

二甲双胍单药与联合用药治疗2型糖尿病患者的疗效评价研究

杨昊运¹ 刘昊天¹ 邵珠玉² 郭秀花¹

1.首都医科大学公共卫生学院,北京 100069;2北京大学人民医院青岛医院,山东青岛 266000

[摘要] 目的 基于真实世界数据探索二甲双胍单用药物或联合其他药物的疗效,为2型糖尿病患者用药提供科学依据。方法 本研究基于公开数据库UK Biobank中糖尿病患者数据,采用倾向性评分匹配的方法进行疗效评价。结果 单用二甲双胍的血糖控制水平与单用胰岛素增敏剂比较,差异有统计学意义($P=0.0037$),单用二甲双胍与单用促胰岛素分泌剂差异有统计学意义($P<0.001$),二甲双胍联合促胰岛素分泌剂与二甲双胍联合胰岛素增敏剂在血糖控制水平比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。结论 单用二甲双胍疗效优于单用胰岛素增敏剂和单用促胰岛素分泌剂;联合用药中,二甲双胍联合胰岛素增敏剂疗效优于二甲双胍联合促胰岛素分泌剂。

[关键词] 2型糖尿病;真实世界研究;二甲双胍;联合用药;疗效评价

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-7210(2026)03(c)-0022-08

DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.25100871

Study on the efficacy evaluation of Metformin monotherapy and combination therapy in patients with type 2 diabetes

YANG Haoyun¹ LIU Haotian¹ SHAO Zhuyun² GUO Xiuhua¹

1.School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2.Peking University People's Hospital Qingdao Hospital, Shandong Province, Qingdao 266000, China

[Abstract] Objective To explore the efficacy of Metformin alone or in combination with other medications based on real-world data research, and to provide scientific basis for medication use in patients with type 2 diabetes. **Methods** This study evaluated the efficacy using propensity score matching based on data from diabetic patients in the public database UK Biobank. **Results** There was a statistically significant difference in blood glucose control levels between Metformin alone and insulin sensitizers alone ($P=0.0037$). There was a statistically significant difference between Metformin alone and insulin secretagogues alone ($P<0.001$). There was a statistically significant difference in blood glucose control levels between Metformin combined with insulin secretagogues and Metformin combined with insulin sensitizers ($P<0.001$). **Conclusion** The efficacy of Metformin alone is superior to that of other single medications; in combination therapies, the blood glucose control of Metformin combined with insulin sensitizers is better than that of Metformin combined with insulin secretagogues.

[Key words] Type 2 diabetes; Real-world study; Metformin; Combination therapy; Efficacy evaluation

糖尿病作为全球高发的慢性代谢性疾病,其危害在于并发症,如心血管疾病、视网膜病变、糖尿病足、肾病等,因此早期用药对并发症控制至关重要,主要

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82373683);首都卫生发展科研专项项目(首发2024-1G-4261)。

[通讯作者] 郭秀花(1960.9-),女,博士,博士生导师;研究方向:健康医疗大数据建模与统计决策。

包括口服和注射药物。口服包括降糖药物和胰岛素促分泌剂,如二甲双胍、格列喹酮、磺脲类药物等。注射包括胰岛素注射笔或胰岛素泵。

单一用药集中在口服和注射药物。口服药物主要涉及二甲双胍、格列喹酮、磺脲类药物等。联合用药则更加复杂和多样化,目的是提高血糖控制效果,减少不良反应的发生^[1]。常见的二甲双胍联合用药包括二甲

双胍和磺脲类药物联合应用,二甲双胍联合胰岛素促泌剂和二甲双胍联合胰岛素增敏剂等。目前二甲双胍依然是2型糖尿病的一线治疗方案,因此一直保留在2型糖尿病的治疗方案中。同时,《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[2]也强调了联合治疗的重要性。

本研究通过公开数据库2型糖尿病患者数据揭示真实世界中二甲双胍及二甲双胍联合药物治疗2型糖尿病的效果,为糖尿病患者的诊断和治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据来自公开数据库UK Biobank中2006—2015年有2型糖尿病且进行药物治疗的患者疗效数据。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①2型糖尿病;②接受二甲双胍或二甲双胍联合其他药物治疗;③具有血糖控制情况与糖化血红蛋白实验室检查数据。

排除标准:无基线数据。

1.3 研究指标

为探索不同用药方式的疗效,以血糖控制情况、糖化血红蛋白作为药物使用的疗效指标。

主要疗效指标为糖化血红蛋白和血糖控制情况,血糖控制情况以糖化血红蛋白检查结果分类,糖化血红蛋白正常控制的标准为<7%。7%~8%为血糖控制比较理想;>8%为血糖控制一般;>9%为血糖控制不达标。

1.4 研究分组

因暴露因素分配不受人控制,暴露组和非暴露组很难做到组间均衡可比,因此采用倾向性评分匹配

调整混杂因素,使组间均衡可比^[3]。

为进一步探索各类药物使用方式在不同人群中的疗效,根据人口学基本特征中年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)划分亚组对糖化血红蛋白进行分析,亚组分为年龄≥65岁、年龄<65岁,男性、女性, BMI≥24 kg/m²、BMI<24 kg/m²、BMI≥30 kg/m²、BMI<30kg/m²。

