



庆祝二甲双胍临床研究和应用 50 周年

糖尿病治疗的基石

二甲双胍金标准

编者

Clifford J Bailey, Ian W Campbell
Juliana CN Chan, Jaime A Davidson
Harry CS Howlett, Patrick Ritz

主 译 余学锋

副主译 张木勋

主 审 潘长玉

上海科学技术出版社

Shanghai Scientific & Technical Publishers

图书在版编目 (C I P) 数据

二甲双胍金标准 / (英) 贝利 (Bailey, C.J.) 等著;
余学锋译. —上海: 上海科学技术出版社, 2009. 4
ISBN 978-7-5323-9449-4

I. 二… II. ①贝…②余… III. 代谢病—药物—标准
IV. R977-65

中国版本图书馆CIP数据核字 (2008) 第086440号

2007 Copyright© Merck Santé
All rights reserved

上海世纪出版股份有限公司
上海科学技术出版社 出版、发行

(上海钦州南路71号 邮政编码200235)

新华书店上海发行所经销

上海精英彩色印务有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 19.5

字数 360千字

2009年4月第1版 2009年4月第1次印刷

ISBN 978-7-5323-9449-4/R·2550

定价: 68.00元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

致 谢

本书的出版是为了纪念 Jean Sterne 和 Jan Aron 50 年前在二甲双胍研究领域所做的开创性工作，他们的工作为当今二甲双胍的临床应用奠定了基础。本书的完成得到了 Merck Sanfé 教育基金的鼎力支持。迄今为止，在对二甲双胍 50 余年的研究中，先后有 5 600 余篇相关的文章发表。本书对这些文献进行了回顾和总结，同时也对参与这些研究工作的 13 000 多位研究者所付出的辛勤劳动，对于他们在研究中为后人积累的宝贵经验深表感谢，并向这些研究者致以崇高的敬意。Merck Sanfé 对能赞助本书的完成深感荣幸，将继续在世界范围内推动糖尿病的研究和教育，以体现我们对糖尿病患者的关爱。

余学锋 译

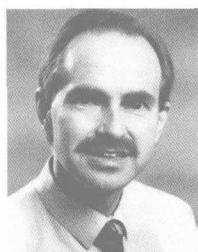
2008 年 4 月

内容提要

二甲双胍在 2 型糖尿病的治疗中占有举足轻重的地位，本书的原版由国际糖尿病领域的众多专家共同编撰而成，是目前关于二甲双胍的最权威的著作之一。

书中共 7 个部分，28 个章节，从二甲双胍的历史传承、药物疗效、心血管益处、安全性、适应证以及健康经济效益等方面进行了全面细致的阐述。编者在编撰此书的过程中参考了 5 000 余篇相关文献，并对二甲双胍从基础到临床多个层面的重要研究进行了总结。本书内容全面，科学性强，相信能为内分泌、心血管疾病相关领域的临床医师及科研工作者提供切实有效的参考。

编者



Professor Clifford J Bailey PhD FRCP FRCPath, Head of Diabetes Research, School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, UK



Professor Ian W Campbell MD, FRCP, Consultant Physician, Victoria Hospital, Kirkcaldy, Honorary Professor, Department of Biological and Medical Sciences, University of St Andrews, St Andrews, UK



Professor Juliana C N Chan MD FRCP FHKAM FHKCP, Professor, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong



Professor Jaime A Davidson MD FACP FACE, Clinical Associate Professor of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, USA



Dr Harry C S Howlett PhD MRPharmS FRCP, Senior International Medical Adviser, TA Endocrinology, Merck Serono, Middlesex, UK



Professor Patrick Ritz MD PhD, Professor of Nutrition, Medical School of Angers, Department of Metabolic Disorders and Internal Medicine, University Hospital Angers, Angers, France

审译者

译审委员会（按姓氏笔画排序）

于德民 天津医科大学代谢病医院
宁 光 上海交通大学医学院附属瑞金医院
田浩明 四川大学华西医院
冯 凭 天津医科大学总医院
朱大龙 南京大学医学院附属鼓楼医院
刘 超 江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）
刘志民 第二军医大学附属长征医院
纪立农 北京大学人民医院
杨华章 广东省人民医院
李 红 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
李 强 哈尔滨医科大学附属第二医院
李光伟 中日友好医院
李春霖 中国人民解放军总医院
李秀钧 四川大学华西医院
肖新华 北京协和医院
余学锋 华中科技大学同济医学院附属同济医院
邹大进 第二军医大学附属长海医院
张木勋 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈璐璐 华中科技大学同济医学院附属协和医院
周智广 中南大学湘雅二医院
单忠艳 中国医科大学附属第一医院
胡仁明 复旦大学附属华山医院
施秉银 西安交通大学医学院第一附属医院
洪天配 北京大学第三医院
贾伟平 上海交通大学附属第六人民医院
郭晓蕙 北京大学第一医院
姬秋和 西京医院（第四军医大学第一附属医院）
彭永德 上海交通大学附属第一人民医院
曾正陪 北京协和医院
潘长玉 中国人民解放军总医院

