

Metformin and Lactic Acidosis in Diabetic Patients

Zhilu Li^a Saijia Li^a Honghai Li^a Yuxuan Wang^b Xiaomin Zhuang^c Bingxin Xu^a Yingjing Du^a
Daifeng Zhou^{d*}

Hainan Medical University a.The First Clinical College; b. College of Public Health; c. College of Management; d. College of Basic Medicine and Life Sciences, Haikou, Hainan, 570100, China

Abstract

Metformin is the basic drug used in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Its effectiveness is fully demonstrated in the clinical management of T2DM. However, during the treatment of T2DM with metformin, there is still a certain probability of associated lactic acidosis, and the case fatality rate is relatively high. Therefore, is the use of metformin a drug treatment a direct risk factor for diabetic lactic acidosis? In this paper, the glucose-lowering mechanism of metformin and related studies on lactic acidosis were reviewed to further explore the relationship between metformin and lactic acidosis in diabetic patients, so as to provide help and reference for the clinical treatment of metformin in T2DM.

Keywords

metformin; T2DM. Associated lactic acidosis

二甲双胍与糖尿病患者乳酸酸中毒

李志路^a 李赛嘉^a 李洪海^a 王宇萱^b 庄小敏^c 许冰心^a 杜莹婧^a 周代锋^{d*}

海南医学院 a. 第一临床学院; b. 公共卫生学院; c. 管理学院; d. 基础医学与生命科学学院, 中国·海南 海口 570100

摘要

二甲双胍是临床上治疗糖尿病的基础药物, 常用于治疗 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM), 其效果在 T2DM 的临床治疗中得到充分验证。但在使用二甲双胍药物治疗 T2DM 过程中仍有一定机率出现相关性乳酸酸中毒的情况, 且病死率较高, 那么使用二甲双胍药物治疗是否是糖尿病患者乳酸酸中毒的直接危险因素? 论文针对二甲双胍的降糖机制、与乳酸酸中毒的相关研究进行梳理, 以进一步探究二甲双胍与糖尿病患者乳酸酸中毒的关系, 为二甲双胍药物在 T2DM 的临床治疗当中提供帮助与参考依据。

关键词

二甲双胍; T2DM; 相关性乳酸酸中毒

1 引言

二甲双胍是一种广泛使用的口服降糖药物, 具有降糖效果好、安全性高、耐受性强等优点, 被诸如中华糖尿病学会 (CDS)、日本糖尿病协会 (JDA) 等多个学术组织列为 II 型糖尿病 (T2DM) 治疗的一线药物。同时, 多个学术组织指出, 如在患者无肝肾功能异常和用药量适宜的情况下, 二甲双胍

将始终作为糖尿病患者治疗方案的首选药物^[1-3]。但有研究显示, 服用二甲双胍可能成为诱发乳酸酸中毒的原因之一, 致死率达 50%^[4]。

相关性乳酸酸中毒 (Lactate Acidosis, LA) 是双胍类药物临床试验常伴随的严重不良反应之一, 近年研究显示治疗剂量的二甲双胍导致的相关性乳酸酸中毒 (Metformin Lactate Acidosis, MALA) 的案例很罕见, 但如果使用剂量过高, 且未考虑患者机体功能异常的情况下也可能导致血浆乳酸堆积, 甚至引发相关性乳酸酸中毒 (LA)^[5]。论文将重点针对二甲双胍相关性乳酸酸中毒 (MALA) 的发生机制及其相关因素进行系统性的综述, 以进一步梳理二甲双胍的临床使用与糖尿病患者乳酸酸中毒的关系。

