

2 型糖尿病合并晚期慢性肾脏病 不提倡二甲双胍

近期，台北慈济医院一项研究发现，合并晚期慢性肾脏病的 2 型糖尿病患者，使用二甲双胍治疗明显增加全因死亡风险。（Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 年 6 月 17 日在线版）

这是首次发现 2 型糖尿病合并晚期肾脏病患者使用二甲双胍与死亡风险增加相关的研究，对于二甲双胍的临床应用具有指导意义，该研究提示，二甲双胍不适合应用于此类患者。

二甲双胍是 2 型糖尿病患者的一线治疗药物。然而，由于潜在乳酸中毒风险，不建议在肾功能受损的患者中使用。目前有研究证据支持，轻至中度慢性肾脏病患者谨慎应用二甲双胍，尚缺乏对晚期慢性肾脏病患者使用二甲双胍的研究。

针对此，台北慈济医院的研究人员进行了一项回顾性观察性研究，从台湾全民健康保险研究资料库纳入 2000-2009 年、血清肌酐浓度 $> 530 \mu\text{mol/L}$ （约为 5 期慢性肾脏病）的 12 350 例 2 型糖尿病患者。其中，1005 例使用二甲双胍，11 345 例未使用二甲双胍治疗。主要终点为全因死亡。

结果显示，中位随访 2.1 年，二甲双胍使用组全因死亡率为 53%，二甲双胍未使用组全因死亡率为 41%。调整多因素后发现，使用二甲双胍是死亡率增加的独立危险因素（ $P<0.0001$ ），且死亡风险与二甲双胍剂量相关，剂量越大，其死亡风险越高，当二甲双胍剂量超过 1000 mg/d 时，死亡率达到最大值（ $P=0.048$ ）。然而，在使用和未使用二甲双胍的两组患者中，代谢性酸中毒发生率无明显的统计学差异（ $P=0.19$ ）。

● 热点聚焦

急性大面积脑梗死合并心肌梗死 如何选择抗血小板药物？

在临床上，医生总会遇到这种矛盾的情况：患者为急性心肌梗死又合并脑梗死，该怎么用抗血小板药？

就急性冠脉综合征而言，氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板就是标准治疗，但对于脑梗死而言，可能存在出血性转化，即缺血梗死区域内继发出血，无论是脑梗死的自然转归过程，还是抗栓之后的并发症，均可加重病情导致病情恶化甚至死亡，因此双抗并不适合大面积脑梗死的患者。

尤其让人郁闷的是，到目前为止，无论是心肌梗死合并脑梗死，还是后者并发前者，针对如何选择抗血小板治疗均没有指南明确推荐和专家共识建议。

面对如此棘手的问题，该怎么办？北京大学第三医院郭丽君和孙丽杰认为，临床实践中遇到这样的患者，最好制定个体化治疗方案（中国心血管杂志. 2015, 20:100）。

首先，要借助危险分层模型，充分评估患者的缺血复发和出血风险。其次，要明确每种疾病的发展趋势和生命危害程度，分清主次。

再者，对先发大面积脑梗死继发心肌梗死的患者，应尽量避免急诊介入治疗以减少对双联抗血小板的依赖。

对于伴有高出血转化风险的患者，要尽量推迟启动抗栓治疗的时间，如在发病 1~2 周后开始氯吡格雷或阿司匹林单抗血小板治疗，避免同时使用肝素抗凝治疗；若有必要，冠状动脉造影和（或）介入治疗建议在脑梗死 3 个月后进行。

这些高出血转化风险包括心源性栓塞（房颤或心室附壁血栓）、年龄 > 70 岁、接受抗栓治疗（尤其是抗凝治疗）、溶栓治疗、卒中严重程度、梗死体积、既往卒中史、遗传因素、估算肾小球滤过率、既往出血史、血小板计数低和高水平高敏 C 反应蛋白等。

若大面积脑梗死继发于心肌梗死直接经皮冠脉介入治疗的患者，最好停用双联抗血小板治疗，尝试保留氯吡格雷，避免同时联用肝素，一旦转化出血，应考虑停用所有抗血小板药物，根据出血量和病情变化，5~7 d 后考虑单药治疗。