译者（按姓氏笔画排序）

付小玲 帅红霞 叶 丛 刘永健 杨 雁 余学峰 余毅恺 张 丹 张晓洁 欧阳金枝
林 梅 周新荣 胡 霞 胡蜀红 贺冶冰 桂书彦 袁 刚 韩 颖 谢君辉 喻 晶
（以上人员来自华中科技大学同济医学院附属同济医院）

序

在以往的 2 型糖尿病治疗中大都只是单纯地控制血糖，但现在有越来越多的研究指出糖尿病患者致残、致死的最主要原因是并发症。因而目前的治疗目标应从单纯的血糖控制转换到防治并发症，尤其是心血管并发症的预防。而无论对于血糖控制还是心血管并发症的预防，二甲双胍都是其中最为重要的一种口服降糖药物。

二甲双胍诞生至今已有 50 年。在过去的半个世纪中，糖尿病的治疗经历了很多的曲折和进展，二甲双胍则以其临床疗效和卓越的安全性能屹立其中并处于糖尿病治疗的第一线。在不断更新的糖尿病治疗指南中其地位也在不断提高。

本书由英国伯明翰 Aston 大学 Clifford J Bailey 教授等主编，有 13 000 多位作者参与，参考了 5 000 多篇文献，共有 27 个章节，记述了二甲双胍的发展史，涵盖了二甲双胍从基础到临床的各个研究层面，尤其侧重于临床应用方面的研究。

本书的完成得到 Merck Serono 教育基金的支持，其中国合作伙伴中美上海施贵宝制药有限公司获得将英文原版译成中文的授权，并由上海科学技术出版社出版发行中文版。

今年 3 月 8 日在北京召集的审稿会议认可本书翻译版本的质量，并推荐其作为我国内分泌专业医师的参阅读物。

期盼从事糖尿病防治的同业们能从本书获益，能对二甲双胍这一老药有新的认识，并在其临床应用中使患者也因此而获益。

中国人民解放军总医院教授 潘长玉
2008 后 9 月 5 日

前言

2007 年，二甲双胍与生活方式干预一起被写进了 2 型糖尿病治疗的国际指南，此举充分肯定了法国巴黎 Laennec 医院内科医师 Jean Sterne 教授 50 年前在二甲双胍研究领域所做的工作。正如法国的葡萄酒一样，二甲双胍在糖尿病治疗中作用的声誉也是愈久弥珍。在 20 世纪六七十年代，乃至 20 世纪 80 年代都甚少有人会想到，应用了 50 年的二甲双胍至今仍会在临床上受到钟爱，尽管现在已有其他各种成熟的和新的治疗方法。

本书记述了二甲双胍的发展史，这包括该药是如何从法国丁香（亦称山羊豆，*galega officinalis*）的植物提取物发展到今日在世界范围内广泛应用的药物、二甲双胍的药动学和药效学，以及它在糖尿病及其相关疾病中疗效的评估。该药历经磨难，经历了开发、上市、撤市、再发现、再上市的曲折过程。在过去的 50 年中，某些特定时刻所发生的特定事件赋予该药以顽强的生命力。

从历史上看，二甲双胍的早期研发源于法国医师们的努力，而对双胍类作用的研究则主要是由德国、美国等国的同行们完成的。由于苯乙双胍存在严重的不良反应，苏格兰（尤其是爱丁堡）的同行们自 20 世纪六七十年代起，将研究的重点放在了二甲双胍上。他们主要研究在不同的情况下，二甲双胍单用或与磺脲类药物合用的临床疗效和耐受性。由于双胍类药物会造成乳酸性酸中毒，所以直到 20 世纪 90 年代，该药才在临床上逐渐得到认可，从而“死而复生”，再次受到临床的重视。