【基金项目】大学生创新创业省级训练项目 (项目编号: s201911810055)。

【第一作者】李志路, 男, 本科学历, 通讯邮箱: 2317368645@qq.com。

【通讯作者】周代锋, 男, 教授, 从事疾病发生的分子遗传机制研究。

2 二甲双胍降糖作用机理

二甲双胍药物在临床使用中常与磺胺脒类药物合用,可以有效降低血糖,且糖尿病患者口服治疗效果显著,降糖作用确切^[6]。其降糖作用主要包括下述三个方面。

2.1 抑制葡萄糖的吸收,促进葡萄糖的利用

人体血糖含量的多少主要取决于组织或器官吸收和利用葡萄糖的程度。葡萄糖的吸收主要通过肠道。肠壁等组织吸收葡萄糖主要通过主动运输,利用载体及ATP摄取葡萄糖^[7]。最近的几项研究显示,来源于肠道微生物的内毒素可加重对肠道屏障功能的破坏进而增加葡萄糖的摄取,从而导致II型糖尿病的发生。有相关研究表明二甲双胍能影响小鼠微生物区系,使老鼠的肠道中可产生内毒素的黏蛋白降解性G(-)厌氧菌 *Akkermansia Muciniphila* 的丰度降低^[8],从而抑制过度的葡萄糖吸收,进而降低II型糖尿病的发生几率^[9-10]。葡萄糖的利用主要受激素调节,其中最为重要的是胰岛素。实验结果显示,给小鼠口服二甲双胍可以提高小鼠体内胰升血糖素样肽-1(GLP-1)的含量,但其机制尚不清楚,GLP-1有促进胰岛素分泌、增强组织对胰岛素的敏感性、抑制 α 细胞分泌胰高血糖素等作用,从而通过提高机体的胰岛素水平进而促进葡萄糖的利用^[11-13]。因此,二甲双胍一方面通过减少肠壁对葡萄糖的吸收,另一方面通过调控GLP-1来升高胰岛素水平进而促进对葡萄糖的利用而产生降糖作用。

2.2 抑制肝脏葡萄糖输出

在人体血糖调节中,肝脏在维持血糖平衡中发挥着极其重要的作用,它既可通过合成肝糖原等代谢方式降低血糖浓度,也可通过肝糖原分解和糖异生升高血糖浓度。二甲双胍减少肝脏葡萄糖的生成主要依赖于腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)。

二甲双胍主要作用于呼吸链复合物I来阻断线粒体呼吸链从而降低细胞内的ATP生成进而激活AMPK,其可能发生的机制为:(1)二甲双胍进入细胞后,通过影响LKB1/AMPK信号转导来降低cAMP浓度,促进反应要素结合蛋白2(CRCT2)的磷酸化,抑制糖异生相关基因的表达,从而降低肝糖生成^[14];(2)AMPK能激活肝脏去乙酰化酶(SIRT1),促进CRCT2的乙酰化和泛素化降解,从而抑制糖异生相关基因的转录^[15];(3)二甲双胍激活的AMPK上调孤儿核受体(SHP)的表达,SHP竞争CRCT2的结合位点,抑制转录复

合物的形成,从而抑制糖异生相关基因表达^[14]。

除此之外,二甲双胍还可通过其他途径减少糖异生,其可能的机制为:(1)通过作用于呼吸链复合物I来阻断线粒体呼吸链,减少ATP的生成,而ATP对糖酵解的关键酶具有变构抑制作用^[16];(2)ATP的降低会伴随着AMP的升高,AMP通过抑制胰高血糖素信号通路,从而抑制血糖的升高^[17];(3)二甲双胍直接抑制线粒体甘油-3-磷酸脱氢酶,加强细胞质的还原状态,抑制甘油和乳酸转变为葡萄糖。

2.3 改善胰岛素敏感性和胰岛素抵抗(IR)

二甲双胍吸收入血后可以作用于肝脏周围的器官组织,增加其胰岛素受体的数目及酪氨酸激酶的活性,同时也可以提高其胰岛素受体与胰岛素的结合能力,从而提高肝脏周围组织器官对胰岛素的反应性。Carolina等研究表明二甲双胍药物应用于临床治疗中时,能增加肝脏周围组织器官对胰岛素的反应性,从而提高降血糖的激素引导组织细胞对葡萄糖的利用程度^[18]。除此之外,二甲双胍还可以增加骨骼肌细胞葡萄糖转运子4(Glut-4)的基因表达,从而增加骨骼肌细胞葡萄糖转运子4(Glut-4)的数目,同时也可以增强其活性,从而降低外周组织胰岛素抵抗性(IR)^[19]。在脂肪组织中,二甲双胍可通过AMPK信号通路抑制碳水化合物反应原件(ChREBP)和固醇结合原件-1c(SREBP-1c)磷酸化,促进游离脂肪酸(FFA)重新转化为甘油三酯并抑制甘油三酯的分解。AMPK还能直接降低乙酰辅酶A羧化酶(ACC)活性,减少 β 氧化,从而间接改善IR^[20]。

