漂浮型缓释片	肠溶片：药物外部包裹肠溶包衣 肠溶胶囊：囊壳为肠溶材料制成，内装二甲双胍粉末
血药达峰时间(h)	2.5	7～8	比普通片推迟 1～2h
有效性	与缓释片相当	与普通片相当	与其他剂型比，疗效相当或较低
安全性	胃肠道反应	胃肠道反应相对普通片更少	胃肠道反应相对普通片更少
	禁忌证包括：①严重的肾功能不全；②可能影响肾功能的急性病情，如脱水、严重感染、休克等；③可造成组织缺氧的疾病(尤其是急性疾病或慢性疾病的恶化)，例如失代偿性心力衰竭、呼吸衰竭、近期发作的心肌梗死和休克；④严重感染和外伤、外科大手术，临床有低血压和缺氧等；⑤对盐酸二甲双胍和本品中任何成分过敏者；⑥任何急性代谢性酸中毒，包括酮症酸中毒、乳酸性酸中毒；⑦肝功能不全、急性酒精中毒、酗酒；⑧维生素 B12、叶酸缺乏未纠正者		
规格*	250 mg、500 mg、850 mg	250 mg、500 mg、750 mg、1 000 mg	250 mg、500 mg、850 mg
服药时间	分次随餐服用	1 次/d 随晚餐服用(应整片吞服)	分次餐前半小时服用(应整片吞服)
起始剂量	500 mg，2 次/d；或 850 mg，1 次/d	500 mg，1 次/d	250 mg，2 次/d
剂量滴定	每周增加 500 mg，或每 2 周增加 850mg，逐渐加至 2 000 mg/d，分次服用；剂量超过 2 000 mg/d 时，随三餐分次服用；最大剂量 2 550 mg/d(即每次 850 mg，3 次/d)	每周增加 500 mg，最大剂量 2 000 mg，1 次/d；若 2 000 mg，1 次/d，血糖控制不佳，可考虑使用 1 000 mg，2 次/d，随餐服用；若还需更大剂量，应改为二甲双胍普通片，2 550 mg/d，分次服用	约 1 周后，如血糖控制不满意，可加至 3 次/d，每次 250 mg，逐渐加至 2 000 mg/d，分次服用

注：*FDC 中二甲双胍剂量参看相应说明书

据[7]。

基层卫生医疗机构是糖尿病管理的主要阵地。二甲双胍是国家基药目录品种，成本效益优势突出，在社区卫生服务中心的可获得率达 96.1%[37]，为基层慢病管理提供稳定用药保障。《国家基层糖尿病防治管理指南(2025)》推荐若无禁忌证且患者可耐受，二甲双胍应作为 T2DM 患者药物治疗的首选，并全程保留于治疗方案中[38]。

(二)国际指南推荐内容

1. 国际糖尿病联盟(the International Diabetes Federation，IDF)指南：2025 年 IDF 颁布《全球 T2DM 管理临床实践建议》，提出以血糖控制作为 T2DM 管理核心，并倡导通过早期强化治疗、多因素综合管理及个体化策略实现长期预后改善，推荐二甲双胍为 T2DM 患者的一线基础用药，不受是否合并心血管-肾脏疾病的限制[39]。

IDF 指南指出，当前缺乏充分的证据支持 GLP-1RA 或 SGLT2i 作为一线单药治疗。已经发表的 GLP-1RA 和 SGLT2i 的 CVOT 并非将试验药物作为起始单药治疗，大多数患者是在二甲双胍治疗基础上加用试验药物，且基线时已使用二甲双胍的患者主要不良结局风险较未使用者进一步降低 30%[39]。