回顾二甲双胍的整个研究历程，有许多具有里程碑意义的重要事件，这包括在美国进行的关于该药独特作用机制的研究，以及美国食品药品监督管理局（FDA）对其相对安全性的认可。其后，英国糖尿病前瞻性研究（UKPDS）确定了二甲双胍在改善代谢及心血管等方面的作用。1998 年，欧洲糖尿病研究学会（EASD）的年会上报道，在糖尿病诊断之初就使用二甲双胍达 10 年以上的患者中，不仅危及生命的并发症的发生率下降，而且各种原因所致的早死危险性也下降。UKPDS 对二甲双胍的研究结论使人们确信，需要将“循证医学”方法取得的成果应用于 2 型糖尿病患者的临床管理。

目前，二甲双胍在糖尿病治疗中地位的确立引发了该药在糖尿病治疗领域 3 个方面的重要变化。首先，二甲双胍在糖尿病新药的研发中被视为一种基准药，用于与其他新药的比较，或作为判别新药疗效的参照药。其次，二甲双胍的基本作用使医药公司开发出一系列衍生产品，如缓释剂或含其他药物的复方制剂，从而更方便患者使用。

最后，目前有许多研究刚刚起步或正在进行之中，以评价二甲双胍对各种情况所致胰岛素抵抗的疗效，这包括多囊卵巢综合征所致不孕、非酒精性脂肪肝病，以及因 HIV 感染进行抗逆转录病毒治疗所致的代谢综合征的患者。

展望未来，二甲双胍定能在预防糖尿病中起到重要的作用。有关的研究预计，在 2025 年糖尿病患者可达到 3.8 亿。所有经过循证医学证实的、行之有效的措施，必将对人类在对抗糖尿病这场大灾难中获胜起到积极的作用。二甲双胍在此尤其值得关注，因为它既能延缓糖尿病的发生，也可以改善代谢综合征的临床表现。

此书的撰写参考了 5 000 余篇文献，这些文献涵盖了二甲双胍从基础到临床的各个层面的研究，也包括二甲双胍临床应用方面的研究。我们希望，此书能简明扼要地概括这诸方面的内容。非常感谢本书封面所列的编者们在本书的完成所花费的时间和精力，也非常感谢那些德高望重的同事和朋友们抽出宝贵的时间为本书的前 7 个部分作序。在此，尤其要感谢 Donald Chisholm、Ralph DeFronzo、Juan Gagliardino、Rury Holman、Nigishi Hotta、Pierre Lefebvre 和潘长玉等专家。我们也向 Merck Serono 致以崇高的敬意，感谢其提供教育基金促成本书的完成。在编辑委员会的指导下，Mike Gwilt 医师为本书精心拟定了 27 个专题。最后，要衷心感谢在第 8 部分所列举的 13 000 多位作者，是他们的共同努力促成了今日我们对该药的认识。大家在阅读此书时可以发现，在本书的许多引文中均使用二甲双胍这个名称，而不是药物的商品名，这是为了提醒我们，在 2007 年的今日，二甲双胍并不为某个个人所拥有，而是得到了全世界致力于 2 型糖尿病研究和临床工作的人员的广泛支持和认可。

我们希望您能喜欢本书，并能从中得到裨益。也希望本书能在二甲双胍的研究中起到承上启下、继往开来的作用。



Gérard Slama教授，医学博士
法国巴黎Hotel-Dieu医院



Ian W Campbell教授，医学博士，皇家
内科医师学会会员
英国Kirkcaldy 维多利亚医院

2007年9月

余学锋 译
2008年4月

目 录

第一部分 历史和传承.....	1
1. 山羊豆素和降糖植物	3
2. 二甲双胍的发现	11
3. 二甲双胍引入临床：法国人的创新	19
4. 二甲双胍的化学特性	25
5. 二甲双胍的药物开发	31
第二部分 药物疗效.....	39
6. 二甲双胍的临床应用：来自苏格兰的研究	41
7. 二甲双胍联合用药	47
8. 二甲双胍与儿童和青少年 2 型糖尿病	61
9. 二甲双胍抗高血糖的剂量效应	71
10. 二甲双胍降糖的作用机制	79
11. 二甲双胍和体重	93
12. 二甲双胍对血脂谱的影响	105
第三部分 心血管益处.....	119
13. 二甲双胍与心血管保护：来自 UKPDS 的经验	121
14. 二甲双胍对高危人群的生存益处	129
15. 二甲双胍的血管保护机制	141
第四部分 健康结果.....	159
16. 二甲双胍所带来的卫生经济益处	161
17. 二甲双胍对生活质量的影响	171