3 双胍类药物与乳酸酸中毒

乳酸酸中毒常见于乳酸生成增加或代谢通路受阻,是一种阴离子间隙代谢性酸中毒。当病情严重时,常累及多系统器官功能,具有很高的死亡风险^[21-22]。双胍类药物降糖作用主要通过抑制肝脏葡萄糖生成及胰高血糖素的分泌等机制实现,它对正常或失常分泌胰岛素的糖尿病患者均能起到降低血糖的作用,但对非糖尿病患者的血糖无明显降低作用^[23]。双胍类药物治疗中最常见的不良反应是乳酸酸中毒,MALA为二甲双胍一少见且致死率高的不良反应,致死率可达50%^[24],其起因是双胍类药物对还原性葡萄糖的代谢具有增强效应。二甲双胍因其降糖作用优越、耐受性良好、安全性高等优点,被公认为II型糖尿病治疗的首选药物之一。二甲双胍

通过降低乳酸糖异生,进而减少葡萄糖的产生,从而使乳酸堆积进而增加了糖尿病患者乳酸酸中毒的可能性^[4, 23, 25]。

在临床研究中, MALA 的病例比较少见。有报道指出服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者存在 LA 的案例,但这些报道尚无大量数据表明二甲双胍与乳酸酸中毒有明确的因果关系,缺乏医学证据支持。而之前大量荟萃分析表明二甲双胍的使用与乳酸酸中毒的发生率及因乳酸酸中毒所致的死亡率无明显相关性^[23]。此前有研究表明 MALA 患者通常伴有继发性疾病,这些疾病会加速代谢性失代偿,通常是感染、急性肾、肝衰竭或心力衰竭^[26-28]。虽然不能排除二甲双胍可能发挥的作用,但大多数研究者认为二甲双胍与酸中毒的程度没有一致的相关性。通常认为,伴随的高风险疾病恶化如心、肾、呼吸衰竭才是乳酸酸中毒高死亡率的原因而非二甲双胍的作用^[29]。Scale 等人认为相比二甲双胍,糖尿病本身造成的组织器官的器质性变化更是 LA 的危险因素,其可能机制为糖尿病引发的微血管病变造成组织缺氧,进而增加 LA 风险^[30]。但目前尚无大量数据表明合适剂量的二甲双胍在病人无肝脏和肾脏功能损害的情况下与乳酸酸中毒有明确的因果关系。

4 二甲双胍相关性乳酸酸中毒 (MALA) 的影响因素

如前所述,双胍类药物在糖尿病治疗中会增加乳酸酸中毒的风险。但二甲双胍由于分子结构与化学性质的不同,并不会抑制乳酸的释放与代谢,因此导致的 LA 发生的可能性远低于其他的双胍类药物,是一种较为安全的药物。据很多临床研究发现,临床上使用二甲双胍治疗糖尿病时出现 LA 的病例很少见,而且在大多数病例中常伴随心肺功能不全、肾功能障碍等疾病,同时二甲双胍引起乳酸酸中毒的几率与年龄和使用剂量也有一定的关系^[31]。

4.1 肾功能不全与 MALA

二甲双胍主要通过肾脏的氧化还原水和等过程的处理形成水溶性化合物后排泄,一般情况下主要通过肾小管排泄,从而保证体内二甲双胍处于一个适量的水平。因此,当肾功能正常时,使用医用剂量的二甲双胍进行临床治疗并不会产生乳酸酸中毒。当肾功能障碍时,二甲双胍不能被有效排泄,导致体内二甲双胍沉积,从而导致体内乳酸含量增高。田慧等开展了一项实验,选取了 243 例老年 T2DM 患者,观察使

