

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.07.014

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20221201.1244.008.html\(2022-12-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20221201.1244.008.html(2022-12-01))

二甲双胍对 2 型糖尿病患者凝血功能的影响

刘钰熙,冯大雄[△]

(西南医科大学附属医院骨科,四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 探讨二甲双胍对 2 型糖尿病(T2DM)患者凝血功能的影响。**方法** 回顾性选取 2020 年 8 月至 2021 年 8 月在该院内分泌科和脊柱外科住院的 T2DM 患者 209 例,按照患者是否服用二甲双胍分为二甲双胍组(138 例)和对照组(71 例),再对二甲双胍组进行亚组分析,分为低(<1 g/d)、中($1\sim 2$ g/d)、高(≥ 2 g/d)剂量组,评价二甲双胍服药剂量对 T2DM 患者凝血功能的影响。**结果** 二甲双胍组血小板(PLT)、凝血酶时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(TT)与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。二甲双胍各亚组患者纤维蛋白原(FIB)显著高于对照组,差异有统计学意义($P=0.007$),多因素分析表明,服用二甲双胍是 T2DM 患者 FIB 升高的独立影响因素 [$\beta=0.340, SE=0.107, t=3.168, P=0.002, 95\%CI(0.129, 0.552)$]。二甲双胍各亚组中,除低剂量组患者 FIB 与对照组比较差异无统计学意义($P>0.008$)外,其余组别两两比较差异均有统计学意义($P<0.008$);多因素分析表明,二甲双胍服药剂量是 T2DM 患者 FIB 的独立影响因素 [$\beta=0.393, SE=0.059, t=6.661, 95\%CI(0.277, 0.510)$]。**结论** 中、高剂量的二甲双胍可升高 T2DM 患者 FIB 水平,且剂量越高作用越明显。

[关键词] 糖尿病,2 型;二甲双胍;凝血功能**[中图法分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)07-1026-04

Effect of metformin on coagulation function in patients with type 2 diabetes

LIU Yuxi, FENG Daxiong[△]

(Department of Spinal Surgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of metformin on coagulation function in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** Two hundred and nine patients with T2DM who were hospitalized in the department of endocrinology and spinal surgery of this hospital from August 2020 to August 2021 were retrospectively selected. They were divided into the metformin group (138 cases) and the control group (71 cases) according to whether they took metformin or not, the metformin group was further divided into the low (1 g/d), medium (1-2 g/d), high (≥ 2 g/d) dose groups according to the dose of metformin. Then a subgroup analysis was performed on the metformin group to evaluate the effect of metformin and its dose on the coagulation function of T2DM patients. **Results** There were no significant differences in platelet (PLT), thrombin time (PT), activated partial thrombin time (APTT) and prothrombin time (TT) between the metformin group and the control group ($P>0.05$). The fibrinogen (FIB) of patients in each subgroup of metformin group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P=0.007$). Multi-factor analysis showed that, taking metformin was an independent risk factor of FIB elevation in T2DM patients [$\beta=0.340, SE=0.107, t=3.168, P=0.002, 95\%CI(0.129, 0.552)$]. In each subgroup of metformin, there was no significant difference between the low dose group and the control group ($P>0.008$), the differences among other groups were statistically significant ($P<0.008$). Multiple-factor analysis showed that, the dose of metformin was an independent influencing factor of FIB [$\beta=0.393, SE=0.059, t=6.661, P<0.001, 95\%CI(0.277, 0.510)$]. **Conclusion** Medium and high doses of metformin can increase the level of FIB in T2DM patients, and the higher the dose, the more obvious the effect.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; metformin; function of blood coagulation