第五部分 二甲双胍的安全性..... 177

18. 二甲双胍的耐受性 179

19. 提高二甲双胍胃肠道耐受性的措施 187

20. 乳酸性酸中毒的危险性 193

21. 不适宜用二甲双胍治疗的人群 201

第六部分 各种糖尿病指南..... 207

22. 二甲双胍在糖尿病治疗指南中的地位 209

第七部分 未来的适应证..... 219

23. 二甲双胍在糖尿病预防中的潜在作用 221

24. 二甲双胍在治疗多囊卵巢综合征及不孕症患者中的作用 231

25. 二甲双胍治疗胰岛素抵抗状态的潜在作用 241

26. 二甲双胍治疗肿瘤性疾病的可能性 253

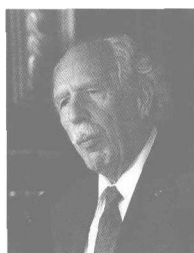
27. 展望二甲双胍在保健中的治疗作用 261

第八部分 二甲双胍研究 50 年来所作贡献荣誉榜 265

索引..... 290

第一部分 历史和传承

P Lefèbvre



Professor Pierre Lefèbvre MD PhD FRCP MAE, Immediate Past-President, International Diabetes Federation, Chairman of the Board, World Diabetes Foundation, Division of Diabetes, Department of Medicine, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

我们能够治疗但却无法治愈糖尿病。2 型糖尿病患者占糖尿病患者中的绝大多数，迄今在世界范围内有 2.5 亿 2 型糖尿病患者，预计于 2025 年可达到 3.8 亿。现今，权威组织推荐生活方式联合二甲双胍作为初治 2 型糖尿病患者的起始治疗方案。

本书前五章将从山羊豆（也称法国丁香）的有毒种子中提取生物碱山羊豆素开始，描述二甲双胍的独特历史。山羊豆素可以导致动物发生低血糖，但对人类则作用有限。相关化合物癸烷双胍 A 和 B 的降糖效果更强但毒性太大，故对其研究因包括二甲双胍在内的双胍类的出现而终止。令人惊讶的是，二甲双胍在 1922 年就已合成，但直到 35 年以后才在法国由 Sterne 和 Duval 首次在临床上作为口服抗糖尿病药物来研究。其他双胍类（包括苯乙双胍和丁双胍）药物作为抗糖尿病药在临床上的应用只取得了短暂的成功，这是因为它们可能会导致乳酸性酸中毒而在绝大多数国家被停用。

第 3 章描述了二甲双胍“格华止”（格华止的原义是“噬糖者”）在法国所经历的发展历程。法国及随后许多其他欧洲国家认识到二甲双胍独特的降糖潜力，特别是其对新发的肥胖非酮症患者的疗效。在 20 世纪 60 年代，人们逐渐发现成功运用二甲双胍的关键是遵循“起始低量，缓慢加量”的原则。在 20 世纪 70 年代早期，二甲双胍的唯一禁忌证就是肾脏损害。

“旧欧洲”在 50 年前就发现了二甲双胍，但在美国，它的优点却又花了 38

年才被认识到。现在，对新的口服降糖药的评价是确认其疗效“不亚于二甲双胍”，并且许多的新药都提倡与二甲双胍合用。我们所有的人都能从二甲双胍的故事中得到启发。

余毅恺 译，纪立农 审

1. 山羊豆素和降糖植物

H C S Howlett 和 C J Bailey

现代药典包含了许多来自民间的药物，从这些民间药物中发现了能治疗一系列疾病的重要方法。早期运用山羊豆草药提取物的实验研究表明，山羊豆素具有降低血糖的特点。这项早期的研究工作导致了二甲双胍的发现，并为今日 2 型糖尿病的治疗奠定了基础。

糖尿病的生药学

早在公元前 1500 年，人们就已经认识到糖尿病的基本临床特征。当时印度学者描述了一种疾病，其特征为烦渴、多尿和体重下降，尿液的甜味能吸引苍蝇和蚂蚁^[1]。德国莱比锡大学图书馆所珍藏的《埃伯斯医药籍》(Ebers Papyrus) 显示，此病早在古埃及时代就为人们所认识，并向患者推荐含有水果、谷物和蜂蜜的饮食。从那时起，生药学（研究自然物的药用特性的学科）就在糖尿病治疗中扮演了重要角色。