用二甲双胍单药、联合其他口服降糖药或联合胰岛素治疗前后患者的血乳酸水平,发现患者体内血乳酸含量波动差异均无统计学意义,也未观察到乳酸酸中毒事件^[32]。我们猜想当肾功能严重衰竭时,才会导致体内乳酸水平大幅度上升。

4.2 缺氧状态与 MALA

4.2.1 心功能不全与 MALA

大多数临床研究表明,二甲双胍直接引起患者 LA 的几率很小,而在缺氧状态下引起乳酸酸中毒的几率急剧升高^[33]。糖尿病患者患心衰的可能性远大于健康人群,如果当机体发生急性心衰、心肌梗死等疾病,会导致心泵血功能障碍,从而引起人循环功能的下降,造成组织与器官缺氧而引发功能上的障碍,因此可能会出现肝肾等重要器官清除乳酸能力的下降,进而影响乳酸含量并有上升的趋向,甚至人体会发生乳酸酸中毒。且由于乳酸堆积程度增加,刺激心肌细胞 K⁺通道扩张并使 K⁺外流程度增高,反作用抑制于 Ca⁺通道,使细胞离子浓度下降,进而使心收缩功能衰弱,形成连锁的不良反应^[34-35]。

因此,在临床上常把二甲双胍示为心衰患者的禁忌药物。有研究选取 1997-2006 年伴有心衰的糖尿病患者(n=10920),这些患者通过使用二甲双胍、磺脲类等降血糖药物治疗,同时对自愿参与研究的患者进行调研至 2006 年结束,最后结果发现一共 6187 (57%) 例患者死亡,该过程性实验中并没有乳酸酸中毒的患者出现^[36]。同年 Evans 等、Roussel 等也得出同样的结论^[37-38]。有相关文献表明在抗氧化保护心血管中二甲双胍发挥了一定的作用^[39]。因此,当机体不存在因急性心功能障碍而导致的缺氧状态时,二甲双胍是可以应用于糖尿病伴心功能不全的病人,但仍需做后续实验研究进行验证。

4.2.2 酒精摄入与 MALA

长期酒精的摄入,可能会导致肝脏损害甚至终末性肝脏疾病的发生。肝脏是乳酸代谢的主要场所,同时二甲双胍也通过抑制乳酸在肝脏的代谢,引起乳酸增高,因此在肝脏损伤的情况下,使用二甲双胍会导致体内乳酸含量上升从而引发乳酸酸中毒。Krzymień 等研究显示,在 29 例相关性乳酸酸中毒患者中(8 例使用二甲双胍治疗,21 例应用其他降糖类药物或未治疗),12 例为酒精中毒患者,5 例致死病例中有 3 例使用二甲双胍治疗,因此文献报道表明糖尿病患者患

相关性乳酸酸中毒与二甲双胍的使用无明显关系,而与酒精滥用的相关性更大^[40]。其具体机制为酒精刺激肠壁,产生大量乳酸堆积需在肝脏的协助下进行转化,如果患者酒精中毒且病变累及肝脏,乙醇在肝细胞内代谢与丙酮酸转化为乳酸有协同作用,同时也能抑制丙酮酸糖异生的程度。因此慢性酒精中毒可损害肝脏实质,从而减弱肝内糖异生。而二甲双胍和酒精中毒的作用相似,既可以促进乳酸生成,也可以阻止乳酸代谢^[41]。二者协同作用。因此,大量酒精摄入、慢性酒精中毒可增加 MALLA 的发生。

4.3 年龄与 MALLA

随着年龄的增加,老年人的肝肾功能逐渐降低,同时老年糖尿病患者由于微血管的长期病变易造成周围组织缺氧,从而造成二甲双胍及乳酸含量升高,最终导致乳酸堆积而中毒^[33]。依据于华众等人对 12 例使用二甲双胍进行临床治疗引发乳酸酸中毒的糖尿病患者的资料分析表明, MALLA 发生的特点主要有:年龄较大、肝肾功能不全多、不规则服药等^[42-43]。由此也可以再一次验证年龄与 MALLA 的发病率密切相关。因此,在对老年糖尿病患者治疗中,有肝肾功能障碍严重者应慎重服用双胍类药物。