2. 美国糖尿病协会(American Diabetes Association，ADA)指南：ADA 颁布《糖尿病诊疗标准 2026》提到，二甲双胍作为 T2DM 的一线治疗药物，有效安全、价格低、可及性高，可降低微血管并发症、心血管事件和死亡风险[40]。二甲双胍对 T2DM 高风险人群的一级预防具有重要价值，包括：年龄 25～59 岁且体重指数(body mass index，BMI)≥35 kg/m^2，或基线空腹血糖≥6.1 mmol/L 或 HbA1c≥6.0%，或既往妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus，GDM)的女性。该指南新增两类高风险人群：磷脂酰肌醇 3-激酶 α(PI3Kα)抑制剂使用者及接受大剂量糖皮质激素治疗者，可考虑使用二甲双胍预防高血糖发生[41]。

3. 英国国家卫生与临床优化研究所(National

Institute for Health and Care Excellence,NICE)指南:2026 年,NICE《成人 T2DM 管理指南》(NG28)发布,首次将 T2DM 患者分为 7 类管理人群,即无合并症、肥胖、慢性肾脏病、早发糖尿病、心力衰竭、动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)及衰弱人群。上述人群中,若无禁忌证或不耐受,二甲双胍均为起始治疗的首选用药。指南强调应遵循阶梯式联合用药原则,起始治疗需从二甲双胍单药开始,达到最大可耐受剂量且确认血糖未达标后,再联用其他药物;严格避免同时起始多种降糖药物[42]。

指南建议优先采用二甲双胍缓释片,因其降糖疗效、体重影响及低血糖风险与普通片相当,但服药次数减少,胃肠道不良反应低,长期依从性更优。需注意缓释剂型不可掰开或碾碎服用,吞咽困难者可选择普通片。

尽管国内外指南的 T2DM 降糖策略及人群分层等细节存在不同,但一致推荐二甲双胍为 T2DM 单药治疗的一线药物和联合治疗的基础药物,见表 3。

三、糖尿病特殊人群二甲双胍临床应用策略

处于特定生理或病理状态下的糖尿病患者,在疾病特点、药物代谢及治疗目标上不同于成人糖尿病患者,二甲双胍的应用需遵循个体化原则。

(一)老年糖尿病患者

老年糖尿病患者合并症、并发症较多,低血糖风险高且健康状态差异大。《中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)》提出“简约治疗理念”和“去强化治疗策略”[43]。起始药物优先选择低血糖风险低、简便、依从性高的药物,不建议衰弱老年患者使用低血糖风险高或明显降低体重的药物。推荐二甲双胍为老年 T2DM 的一线用药。若伴肾功能不全,需定期监测肾功能并据此调整二甲双胍剂量。当肾小球滤过率(glomerular filtration rate,eGFR)为45 ~59 mL/(min · 1.73m^2)时减量;eGFR <45 mL/(min · 1.73m^2)时禁用[43]。

(二)妊娠期高血糖(hyperglycemia in pregnancy,HIP)

表 3 国内外指南对成人 T2DM 患者使用二甲双胍的推荐内容

指南名称	糖尿病无并发症患者/合并肥胖患者	糖尿病合并心肾并发症患者	其他人群
中国糖尿病防治指南(2024 版)[7]	不伴 ASCVD 或其高风险、心力衰竭或慢性肾脏病的 T2DM 患者,如无超重或肥胖,选择二甲双胍治疗	有 GLP-1RA 和(或)SGLT2i 强适应证的 T2DM 患者,在不能使用 GLP-1RA 和(或)SGLT2i 的情况下,如无禁忌证,首选二甲双胍治疗	糖尿病前期个体在强化生活方式干预效果不佳时可考虑二甲双胍药物干预
国家基层糖尿病防治管理指南(2025)[39]	如果单纯生活方式不能使血糖控制达标,应开始单药治疗,首选是二甲双胍。若无禁忌证且能耐受药物者,应一直保留在治疗方案中		
IDF 2025 全球 T2DM 管理临床实践建议[40]	首选二甲双胍 肥胖者在二甲双胍基础上加用 GLP-1RA 或 SGLT2i	二甲双胍联合 GLP-1RA 或 SGLT2i 为初始治疗	糖尿病高风险人群,可考虑使用二甲双胍
ADA 糖尿病诊疗标准 2026[41,42]	患者以降糖为目标,二甲双胍为首选药物	/	糖尿病高风险人群,如年龄 25 ~59 岁且 BMI ≥35 kg/m^2、空腹血糖 ≥6 mmol/L、HbA1c ≥6.0%、GDM 病史、使用 PI3Kα 抑制剂、大剂量糖皮质激素,考虑使用二甲双胍
2026 NICE 成人 T2DM 管理指南[43]	以二甲双胍缓释片为起始首选用药	慢性肾脏病[eGFR > 30 mL/(min · 1.73m^2)]*/心力衰竭/ASCVD 均以二甲双胍缓释片为起始首选用药	早发 T2DM /衰弱患者均以二甲双胍缓释片为起始首选用药