1.5 统计学方法

采用SAS 9.4、R统计学软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验;计数资料采用例数和百分率[例(%)]表示,比较采用 χ^2 检验。所有缺失数据不进行填补。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学特征

基于公开数据库UK Biobank中糖尿病患者数据获取共375 553例使用药物的患者数据,依据纳入及排除标准筛选后有二甲双胍组7 500例,促胰岛素分泌剂946例,胰岛素分泌剂259例,二甲双胍联合促胰岛素分泌剂3 191例,二甲双胍联合胰岛素增敏剂组746例。见表1。

2.2 各类药物使用情况

单用药物组3种用药方式中二甲双胍组占比最大(86.46%)。可见单用二甲双胍仍然为治疗2型糖尿病的主要用药方式,整体使用人数远大于其余两种治疗方式。联合用药组两种用药方式中二甲双胍联合促胰岛素分泌剂占比最大(81.06%)。可见在联合用药中,二甲双胍联合促胰岛素分泌剂组仍然为治疗2型糖尿病的主要用药方式。见图1。

表1 人口学特征

项目	二甲双胍 (7 500例)	促胰岛素分泌剂 (946例)	胰岛素增敏剂 (229例)	二甲双胍联合促胰岛素分泌剂 (3 193例)	二甲双胍联合胰岛素增敏剂 (746例)
性别[例(%)]					
男	4 580(61.07)	646(68.29)	146(63.76)	2 178(68.21)	463(62.06)
女	2 920(38.93)	300(31.71)	83(36.24)	1 015(31.79)	283(37.94)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.05 ± 7.30	61.01 ± 6.79	60.60 ± 6.76	59.92 ± 6.76	59.78 ± 6.76
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	31.79 ± 5.79	30.41 ± 5.59	33.87 ± 6.26	31.53 ± 5.60	34.41 ± 6.27

注 BMI:体质指数。

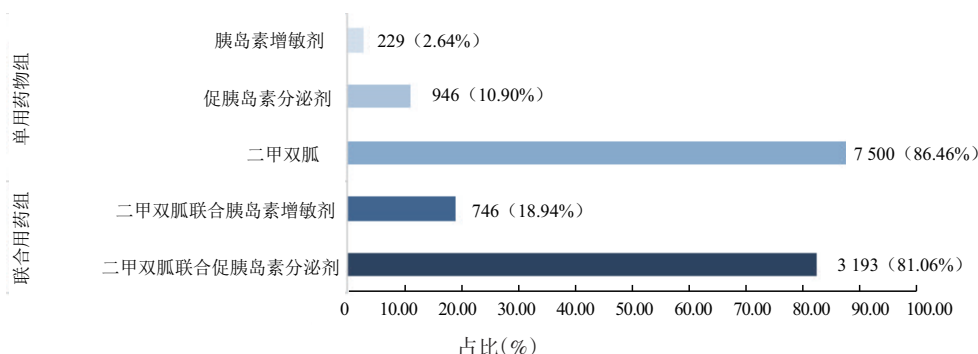


图1 各类药物使用人数及组别占比

2.3 单用二甲双胍与单用其他血糖控制药物疗效比较

2.3.1 倾向性评分匹配 将单用二甲双胍依次与促胰岛素分泌剂、胰岛素增敏剂进行倾向性评分匹配,使用R语言的MatchIt包进行匹配,匹配方法采用最优匹配,未设定卡钳值,匹配比例为1:1,引入“性别”“年龄”“BMI”等协变量。经匹配,各协变量在组间的分布达到均衡($P>0.05$)。见表2、图2,表3、图3。

2.3.2 单用药物疗效比较 倾向性评分匹配后,对于主要疗效指标糖化血红蛋白,单用二甲双胍与单用促胰岛素分泌剂比较,差异有统计学意义($P<0.001$),组间差值为-0.38,95%CI:-0.482 1~-0.274 0,单用二甲双胍显著优于单用促胰岛素分泌剂;单用二甲双胍

与单用胰岛素增敏剂比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间差值为-0.19,95%CI:-0.386 7~0.017 0,单用二甲双胍显著低于单用胰岛素增敏剂。

对于血糖控制水平,单用二甲双胍与单用促胰岛素分泌剂比较,差异有统计学意义($P<0.001$),单用二甲双胍血糖正常及控制理想的比例显著高于单用促胰岛素分泌剂血糖($P<0.001$),单用二甲双胍血糖正常+比较理想+控制一般的比例显著高于单用促胰岛素分泌剂($P<0.001$),因进行了3次重复比较,使用Bonferroni法对显著水平进行校正,将血糖控制水平两分类比较的显著性水平设定为0.016 7;单用二甲双胍组与单用胰岛素增敏剂组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表2 二甲双胍组与促胰岛素分泌剂组倾向性评分匹配前后患者一般情况比较