5 小结与展望

二甲双胍在使用过程中会发生极为少见的乳酸酸中毒现象,该现象的元凶是否为二甲双胍?通过对中国和国际上的文献进行梳理,发现大多数研究结果表明二甲双胍与乳酸酸中毒并无直接关联性,同时大量临床随机对照也支持二甲双胍与乳酸酸中毒之间并无直接因果关系的观点^[44-45],但二者真正的关系还需要开展大量临床试验进行深入研究加以佐证。更值得一提的是,若在肝肾功能不全、心衰等患者身上使用,二甲双胍导致乳酸酸中毒发生几率大大增加。乳酸酸中毒疾病发生率尽管很低,但其高致病死率的特点仍需引起临床工作者的重视。所以在使用二甲双胍药物治疗患者前应充分评估患者的病情以及易患因素及身体状况,以期有效减少二甲双胍在糖尿病临床治疗中包括二甲双胍相关性乳酸酸中毒(MALLA)在内的不良反应。

参考文献

[1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011[J]. *Diabetes Care*, 2011(05):11-60.

- [2] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American diabetes association and the European Association for the study of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2009(01):17-30.
- [3] 杨文英. 中国 2 型糖尿病防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010.
- [4] Almirall J, Briculle M, Gonzalez clemente JM. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* [J]. 2008(23):2436-2438.
- [5] Xianbin Cai, Xi Hu, Bozhi Cai, et al. Metformin suppresses hepatocellular carcinoma cell growth through induction of cell cycle G1/G0 phase arrest and p21CIP and p27KIP expression and downregulation of cyclin D1 in vitro and in vivo [J]. *Oncology Reports*, 2013(05):30-32.
- [6] Klarenbach S, Cameron C, Singh S, et al. Cost-effectiveness of second-line anti-hyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin [J]. *Can Med Assoc J*, 2011(16):1213-1220.
- [7] 杨阔. 沙棘籽黄酮促进脂肪和骨骼肌细胞葡萄糖摄入的机制研究 [D]. 上海: 华东师范大学, 2017.
- [8] Hur KY, Lee MS. Gut microbiota and metabolic disorders *Diabetes Metab J* [J]. 2015(39):198-203.
- [9] Everard A, Lazarevic V, Gaia N, Johansson M, Stahlman M, Backhed F, Delzenne NM, Schrenzel J, Francois P, Cani PD. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity [J]. *ISME J*, 2014(08):2116-2130.
- [10] de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AA. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? [J]. *Obes Rev* 2011(12):449-458.
- [11] 母义明, 纪立农, 李春霖, 等. 二甲双胍临床应用专家共识 (2018 年版). *中国糖尿病杂志*, 2019(03):161-173.
- [12] Maida A, Lamont BJ, Cao X, et al. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia*, 2011(02):339-349.
- [13] Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser [J]. *Diabetologia*, 2011(02):219-222.