据估计，全球范围内不同地区具有不同文化背景的各种族人群曾经采用过大约 400 多种草药或植物源性物质来治疗 2 型糖尿病^[2]。这些药物，通常来源于古老的民间药物，包括大蒜、洋葱、人参、苦瓜、胡芦巴、武靴藤、紫檀木心和其他含有黄酮类的植物、表儿酚酸、越桔、芦荟和冬青^[3]。降糖效果更强的山羊豆素将在下文详细讨论。一直以来，人们对用这种方式来寻找药物的兴趣从未消退，对 Medline 数据库搜索可以发现，最近 15 年已分别对来自北美部落^[4]、印度^[5]、中美地区^[6, 7]、欧洲^[8]、北美^[9]等地的多种植物源性降糖药物进行了评价。

人们发现许多来源于植物的制剂具有降糖作用，它们的潜在益处包括影响摄入食物的吸收、葡萄糖的转运、胰岛素的释放和清除，以及模拟胰岛素作用、减少糖异生、保护 β 细胞^[3] 等。但是，最近一项对植物源性降糖物质所作的系统综述发现，虽然某几种物质的降糖作用还值得进一步探究，但对于多数此类物质，

¹ 二甲双胍金标准 编者: Bailey, Campbell, Chan, Davidson, Howlett 和 Ritz.
2007 Copyright © Merck Santé. All Rights Reserved.

几乎没有证据显示它们在控制血糖方面有作用，而这方面的评价是相当重要的。从动、植物中提取的纯天然成分已在医学的某几个治疗领域得到了广泛的应用。此外，天然化合物还常常可以作为一种研究工具，用以促进人们对机体某些关键生理功能的了解。

从草本植物山羊豆中提取的山羊豆素就是从药用植物中发现降糖药的一个很好的例子。下面将要描述的有关山羊豆素的实验和临床研究将为后来二甲双胍的发现奠定药理学和化学基础，而二甲双胍是目前饮食加运动治疗控制不理想的 2 型糖尿病的基础用药。

山羊豆：从植物园到临床

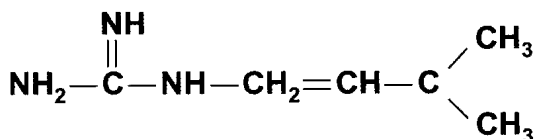
山羊豆概述

山羊豆（*galega officinalis*，图 1.1）是一种夏季开花的多年生木本植物，发源于南欧和西亚，如今已遍布世界各地。它有许多不同的名称，如山羊芸香、西班牙三叶草、紫蕙槐、意大利艾鼬、法国紫丁香和教授杂草。在某些情况下，山羊豆是被有意引进的。如在某些国家，山羊豆被作为一种园林植物来栽培并具有广



图 1.1 山羊豆又名山羊芸香、西班牙三叶草、紫蕙槐、意大利艾鼬、法国紫丁香和教授草

山羊豆素



二甲双胍

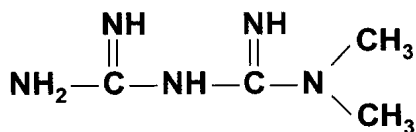


图 1.2 山羊豆素和二甲双胍的化学结构比较

泛的药用价值，从中世纪起就被用于治疗糖尿病所致的多尿，并在鼠疫中用来发汗（*officinalis* 的含义是“作为草料来出售”）。

不仅如此，在 19 世纪山羊豆是准备用作饲料而被引入美国的。据观察，牲畜食用山羊豆后产乳量会提高，山羊豆素的命名也来自于希腊语奶（*gala*）和山羊（*aigos*），对山羊豆此种效应的研究一直延续至今。但是，由于这种植物毒性太强，故并不能作为饲料而广泛应用。山羊豆有引起哮喘、肺水肿、胸腔积液、低血压、麻痹甚至死亡的潜在毒性，这对放牧的牲畜来说是一种威胁。在美国的许多州，山羊豆被当作为一种毒草而被铲除，而且为此花费了大量的人力和物力。

山羊豆的临床前研究

早在 20 世纪前半叶，就已经发现山羊豆有可能被用于治疗糖尿病。山羊豆所富含的胍类及其相关分子是其能发挥生物作用的基础，但胍类的毒性妨碍了其临床应用。Geoges Tanret 在第一次世界大战爆发前所进行的实验发现了一种低毒性的胍类生物碱，即山羊豆素。它的精确结构为异戊烯胍（图 1.2），这项工作是 1923 年由英国爱丁堡的一个研究小组完成的。Hadden 在一篇综述中总结了爱丁堡大学这些研究者的贡献。笔者从《植物界》这本书中复制的几帧样页见图 1.3，该书出版于 18 世纪后半叶，共计 256 卷，现藏于爱丁堡皇家内科医师学院图书馆。