注:*根据二甲双胍中国说明书,eGFR <45 mL/(min · 1.73m^2)时禁用

女性随糖尿病患病率攀升及高龄产妇增加，HIP 已成为妊娠期常见代谢并发症。《妊娠期高血糖诊治指南(2022)》中，对于妊娠合并 T2DM 孕妇和 A2 型 GDM 孕妇(需加用降糖药才能将血糖控制理想者)增加胰岛素剂量效果不明显时，可加用二甲双胍减少胰岛素抵抗。若孕妇因主客观条件无法使用胰岛素(拒绝使用、无法安全注射或难以负担费用)，可使用二甲双胍控制血糖[44]。

二甲双胍可通过胎盘进入胎儿体内，后代安全性备受关注。指南认为，基于现有证据，二甲双胍对母儿的近期安全性与胰岛素相当，不良妊娠结局未见显著增加，先天性异常及胎儿/新生儿毒性风险未增加[44]。MiG 试验显示二甲双胍和胰岛素组子代 2 岁及 7 ~9 岁时体重、血糖、血脂等代谢指标均无显著差异，甚至提示二甲双胍可能改善子代脂肪分布，具有代谢的潜在获益[45,46]。目前仍需开展长期随访研究进一步观察二甲双胍对子代的长期安全性[47]。

指南建议妊娠期应用二甲双胍的起效最小剂量为 500 mg/d，最佳有效剂量 2 000 mg/d，缓释剂型最大用量 2 000 mg/d。缓释剂 1 次/d，胃肠道耐受性更好，可提高依从性[44]。

(三)儿童糖尿病

近年我国儿童 T2DM 患病率显著上升，2024 年数据显示已上升至 18/10 万[48]。儿童 T2DM 患者 β 细胞功能衰退速度显著快于成人，微血管并发症发生时间早，治疗难度更大。

《儿童 2 型糖尿病诊治指南(2025)》推荐二甲双胍作为儿童 T2DM 的一线治疗药物，是目前我国唯一获批用于治疗儿童青少年 T2DM 的口服降糖药。对于代谢稳定(HbA1c < 8.5% 且无症状)的初诊患儿，推荐二甲双胍单药起始治疗，初始剂量 500 mg/d，逐步增加至 2 000 mg/d[49]。

(四)多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome，PCOS)合并糖尿病人群

PCOS 是育龄期女性常见的生殖内分泌代谢性疾病。正常育龄女性 T2DM 患病率为 1% ~3%，PCOS女性 T2DM 患病率为 1.5% ~12.4% [50]。二甲双胍通过改善胰岛素抵抗在 PCOS 管理中发挥作用。《二甲双胍在多囊卵巢综合征中的临床应用专家共识》建议，计划妊娠或已妊娠的 PCOS 合并糖尿病患者，如存在胰岛素抵抗、增加胰岛素剂量难以有效控糖，患者知情同意后，可于妊娠期加用二甲双胍协助降糖[51]。