- [14] Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin overview[J]. *Clinical Science*, 2012(122):253–270.
- [15] Caton PW, Nayuni NK, Kieswich J, et al. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis through induction of SIRT1 and GCN5[J]. *Endocrinol*, 2013(205):97–106.
- [16] Foretz M, Hebrard S, Leclerc J, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2010(07):2355–2369.
- [17] Miller Russell A, Chu Q, Xie J, et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP[J]. *Nature*, 2013(494):7436.
- [18] Carolina Gutiérrez–Repiso, Isabel Moreno–Indias, et al. Mucosa-associated microbiota in the jejunum of patients with morbid obesity: alterations in states of insulin resistance and metformin treatment[J]. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2020(12):1878.
- [19] 孟庆玲, 金秀萍, 吴乃君, 杨维波. 二甲双胍对胰岛素抵抗状态的小鼠胚胎成纤维细胞中腺苷酸活化蛋白激酶及葡萄糖转运子4表达的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014(02):177–180.
- [20] 王战建, 谈力欣. 二甲双胍改善胰岛素抵抗的研究进展[J]. *药品评价*, 2010(13):17.
- [21] 胡宝吉, 薄禄龙, 邓小明, 等. 乳酸酸中毒的相关研究进展[J]. *中国医药导报*, 2018(03):22–25.
- [22] Kajbaf F, Lalau JD. The criteria for metformin-associated lactic acidosis: the quality of reporting in a large pharmacovigilance database[J]. *Diabetic Med*, 2013(03):345–348.
- [23] 陆祖谦. 双胍类降糖药物对2型糖尿病治疗价值的重新认识[J]. *临床药物治疗杂志*, 2010(04):33–38.
- [24] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015(38):140–149.
- [25] McAlister FA, Majumdar SR, Eurich DT, et al. The effect of specialist care within the first year on subsequent outcomes in 24 232 adults with new-onset diabetes mellitus: population-based cohort study[J]. *Qual Saf Health Care*, 2007(01):6–11.
- [26] Salpeter S, Ureyber E, Pasternak U, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(04):2967.
- [27] Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease a systematic review[J]. *JAMA*, 2014(24):2668–2675.
- [28] Richy FF, Sabido–Espin M, Guedes S, et al. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2014(08):2291–2295.
- [29] Aharaz A, Pottegard A, Henriksen DP, et al. Risk of lactic acidosis in type 2 diabetes patients using metformin: A case control study[J]. *PloS One*, 2018(05):196+122.
- [30] Scale T, Harvey JN. Diabetes, Metformin and lactic acidosis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011(02):191–196.
- [31] Nathan DM, Eusei B, Davidzcn MS, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus; A consensus algorithm for the initiation and adinsmen of therapy :a consensus statement from the American diabetes association and the European Association for the study of diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009(01):17–30.
- [32] 田慧, 李春霖, 杨光, 等. 二甲双胍在老年2型糖尿病患者应用的安全性评估[J]. *中华内科杂志*, 2008(47):914–918.
- [33] 王晓兵, 叶山东. 二甲双胍相关性乳酸酸中毒的研究进展[J]. *安徽医学*, 2014(01):130–133.
- [34] 邓世满. 糖化血红蛋白、血乳酸水平与心功能不全的相关性研究[J]. *中国当代医药*, 2019(01):45–47.
- [35] 陈海燕, 王映伙. 血乳酸监测在心源性休克患者中的临床意义及预后评估[J]. *名医*, 2020(03):92–95.
- [36] Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study[J]. *Diabetologia*, 2010(12):2546–2553.
- [37] Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, et al. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2010(07):1006–1010.
- [38] Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis[J].

- Arch Intern Med,2010(21):1892 –1899.
- [39] Lalau JD, Race J. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of axiial lsciate levels and plasmameifoxmis concentrations[J]. Drug Sef ,1999(04):371–384.
- [40] Krzymień J, Karnafel W. Lactic acidosis in patients with diabetes[J]. Pol Arch Med Wewn,2013(03):91 –97.
- [41] McAlister FA, Majumdar SR, Eurich DT, et al. The effect of specialist care within the first year on subsequent outcomes in 24 232 adults with new-onset diabetes mellitus: popula-tion-based cohort study[J]. Qual Saf Health Care,2007(01):6–11.
- [42] 于华众, 李章平, 吴朝明, 等. 服用二甲双胍的糖尿病患者乳酸酸中毒的特点分析 [J]. 实用医学杂志, 2006(07):804–805.
- [43] Lin YC, Lin LY, Wang HF, Lin HD. Fasting plasma lactate concentrations in ambulatory elderly patients with type 2 diabetes receiving metformin therapy: a retrospective cross-sectional study[J]. Chin Med Assoc,2010(13):617–622.
- [44] Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, 2010(04):2967.
- [45] Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, et al. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. Diabetes Care, 2005(28):539–543.