● 专家点评

慢性肾脏病：安全用药 规避风险

▲ 上海交通大学附属第六人民医院肾内科 程东生 汪年松



汪年松 教授

该研究从 12 350 例台湾糖尿病患者数据库中，选择 813 例应用二甲双胍晚期慢性肾病患者，并且配对 2439 例未应用二甲双胍患者，中位随访 2.1 年。

该研究是回顾性观察性研究，平均随访时间较短，但优点在于研究样本量大，样本匹配后组间均衡，在校正多种混杂因素后，二甲双胍使用仍增加死亡风险，且死亡风险与药物使用存在剂量依赖性，从而该研究结论的循证依据强度仍较高。因而在无新的更高级别的研究证据出现之前，在晚期肾功能不全患者中需避免使用二甲双胍。

二甲双胍引发乳酸中毒风险存争议

既往限制二甲双胍的使用主要是考虑乳酸中毒风险，事实上，尽管二甲双胍清除随着肾功能减退而下降，但 $\text{eGFR} > 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 患者常规剂量应用二甲双胍，血药浓度仍然维持在正常范围内。在普通糖尿病患者中，与其他降糖药物相比，未发现服用二甲双胍增加乳酸中毒风险，而二甲双胍是否增加慢性肾脏病患者的乳酸中毒风险，目前

临床研究结果仍存在争议。

2014 年 Eppenga 等研究结果发表于 Diabetes Care 杂志，该研究应用英国综合医疗研究数据库数据，调查 223 968 例应用二甲双胍及 34 571 例应用其他降糖药物的糖尿病患者，结果表明，在 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 患者中，二甲双胍使用增加乳酸中毒风险。然而该研究存在基线 25% 病例肾功能信息缺失及乳酸中毒

诊断标准不足，因而研究结论存在争议。

同期杂志上 Richy 等发表文章，应用相同数据库评价肾功能不全患者使用二甲双胍与乳酸中毒关系，结果显示，各肾功能不全组间乳酸中毒风险存在增加趋势，但差异无统计学意义。因而，二甲双胍增加晚期肾功能不全的死亡风险，与乳酸中毒可能无关，需进一步探索其生物学机制。

全球各指南中二甲双胍推荐存差异

对于二甲双胍的使用要求，全球各临床指南推荐并不完全相同，而且在实际临床治疗中并未完全按照指南执行。Warren 等调查了 11 297 例门诊糖尿病患者，以估算肾小球滤过率（ eGFR ） $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 为限制使用标准，结果发现，高达 25.5% 患者未

能遵循指南调整及停用二甲双胍药物。

依据 2012 年改善全球肾脏病预后组织（KIDGO）指南推荐，对于 $\text{eGFR} < 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 者，二甲双胍药物需评估后使用， $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 则需停用。

2014 KIDGO（补

充说明）推荐，稳定状态下慢性肾脏病患者风险相对小，然而，在急性肾损伤及容量丢失时风险大， $\text{eGFR} < 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ，建议二甲双胍剂量 $< 1 \text{ g/d}$ 。故在临床实践中需加强专科医师培训及患者定期随访，依据肾功能情况调整二甲双胍使用，保证安全使用药物。

慢性肾病患者降糖药物受限 DPP-4 抑制剂或为新选择

有效的血糖控制可改善慢性肾脏病患者预后，然而慢性肾脏病患者受限降糖药物蓄积及药物不良反应，降糖药物选择非常有限。

近年来新型的二肽基

肽酶-4（DPP-4）抑制剂，通过减少体内胰岛样多肽，胰高血糖素样肽-1 的降解，促进胰岛素分泌，血糖依耐性降糖，可能成为有效降糖的新选择。

多个随机对照研究及

Meta 分析结果表明，在中晚期肾功能不全患者中，DPP-4 抑制剂可以有效降糖，不增加低血糖发生，具有良好耐受性和安全性，但仍需更为长期大样本的安全性观察。