(五)其他特殊人群

针对其他特殊糖尿病人群的用药管理，可参考《二甲双胍临床应用专家共识(2023 版)》。患者在接受造影检查前和检查时、麻醉/手术时建议停用二甲双胍，检查后或术后至少 48 h 且复查肾功能无恶化后再重新开始治疗[9]。二甲双胍禁用于急性和失代偿性心力衰竭的糖尿病患者，但二甲双胍本身不会导致心力衰竭，稳定性慢性心力衰竭的患者在定期检查心、肾功能的情况下可以服用二甲双胍[9]。长期(尤其是 >4 年)使用二甲双胍与维生素 B_{12} 水平的下降有关，维生素 B_{12} 摄入或吸收不足的患者应每年监测 1 次维生素 B_{12} 水平，若缺乏应适当补充[9]。

四、总结与展望

二甲双胍临床应用已近 70 年，疗效与安全性得到充分验证，其分子机制仍在不断完善。目前认为二甲双胍主要通过 2 种机制激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路发挥代谢调控作用：高浓度时抑制线粒体呼吸链复合体Ⅰ，降低三磷酸腺苷与单磷酸腺苷比值(ATP/AMP)而激活 AMPK；低浓度时通过早老素增强子 2 靶向溶酶体 AMPK 通路，以非经典方式激活 AMPK[52]。

除降糖作用外，二甲双胍还在免疫调节、表观遗传、肠道微生物等方面具有潜在获益，如：上调生长分化因子 15，诱导肠道中 N-乳酰苯丙氨酸合成，从而抑制食欲，降低体重[53,54]；修复子宫内膜细胞外基质及激素信号通路，改善 PCOS 内膜病变[55]；逆转 DNMT3A 突变驱动的克隆性造血，降低血液肿瘤风险[56]；在感染早期抑制严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型复制，预防长新冠[57]。

二甲双胍在抗衰老领域的作用也受到关注。研究表明，二甲双胍可延缓灵长类动物衰老进程[58]；在女性 T2DM 患者中，接受二甲双胍单药治疗者活过 90 岁的概率显著优于磺脲类药物治疗者[59]；在 39 种降糖药物中，二甲双胍预防 T2DM 相关阿尔茨海默病的神经保护潜力排在首位[60]。二甲双胍不仅降低痴呆、脑血管疾病及肌少症风险，还可改善膝骨关节炎疼痛和关节功能[61~64]。

随着对二甲双胍的深入研究，其临床价值正在从单纯降糖向多维度健康管理延伸。胰岛素抵抗作为 CKM 综合征发生发展的核心机制，贯穿疾病全程；二甲双胍激活 AMPK 通路，改善胰岛素抵抗核心靶点，在调控血糖、血脂、血压的同时提供多重器官保护，降低 T2DM 患者心脑肾并发症风险，从而成

为 CKM 综合征全周期管理的重要药物。非内分泌科医生面对的糖尿病群体常常病情更复杂,叠加多重用药,降糖管理难度更高。通过强化多学科协作机制,构建以患者为中心、贯穿疾病全程的规范化管理体系,推动二甲双胍的临床应用与循证证据深度融合,使其在 CKM 综合征的防控中发挥更大作用。

参 考 文 献

1 王伟好,潘琦,吴静,等. 中国糖尿病流行现状及其防控策略[J]. 中华糖尿病杂志,2026,18(2):89-96.

2 Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol,2022,18(9):525-539.

3 陈锦文,郭立新. 住院患者糖尿病构成比及糖尿病血糖控制情况对平均住院时间的影响[J]. 中华糖尿病杂志,2022,14(12):1417-1422.

4 《医院内虚拟病区智慧化血糖综合管理专家共识》制订专家组,医院内虚拟病区智慧化血糖综合管理专家共识(2025 版)[J]. 中华糖尿病杂志,2025,17(3):299-310.

5 付炎,王于方,吴一兵,等,史清文. 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[J]. 中草药,2017,48(22):4591-4600.

6 肖建中,二甲双胍的作用机制新进展[J]. 中华糖尿病杂志,2024,16(7):735-739.

7 中华医学会糖尿病学分会,中国糖尿病防治指南(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志,2025,17(1):116-139.