战后，Tanret 又重新开始了对山羊豆素的研究。于 1927 年，他发表了在兔和狗中所进行的关于山羊豆素的临床前研究。实际上，此项研究的多方面已类似于现代毒理学研究。在此研究中，他不断增加山羊豆素的剂量，直至出现类似低血糖的症状。这种药物的量效反应关系曲线是陡直的。在兔中，皮下注射平均 150 mg/kg

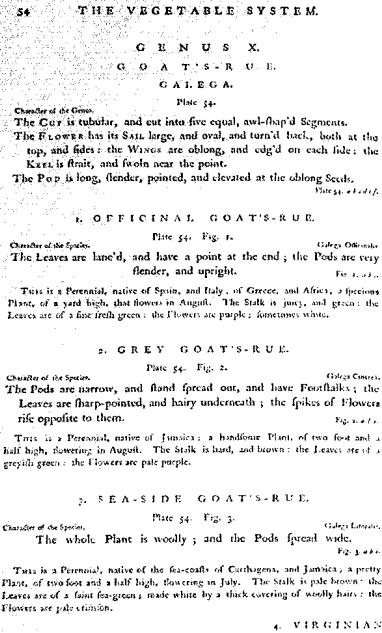
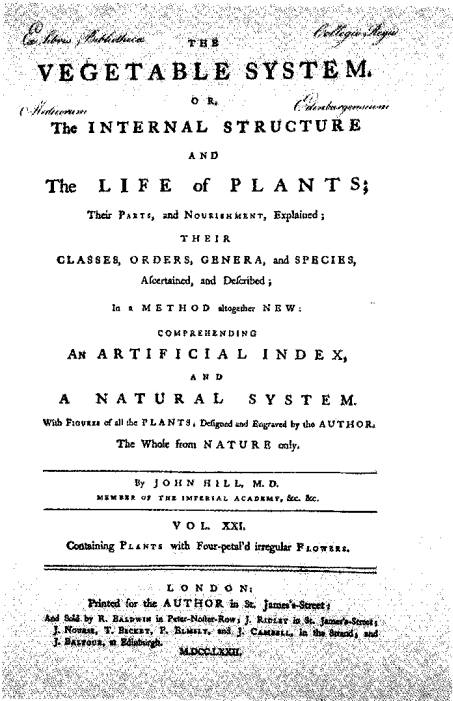


图 1.3 出版于 18 世纪后半叶的《植物界》一书有关山羊豆的记载的复制样页 [17, 18]

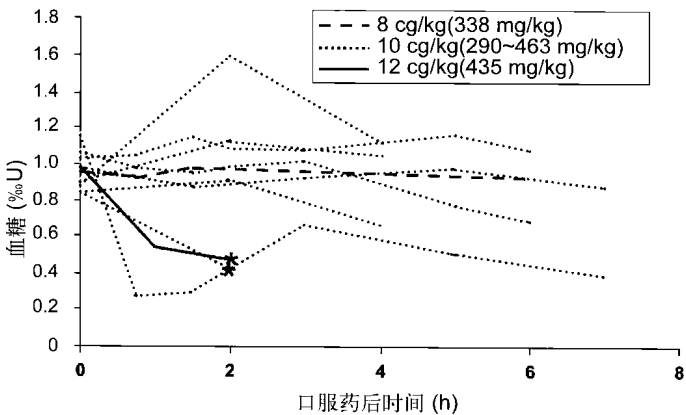


图 1.4 在血糖正常兔中口服硫酸山羊豆素对血糖的影响

* 表示死于低血糖的动物；血糖按原文中的方法表示，1%U 葡萄糖=5.6 mmol/L；实验过程中所给的硫酸山羊豆素的剂量不变，按 cg/kg 来计算；因为动物体重已知，故可按 mg/kg 计算出相应的剂量；本图根据 Simmonet 和 Tanret^[19] 的资料绘制，血糖值已从原文所用的单位 (g/L) 进行了换算

山羊豆素对血糖几乎没有影响。300 mg/kg 剂量可在某些动物中引发一过性轻度低血糖。当剂量继续增大到 ≥ 380 mg/kg，注射数小时后低血糖危象的发生频率和死亡率明显增加。给予比上述剂量更大的药物口服时，也可引起类似的表现 (图 1.4)。