项目	倾向性评分匹配前				倾向性评分匹配后			
	二甲双胍 (7 500例)	促胰岛素分泌剂 (946例)	χ^2/t 值	P值	二甲双胍 (935例)	促胰岛素分泌剂 (935例)	χ^2/t 值	P值
性别[例(%)]			18.57	<0.001			0.09	0.765
男	4 580(61.07)	646(68.29)			645(68.98)	639(68.34)		
女	2 920(38.93)	300(31.71)			290(31.02)	296(31.66)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.05 \pm 7.30	61.01 \pm 6.79	7.84	<0.001	60.92 \pm 6.52	61.00 \pm 6.80	0.24	0.808
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	31.79 \pm 5.79	30.41 \pm 5.59	6.88	<0.001	30.46 \pm 5.17	30.41 \pm 5.59	0.22	0.828
吸烟[例(%)]			1.06	0.303			<0.01	1.000
是	536(7.15)	59(6.24)			58(6.20)	58(6.20)		
否	6 964(92.85)	887(93.76)			877(93.80)	877(93.80)		
饮酒[例(%)]			31.82	<0.001			0.07	0.786
是	1 595(21.27)	127(13.42)			123(13.16)	127(13.58)		
否	5 905(78.73)	819(86.58)			812(86.84)	808(86.42)		
诊断为糖尿病的1年内开始注射胰岛素[例(%)]			0.26	0.610			0.09	0.765
是	163(2.17)	23(2.43)			24(2.57)	22(2.35)		
否	7 337(97.83)	923(97.57)			911(97.43)	913(97.65)		

注 BMI: 体质质量指数。

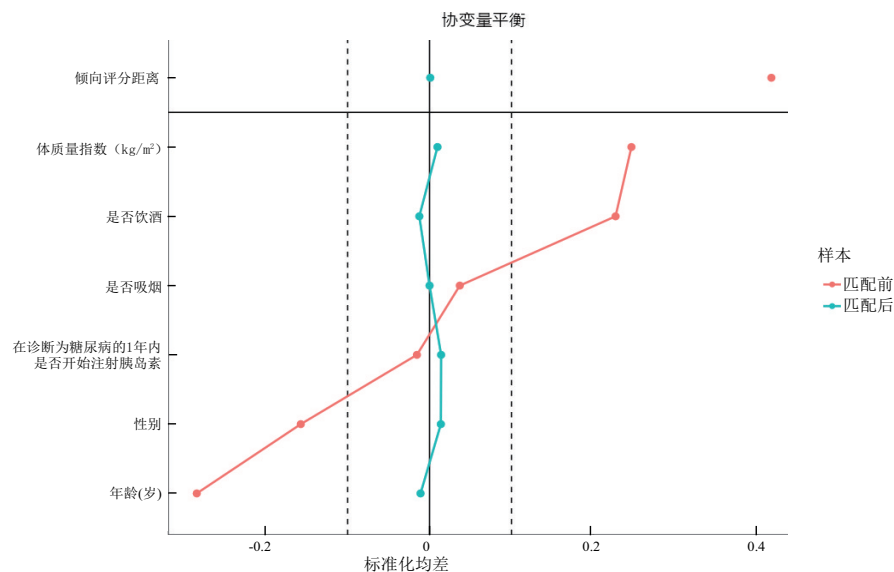


图2 二甲双胍组与促胰岛素分泌剂组倾向性评分匹配前后协变量分布对比

表3 二甲双胍组与胰岛素增敏剂组倾向性评分匹配前后患者一般情况比较

项目	倾向性评分匹配前				倾向性评分匹配后			
	二甲双胍 (7 500例)	胰岛素增敏剂 (229例)	χ^2/t 值	P值	二甲双胍 (227例)	胰岛素增敏剂 (227例)	χ^2/t 值	P值
性别[例(%)]			0.68	0.411			0.24	0.626
男	4 580(61.07)	146(63.76)			141(62.11)	146(64.32)		
女	2 920(38.93)	83(36.24)			86(37.89)	81(35.68)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.05 \pm 7.30	60.60 \pm 6.76	3.17	0.001	60.99 \pm 6.59	60.69 \pm 6.71	0.48	0.631
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	31.79 \pm 5.79	33.87 \pm 6.26	5.32	<0.001	33.55 \pm 6.48	33.87 \pm 6.26	0.53	0.594
吸烟[例(%)]			0.36	0.549			0.16	0.686
是	536(7.15)	14(6.11)			12(5.29)	14(6.17)		
否	6 964(92.85)	215(93.89)			215(94.71)	213(93.83)		
饮酒[例(%)]			4.78	0.029			0.90	0.342
是	1 595(21.27)	35(15.28)			28(12.33)	35(15.42)		
否	5 905(78.73)	194(84.72)			199(87.67)	192(84.58)		
诊断为糖尿病的1年内开始注射胰岛素[例(%)]			0.79	0.375			0.20	0.653
是	163(2.17)	3(1.31)			2(0.88)	3(1.32)		
否	7 337(97.83)	226(98.69)			225(99.12)	224(98.68)		