8 Han Wu,Xiao LING Cai,et al . The antidiabetic medication treatment patterns in Chinese patients with type 2 diabetes-real-world evidence from ICaReMe China registry study. Diabetes . 2025,74 (Supplement_1): 848.

9 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组,二甲双胍临床应用专家共识(2023 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志,2023,43(4):345-356.

10 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) [J]. Lancet,1998,352(9131): 854-865.

11 卫生部疾病控制司,中华医学会糖尿病学分会,中国糖尿病防治指南. 2003

12 中华医学会糖尿病学分会,中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版). 中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398.

13 Nissen SE,Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes[J]. N Engl J Med. 2007,356(24):2457-2471.

14 Guidance for Industry Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes.

15 Zinman B,Wanner C,Lachin JM,et al. Empagliflozin cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2015,373(22):2117-2128.

16 Neal B,Perkovic V,Mahaffey KW,et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2017,377(7):644-657.

17 Wiviott SD,Raz I,Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Reply[J]. N Engl J Med. 2019,380(19):1881-1882.

18 Cannon CP,Pratley R,Dagogo-Jack S,et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med. 2020,383(15):1425-1435.

19 Pfeffer MA,Claggett B,Diaz R,et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med. 2015,373(23):2247-57.

20 Marso SP,Daniels GH,Brown-Frandsen K,et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med. 2016,375(4):311-22.

21 Marso SP,Bain SC,Consoli A,et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med. 2016,375(19):1834-1844.

22 Holman RR,Bethel MA,Mentz RJ,et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med. 2017,377(13):1228-1239.

23 Gerstein HC,Colhoun HM,Dagenais GR,et al. Design and baseline characteristics of participants in the researching cardiovascular events with a weekly incretin in diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide[J]. Diabetes Obes Metab. 2018,20(1):42-49.

24 Hernandez AF,Green JB,Janmohamed S,et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind,randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet. 2018,392(10157):1519-1529.

25 Husain M,Birkenfeld AL,Donsmark M,et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med. 2019,381(9):841-851.

26 McGuire DK,Busui RP,Deanfield J,et al. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL,a randomized trial[J]. Diabetes Obes Metab. 2023,25(7):1932-1941.

27 Nicholls SJ,Bhatt DL,Buse JB,et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics[J]. Am Heart J. 2024,267:1-11.

28 Ndumele CE,Rangaswami J,Chow SL,et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: A presidential advisory from the American heart association[J]. Circulation,2023,148(20):1606-1635.

29 江苏省医学会糖尿病学分会基层学组,江苏省基层卫生协会内分泌专业委员会,江苏省老年医学学会老年内分泌专业委员会,等. 基层 2 型糖尿病患者钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂使用专家建议[J]. 中国临床研究,2024,37(7):985-992.

30 Mancini GBJ,O'Meara E,Zieroth S,et al. 2022 canadian cardiovascular society guideline for use of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for cardiorenal risk reduction in adults[J]. Can J Cardiol. 2022,38(8):1153-1167.

31 饶翀,崔丽梅,肖新华,二甲双胍胃肠道不良反应及其新型缓释制剂的临床应用. 中华糖尿病杂志,2024,16(7):827-831.

32 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2020 年版[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.

33 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知:2020 年版·化学药和生物制品卷[M]. 北京:中国医药科技出版社. 2020.

34 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药物学[M]. 第 18 版. 北京:人民卫生出版社. 2018.

35 Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin[J]. Clin Pharmacokinet, 2011, 50(2): 81-98.

36 国家药品监督管理局药品审评中心. 2 型糖尿病口服药物复方制剂研发指导原则(征求意见稿).

37 张小娟,姜骁桐,郑见立,等. 基层医疗机构高血压与糖尿病治疗基本药物配备与可获得情况分析[J]. 中国卫生政策研究, 2020, 13(7): 58-65.

38 基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室,中华医学会糖尿病学分会. 国家基层糖尿病防治管理指南(2025)[J]. 中华内科杂志, 2025, 64(12): 1169-1186.

39 Ceriello A, Colagiuri S. IDF global clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes - 2025[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2025, 222(Suppl 1): 112152.