注 BMI:体质量指数。

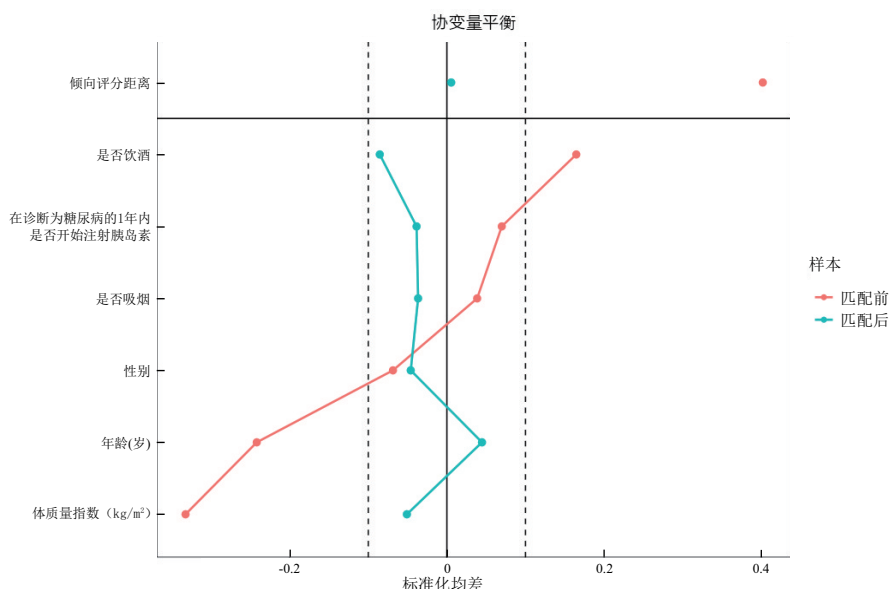


图3 二甲双胍组与胰岛素增敏剂组倾向性评分匹配前后协变量分布对比图

表4 单用药物的疗效比较

项目	二甲双胍(935)	促胰岛素分泌剂(935)	χ^2/t 值	P值	二甲双胍(227)	胰岛素增敏剂(227)	χ^2/t 值	P值
糖化血红蛋白(% , $\bar{x} \pm s$)	6.68 \pm 1.05	7.06 \pm 1.24	7.13	<0.001	6.80 \pm 1.06	6.99 \pm 1.18	1.80	0.072
血糖控制情况[例(%)]			7.60	<0.001			1.58	0.114
正常	689(73.69)	538(57.54)			155(68.28)	139(61.23)		
比较理想	163(17.43)	230(24.60)			48(21.15)	57(25.11)		
控制一般	46(4.92)	93(9.95)			15(6.61)	20(8.81)		
控制不达标	37(3.96)	74(7.91)			9(3.96)	11(4.85)		
血糖控制情况[例(%)]			54.04	<0.001			2.47	0.116
正常	689(73.69)	538(57.54)			155(68.28)	139(61.23)		
不正常	246(26.31)	397(42.46)			72(31.72)	88(38.77)		
血糖控制情况[例(%)]			32.58	<0.001			1.01	0.314
正常及比较理想	852(91.12)	768(82.14)			203(89.43)	196(86.34)		
控制一般及以下	83(8.88)	167(17.86)			24(10.57)	31(13.66)		
血糖控制情况[例(%)]			13.11	0.003			0.21	0.647
正常+比较理想+控制一般	898(96.04)	861(92.09)			218(96.04)	216(95.15)		
控制不达标	37(3.96)	74(7.91)			9(3.96)	11(4.85)		

2.3.3 亚组分析 对匹配后数据进行亚组分析,单用二甲双胍与促胰岛素分泌剂比较,所有亚组糖化血红蛋白组间比较,除 BMI<24 组外,其余亚组组间比较差异均有统计学意义($P<0.001$)。年龄 ≥ 65 岁组($P<0.001$)组间差值为-0.29,95%CI:-0.436 7~-0.136 2;年龄<65岁组($P<0.000 1$)组间差值为-0.44,95%CI:-0.579 1~-0.298 7);男性组($P<0.000 1$)组间差值为-0.40,95%CI:-0.528 5~0.272 9);女性组($P<0.001$)组间差值为-0.33,95%CI:-0.506 7~0.148 7);BMI ≥ 24 组($P<0.000 1$)组间差值为-0.38,95%CI:0.489 0~0.274 7);BMI ≥ 30 组($P<0.000 1$)组间差值为-0.41,95%CI:-0.563 2~0.255 8);BMI<30组($P<0.000 1$)组间差值为-0.35,95%CI:-0.486 7~0.205 0)。以上亚组中,二甲双胍均组显著低于促胰岛素分泌剂组。

二甲双胍与胰岛素增敏剂比较,年龄<65岁组与男性组组间差异有统计学意义($P<0.001$),年龄<65岁组($P<0.05$)组间差值为-0.30,95%CI:-0.566 7~-0.030 6);男性组($P<0.05$)组间差值为-0.29,95%CI:-0.547 4~-0.040 9)。两亚组中,二甲双胍组显著低于胰岛素增敏剂组。见表5。

2.4 二甲双胍联合其他血糖控制药物使用疗效对比
2.4.1 倾向性评分匹配 将二甲双胍联合促胰岛素分泌剂与二甲双胍联合胰岛素增敏剂进行倾向性评分匹配,使用R语言的MatchIt包进行匹配,匹配方法采用最优匹配(Optimal),未设定卡钳值,匹配比例为1:1,引入“性别”“年龄”“BMI”等协变量,见表6、图4。匹配后各协变量在组间的分布达到均衡($P>0.05$)。