40 American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2026[J]. Diabetes Care, 2026, 49(Supplement_1): S183-S215.

41 American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes . Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: standards of care in diabetes-2026[J]. Diabetes Care, 2026, 49(Supplement_1): S50-S60.

42 National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline[NG28]. 2026. https://www.nice.org.uk/guidance/ng28.

43 国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会糖尿病专业委员会,中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(2): 147-189.

44 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会,妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(1): 3-12.

45 Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow - up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age[J]. Diabetes Care, 2011, 34(10): 2279-2284.

46 Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow - up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7 - 9 years of age[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2018, 6(1): e000456.

47 Brinkmann MLS, Krasilnikoff NJ, Chaaban MA, et al. Metformin safety during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of maternal, neonatal and long-term outcomes[J]. Diabet Med. 2026, 43(2): e70173.

48 Wu W, Zhang JW, Li Y, et al. Population based prevalence of self reported pediatric diabetes and screening for undiagnosed type 2 diabetes in Chinese children in years2017 2019, a cross sectional study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2024, 52: 101206.

49 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中国医师协会青春期健康与医学专业委员会,儿童 2 型糖尿病诊治指南(2025)[J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(2): 131-137.

50 Livadas S, Anagnostis P, Bosdou JK, et al. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus: A state-of-the-art review[J]. World J Diabetes. 2022, 13(1): 5-26.

51 中华医学会内分泌学分会,二甲双胍在多囊卵巢综合征中的临床应用专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2025, 41(12): 979-991.

52 Ma T, Tian X, Zhang B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2[J]. Nature. 2022, 603(7899): 159-165.

53 Coll AP, Chen M, Taskar P, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance[J]. Nature. 2020, 578(7795): 444-448.

54 Xiao S, Li VL, Lyu X, et al. Lac-Phe mediates the effects of metformin on food intake and body weight. Nat Metab. 2024, 6(4): 659-669.

55 Eriksson G, Li C, Sparovec TG, et al. Single-cell profiling of the human endometrium in polycystic ovary syndrome[J]. Nat Med. 2025, 31(6): 1925-1938.

56 Hosseini M, Voisin V, Chegini A, et al. Metformin reduces the competitive advantage of Dnmt3aR878H HSPCs[J]. Nature. 2025, 642(8067): 421-430.

57 Bramante CT, Boulware DR. Preventing Long COVID With Metformin[J]. Clin Infect Dis. Published online January 29, 2026.

58 Yang Y, Lu X, Liu N, et al. Metformin decelerates aging clock in male monkeys[J]. Cell. 2024, 187(22): 6358-6378. e29.

59 Shadyab AH, Espeland MA, Odegaard AO, et al. Comparative effectiveness of metformin versus sulfonylureas on exceptional longevity in women with type 2 diabetes: target trial emulation[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2025, 80(7): glaf095.

60 Georgiou A, Zanos P, Onisiforou A. Metformin provides superior neuroprotective potential compared to semaglutide in preventing diabetes-associated Alzheimer´s disease via dual actions[J]. Commun Med (Lond). Published online February, 27, 2026.

61 Sun M, Chen WM, Wu SY, et al. Metformin in elderly type 2 diabetes mellitus: dose-dependent dementia risk reduction[J]. Brain, 2024, 147(4): 1474-1482.

62 Sun M, Lu Z, Chen WM, et al. Metformin monotherapy versus predominantly older non-metformin antidiabetic medications for cerebrovascular risk in early type 2 diabetes management[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(9): 3914-3925.

63 Hu Y, Lu S, Xue C, et al. Exploring the protective effect of metformin against sarcopenia: insights from cohort studies and genetics[J]. J Transl Med. 2025, 23(1): 356.

64 Halabitska I, Petakh P, Kamyshnyi O. Metformin as a disease-modifying therapy in osteoarthritis: bridging metabolism and joint health[J]. Front Pharmacol. 2025, 16: 1567544.

(2026-04-27 收稿)