2.4.2 联合用药疗效比较结果 组间比较显示,对于

主要疗效指标糖化血红蛋白,二甲双胍联合促胰岛素分泌剂与二甲双胍联合胰岛素增敏剂比较,差异有统计学意义($P<0.001$),组间差值为0.35,95%CI:0.224 9~0.465 4,二甲双胍联合胰岛素增敏剂显著优于二甲双胍联合促胰岛素分泌剂。

对于血糖控制水平,二甲双胍联合促胰岛素分泌剂与二甲双胍联合胰岛素增敏剂比较,差异有统计学意义($P<0.001$),二甲双胍联合胰岛素增敏剂正常及控制理想的比例显著高于二甲双胍联合促胰岛素分泌剂($P<0.001$),二甲双胍联合胰岛素增敏剂组正常+比较理想+控制一般的比例显著高于二甲双胍联合促胰岛素分泌剂组($P<0.001$),因进行了3次重复比较,使用Bonferroni法对显著水平进行校正,将血糖控制水平两分类比较的显著性水平设定为0.016 7。见表7。

2.4.3 亚组分析 对匹配后数据进行亚组分析,在二甲双胍联合促胰岛素分泌剂与二甲双胍联合胰岛素增敏剂比较中,除年龄 ≥ 65 岁组与BMI<24组外,其余亚组的组间比较差异均有统计学意义,年龄<65岁组($P<0.001$)组间差值为0.14,95%CI:(0.044 3~0.323 0);男性组($P<0.001$)组间差值为0.27,95%CI:(0.117 5~0.418 4);女性组($P<0.001$)组间差值为0.62,95%CI:0.436 5~0.812 1;BMI ≥ 24 组($P<0.001$)组间差值为0.40,95%CI:0.285 6~0.524 4);BMI ≥ 30 组($P<0.001$)组间差值为0.44,95%CI:0.3012~0.5791;BMI<30组($P<0.05$)组间差值为0.31,95%CI:0.087 5~0.525 1。以上亚组中,二甲双胍联合胰岛素增敏剂显著低于二甲双胍联合促胰岛素分泌剂。见表8。

表5 各亚组中二甲双胍与其他药物对糖化血红蛋白的疗效比较($\bar{x}\pm s$)

亚组	二甲双胍(935例)	促胰岛素分泌剂(935例)	t值	P值	二甲双胍(227例)	胰岛素增敏剂(227例)	t值	P值
年龄(岁)								
≥ 65	6.68 \pm 0.86	6.97 \pm 1.13	3.74	0.002	6.92 \pm 1.14	6.91 \pm 0.93	0.04	0.969
<65	6.68 \pm 1.14	7.12 \pm 1.30	6.14	<0.001	6.74 \pm 1.01	7.04 \pm 1.30	2.19	0.029
性别								
男	6.66 \pm 1.02	7.06 \pm 1.30	6.15	<0.001	6.76 \pm 1.02	7.05 \pm 1.15	2.29	0.023
女	6.73 \pm 1.10	7.06 \pm 1.10	3.60	0.004	6.87 \pm 1.12	6.88 \pm 1.23	0.05	0.960
BMI(kg/m ²)								
≥ 24	6.69 \pm 1.04	7.07 \pm 1.22	6.99	<0.001	6.81 \pm 1.07	6.98 \pm 1.19	1.57	0.118
<24	6.60 \pm 1.12	6.96 \pm 1.41	1.68	0.094	6.50 \pm 0.80	7.46 \pm 0.71	2.18	0.052
≥ 30	6.76 \pm 1.04	7.17 \pm 1.26	5.23	<0.001	6.85 \pm 1.13	7.02 \pm 1.26	1.24	0.215
<30	6.62 \pm 1.05	6.96 \pm 1.21	4.82	<0.001	6.71 \pm 0.91	6.91 \pm 0.88	1.28	0.202

注 BMI:体质量指数。

表6 二甲双胍联合用药倾向性评分匹配前后患者一般情况比较

项目	倾向性评分匹配前				倾向性评分匹配后			
	二甲双胍联合促胰岛素分泌剂(3 193例)	二甲双胍联合胰岛素增敏剂(746)	χ^2/t 值	P值	二甲双胍联合促胰岛素分泌剂(740例)	二甲双胍联合胰岛素增敏剂(740例)	χ^2/t 值	P值
性别[例(%)]			10.34	0.001			0.41	0.522
男	2 178(68.21)	463(62.06)			446(60.27)	458(61.89)		
女	1 015(31.79)	283(37.94)			294(39.73)	282(38.11)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.92 \pm 6.76	59.78 \pm 6.76	0.49	0.624	59.86 \pm 6.49	59.81 \pm 6.78	0.16	0.875
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	31.53 \pm 5.60	34.41 \pm 6.27	12.31	<0.001	34.35 \pm 6.19	34.41 \pm 6.27	0.18	0.853
吸烟[例(%)]			0.68	0.409			0.18	0.673
是	233(7.30)	48(6.43)			50(6.76)	46(6.22)		
否	2 960(92.70)	698(93.57)			690(93.24)	694(93.78)		
饮酒[例(%)]			1.79	0.181			1.55	0.213
是	571(17.88)	118(15.82)			101(13.65)	118(15.95)		
否	2 622(82.12)	628(84.18)			639(86.35)	622(84.05)		
诊断为糖尿病的1年内开始注射胰岛素[例(%)]			0.27	0.605			0.82	0.364
是	65(2.04)	13(1.74)			18(2.43)	13(1.76)		
否	3128(97.96)	733(98.26)			722(97.57)	727(98.24)		

注 BMI:体质量指数。

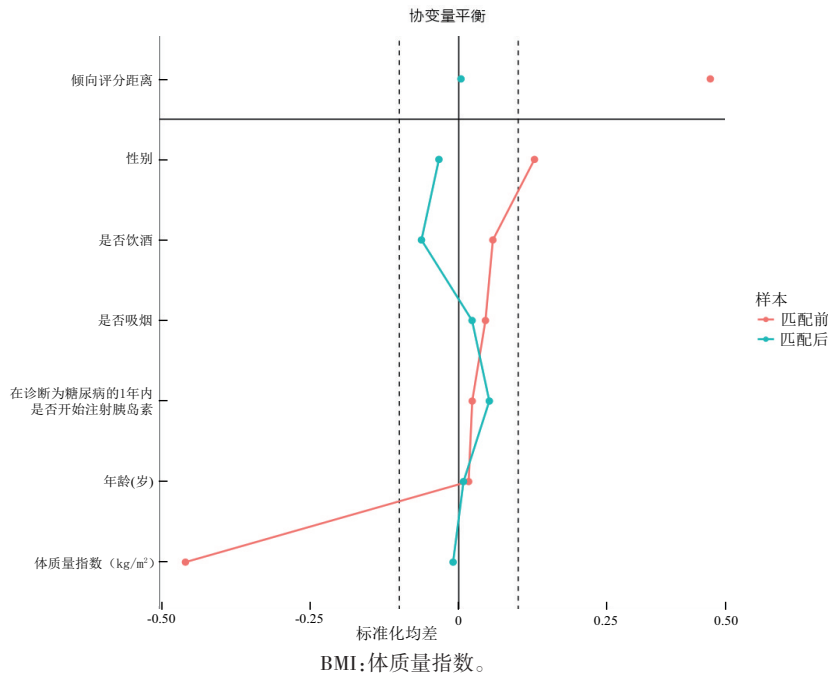


图4 二甲双胍组与胰岛素增敏剂组倾向性评分匹配前后协变量分布对比图

表7 二甲双胍联合促胰岛素分泌剂与二甲双胍联合胰岛素增敏剂疗效比较

项目	二甲双胍联合促胰岛素分泌剂(740例)	二甲双胍联合胰岛素增敏剂(740例)	t/χ^2 值	P值
糖化血红蛋白(% , $\bar{x} \pm s$)	7.41 \pm 1.27	7.00 \pm 1.03	6.79	<0.001
血糖控制情况[例(%)]			6.43	<0.001
正常	325(43.92)	432(58.38)		
比较理想	229(30.95)	210(28.38)		
控制一般	107(14.46)	62(8.38)		
控制不达标	79(10.68)	36(4.86)		
血糖控制情况[例(%)]			30.96	<0.001
正常	325(43.92)	432(58.38)		
不正常	415(56.08)	308(41.62)		
血糖控制情况[例(%)]			33.74	<0.001
正常及比较理想	554(74.86)	642(86.76)		
控制一般及以下	186(25.14)	98(13.24)		
血糖控制情况[例(%)]			17.43	<0.001
正常+比较理想+控制一般	661(89.32)	704(95.14)		
控制不达标	79(10.68)	36(4.86)		

表8 二甲双胍联合促胰岛素分泌剂与二甲双胍联合胰岛素增敏剂的糖化血红蛋白疗效比较($\bar{x}\pm s$)

亚组	二甲双胍联合促胰岛素分泌剂(740例)	二甲双胍联合胰岛素增敏剂(740例)	t值	P值
年龄(岁)				
≥65	7.12 ± 0.98	6.98 ± 0.95	1.49	0.136
<65	7.52 ± 1.35	7.01 ± 1.06	6.88	<0.001
性别				
男	7.33 ± 1.23	7.06 ± 1.07	3.50	0.000
女	7.52 ± 1.30	6.90 ± 0.96	6.53	<0.001
BMI(kg/m ²)				
≥24	7.41 ± 1.27	7.00 ± 1.04	6.65	<0.001
<24	7.33 ± 1.19	6.81 ± 0.53	1.57	0.125
≥30	7.44 ± 1.31	7.00 ± 1.03	6.21	<0.001
<30	7.32 ± 1.12	7.01 ± 1.03	2.75	0.006

注 BMI: 体质质量指数。

3 讨论

本研究结果显示,二甲双胍在2型糖尿病患者中的使用人数远超其他患者,这一现象不仅反映了临床实践的用药偏好,更与二甲双胍独特的药理特性及疗效优势密切相关。倾向性评分匹配后的差异性检验显示,单用二甲双胍患者的血糖控制效果显著优于其他单用药物组,且平均糖化血红蛋白数值更低^[4]。作为2型糖尿病治疗的经典药物,二甲双胍在改善胰岛素敏感性方面的作用已得到广泛验证,其核心机制在于通过激活AMPK信号通路,加速外周组织对葡萄糖的摄取与利用,并抑制肝脏糖异生及脂肪组织分解,源头上减轻机体糖脂代谢紊乱^[5]。临床数据进一步发现,无论是单药治疗还是与其他降糖药联合使用,二甲双胍可稳定且有效地降低患者糖化血红蛋白水平,这一疗效特征是其临床应用广泛的核心基础^[6]。

值得关注的是,在联合用药方案选择中,二甲双胍联合胰岛素增敏剂的疗效优于联合促胰岛素分泌剂,核心机制差异体现在与二甲双胍作用的协同性及对胰岛功能的保护效应上。从作用机制来看,二者的协同作用并非简单的效果叠加,而是通过互补且独立的分子机制,从不同层面改善胰岛素抵抗、调节糖脂代谢,最终实现更优的血糖控制,并减少单一药物的剂量依赖性不良反应。胰岛素增敏剂与二甲双胍的协同作用,本质是以两种独立且互补的核心分子通路为基础,实现多器官、多维度的代谢调控整合效应:前者通过激活PPAR γ 通路重塑脂肪组织表型、调节脂肪因子分泌并直接上调胰岛素敏感性相关基因表达,从根源上改善全身胰岛素抵抗,后者则通过激活AMPK通路强效抑制肝脏糖异生、促进骨骼肌葡萄糖摄取,同时调节肠道微生态与GLP-1分泌;二者在肝脏、骨骼肌、脂肪组织三大核心代谢器官中形成功能互补,在脂代谢改善、胰岛 β 细胞负荷减轻、肠道屏障功能调节等方面产生叠加效应,不仅能通过“双通路正反馈循环”显著增强胰岛素增敏效果,实现空腹与餐后血糖的双重优化,还能协同改善血脂谱、减少大血管并发症风险,且可在更低剂量下达到治疗目标,

从而降低单一药物的剂量依赖性不良反应,最终实现更优的血糖控制与代谢改善,延缓2型糖尿病的疾病进展。与之相对,促胰岛素分泌剂(如磺脲类、格列奈类)的核心机制是直接刺激胰岛 β 细胞分泌更多胰岛素,虽能快速降糖,但本质上是“代偿性”提升胰岛素水平以对抗抵抗,会进一步增加胰岛 β 细胞的分泌负担;同时,此类药物与二甲双胍的协同效应仅体现为“降糖效应叠加”,无法根本上改善胰岛素抵抗,长期使用可能加速胰岛 β 细胞功能衰退。因此,对于存在明显胰岛素抵抗、胰岛功能轻度至中度受损的患者,优先推荐二甲双胍联合胰岛素增敏剂方案;而促胰岛素分泌剂更适用于胰岛素抵抗较轻、胰岛功能尚可但血糖波动较大的短期血糖控制场景。

结合现有文献体系来看,本研究关于二甲双胍单药疗效优势的结论与多数经典研究结论一致^[5-6],进一步验证了二甲双胍在2型糖尿病治疗中的基础地位,且与《中国2型糖尿病防治指南(2025年版)》中“二甲双胍为一线基础用药”的推荐意见形成佐证。但本研究的创新点在于,基于大样本UK Biobank数据的倾向性评分匹配分析,更精准地排除年龄、性别、BMI等混杂因素对疗效评价的干扰,使“单用二甲双胍对胰岛功能相对完好患者的优势”这一结论更具可靠性。

值得一提的是,二甲双胍在临床上治疗2型糖尿病仍是较为常见的治疗方式,其不仅可促进葡萄糖进入细胞,更可改善胰岛素抵抗、减轻视网膜病变^[7]。因此,在早期2型糖尿病治疗时,仍可考虑以二甲双胍作为治疗的基础药物,并且对于患者自身情况判别尤为重要。根据分析结果,单用二甲双胍虽然治疗效果显著优于其余单用药物组,但是其仍然会造成如胃肠道^[8]等不良反应,因此尤其需要对孕妇^[9]等特殊人群进行联合用药的方式,在联合用药中,可根据用药年份对患者进行药物调整,以保证患者在减轻不良反应的同时,获得较长的生存时间。

亚组分析结果显示,单用二甲双胍与单用促胰岛素分泌剂的疗效差异较大,与胰岛素增敏剂的疗效差异较小,因此在单用药的情况下,对于二甲双胍产生

不良反应的患者可考虑使用胰岛素增敏剂作为二甲双胍的替代药物;联合用药的情况下,应尽量采用二甲双胍联合胰岛素增敏剂的治疗方案,在减少二甲双胍的不良反应的同时维持一定的疗效。

综上所述,明确病程早期、胰岛 β 细胞功能相对完好(胰岛素原水平正常)的2型糖尿病患者,应考虑以二甲双胍作为治疗的基础药物,当存在明显胰岛素抵抗、胰岛功能轻中度受损的患者,可使用二甲双胍联合胰岛素增敏剂如西格列汀等药物进行联合治疗^[10]。未来研究可进一步扩大样本量,结合患者基因多态性、生活方式等因素,开展更精细化的分层分析,为2型糖尿病精准治疗提供更全面的证据支撑。

利益冲突声明:本文所有作者均声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] DOBBINS R, HUSSEY E K, O'CONNOR-SEMMES R, *et al.* Assessment of safety and tolerability of remogliflozin etabonate (GSK189075) when administered with total daily dose of 2000 mg of metformin [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2021, 22(1):34.
 - [2] 王富军,王文琦.《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》解读[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 24(12):1365-1371.
 - [3] CHAVES C, CUNHA F, MARTINHO M, *et al.* Metformin combined with insulin in women with gestational diabetes mellitus: a propensity score-matched study [J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(5):615-621.
 - [4] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (see comments) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):854-865.
 - [5] 刘朝阳,张善革.二甲双胍单药及不同联合用药方案治疗2型糖尿病的随机对照研究[J]. *医学信息*, 2019, 32(4):148-150.
 - [6] 张月田,刘世平.二甲双胍治疗2型糖尿病的不良反应用及联合用药的应用[J]. *医学信息*, 2021, 34(6):64-68.
 - [7] 沈小静,李昉,华会,等.二甲双胍联合西格列汀治疗2型糖尿病患者的效果及对胰岛功能的作用[J]. *西部医学*, 2024, 36(10):1475-1479.
 - [8] 石凤华. 224例2型糖尿病患者服用二甲双胍所致胃肠道不良反应情况及相关影响因素探究[J]. *中国药物应用与监测*, 2021, 18(4):225-228.
 - [9] 杨翠玲,田俊红,邹远征.维生素D及二甲双胍用于妊娠期糖尿病患者的疗效及对妊娠结局和视黄醇结合蛋白4的影响[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(16):38-42.
 - [10] 黄依,尤志华,裴洞.二甲双胍单药及不同联合用药方案治疗2型糖尿病的随机对照研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(17):87-88.
- (收稿日期:2025-10-15)
(修回日期:2026-01-25)
- (上接第21页)
- [11] 牛乾,刘立公,梁子钧.刺血过程中血液流变学指标的即时效应[J]. *上海针灸杂志*, 2011, 30(7):477-478.
 - [12] 秦明.基于“脾主升清、胃主降浊”理论探讨穴位埋线治疗痰浊阻遏型高脂血症的临床研究[D].成都:成都中医药大学, 2023.
 - [13] 谢万著.“固本培元、健脾和胃”针法治疗高脂血症的临床观察[D].南宁:广西中医药大学, 2022.
 - [14] 金舒文,刘嘉宝,李丹,等.基于AMPK/mTOR通路探讨电针“丰隆”穴对高脂血症大鼠肝脏胆固醇代谢的影响[J]. *中国针灸*, 2024, 44(10):1155-1164.
 - [15] 武欢.基于SCAP/SREBP-2通路介导的胆固醇代谢及炎症反应探讨电针对高脂血症大鼠的影响[D].武汉:湖北中医药大学, 2021.
 - [16] 岳盼盼,张为民,杨东,等.基于Nrf2/Keap1/HO-1信号通路探究针刺疗法对高脂血症大鼠氧化应激与脂质水平的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2023, 39(11):1207-1210.
 - [17] 陈继鑫,周沁心,顾内蒙,等.证据图谱在中医药领域的应用述评[J]. *中医学报*, 2024, 39(10):2120-2125.
 - [18] 李猛,胡晓艺,罗臻,等.针灸治疗荨麻疹临床研究的证据图分析[J]. *中国针灸*, 2025, 45(10):1519-1526.
 - [19] 田金徽,李伦,张俊华.证据图撰写注意事项[J]. *中国药物评价*, 2019, 36(2):81-85.
 - [20] 全国中医标准化技术委员会(SAC/TC 478).中医临床诊疗术语 第2部分:证候.GB/T 16751.2-2021[S].北京:中国标准出版社, 2021.
 - [21] OLEX A L, TURKETT W H, FETROW J S, *et al.* Integration of gene expression data with network-based analysis to identify signaling and metabolic pathways regulated during the development of osteoarthritis [J]. *Gene*, 2014, 542(1):38-45.
 - [22] 刘括,孙殿钦,廖星,等.随机对照试验偏倚风险评估工具2.0修订版解读[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(3):284-291.
 - [23] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both [J]. *BMJ*, 2017, 358:j4008.
 - [24] 陈俊杰,戴小华.基于CiteSpace的中医药治疗高脂血症的可视化分析[J]. *山西中医药大学学报*, 2024, 25(2):141-148.
 - [25] 马毓聪,胡海殷,彭德慧,等.中成药治疗高脂血症随机对照试验的证据总结与评价[J]. *天津中医药*, 2025, 42(4):445-453.
 - [26] 陈路,王学东,宋晓香,等.中医时间医学在针刺研究中的应用[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(8):4387-4390.
 - [27] 李心怡,杨基举,贺珂,等.循证医学在针灸学领域的应用与展望[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(9):5047-5050.
 - [28] 张英英,申晨,张颖,等.以“总有效率”作为中医药疗效评价指标存在的误区[J]. *中国药物评价*, 2020, 37(5):337-340.
 - [29] 王钊,刘保延,刘岩,等.针刺不良事件与针刺不良反应探析[J]. *中国针灸*, 2018, 38(1):87-90.
- (收稿日期:2025-06-13)
(修回日期:2025-09-12)