2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是临床常见的慢性内分泌代谢性疾病。二甲双胍是双胍类口服降糖药物,是目前 T2DM 的一线用药^[1]。在临床工作中,笔者发现部分术前服用二甲双胍降糖的 T2DM 患者在围术期伴有凝血功能障碍,但二甲双胍对 T2DM 患者凝血功能影响的研究相对较少。本研究对 209 例在本院住院的 T2DM 患者的临床资料进行回顾性分析,拟观察服用二甲双胍对 T2DM 患者凝血功能的影响,为 T2DM 伴凝血功能障碍的发生发展机制提供线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 8 月至 2021 年 8 月在本院内分泌科和脊柱外科住院并诊断为 T2DM 患者的临床资料。并按照患者是否服用二甲双胍分为二甲双胍组(138 例)和对照组(71 例);其中二甲双胍组进一步根据服药剂量分为低剂量组(<1 g/d, 30 例)、中剂量组($1\sim <2$ g/d, 75 例)、高剂量组(≥ 2 g/d, 33 例),进行亚组分析。临床资料收集通过复习病历及电话随访获取。纳入标准:按照 1999 年 WHO 糖尿病诊断和分型标准诊断的 T2DM 患者;服用二甲双胍判断标准为在住院前至少服用 6 个月以上二甲双胍(包括缓释片);未服用二甲双胍判断标准为在住院前至少 1 年未服用过二甲双胍(包括缓释片),或糖尿病病程期间从未使用过二甲双胍。排除标准:伴有心、肝、肾、肺等严重器质性病变者;合并血液系统或造血系统功能障碍者;近期正在服用影响或可能影响凝血功能的药物者;合并恶性肿瘤者;在住院前服用二甲双胍只有 1~5 个月者;临床资料不完整或不能提供可靠用药情况者。本研究通过本院伦理委员会审核(KY2021242)。

1.2 方法

(1)收集患者年龄、性别等一般人口学资料;(2)入院时 T2DM 病程、糖尿病并发症情况、血压、血生化

检验结果、是否服用二甲双胍及服药剂量、其他主要治疗用药等。统计分析二甲双胍对 T2DM 患者凝血功能的影响。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据统计分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示;计数资料以例数和百分率(%)表示。采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行 2 组间连续变量的比较;采用 Kruskal-Wails H 秩和检验进行多组间连续变量的比较;采用 χ^2 检验或 fisher 确切概率法进行 2 组间计数资料的比较;多因素分析采用多重线性回归,应用逐步法筛选自变量。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$;两两比较时,校正后检验水准 $\alpha'=0.008$ 。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

二甲双胍组 T2DM 病程较对照组长($P=0.044$),2 组患者的年龄、性别、吸烟史、T2DM 并发症情况、血压、血生检验结果、其他主要治疗用药比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 二甲双胍组和对照组患者凝血功能指标比较

将 2 组患者的凝血功能指标进行比较,血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);但二甲双胍组患者纤维蛋白原(FIB)显著高于对照组($P=0.007$),见表 2。以患者的年龄、性别、吸烟史、T2DM 病程、T2DM 并发症、血压、血生化检验结果、是否服用二甲双胍、其他主要治疗用药为自变量,应用多重线性回归对 FIB 进行多因素分析;结果显示:服用二甲双胍是 FIB 升高的独立影响因素 $[\beta=0.340, SE=0.107, t=3.168, P=0.002, 95\%CI(0.129, 0.552)]$ 。

表 1 二甲双胍组和对照组患者一般资料比较

项目	二甲双胍组($n=138$)	对照组($n=71$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄 $[M(P_{25}, P_{75})]$, 岁	57(51, 63)	57(49, 64)	-0.007	0.994
男/女(n)	68/70	42/29	1.835	0.175
吸烟 $[n(\%)]$	26(18.8)	19(26.8)	1.741	0.187
T2DM 病程 $[M(P_{25}, P_{75})]$, 月	72(36, 120)	48(6, 120)	-2.015	0.044
T2DM 并发症 $[n(\%)]$	89(64.5)	51(71.8)	1.142	0.285
收缩压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	128 \pm 18	129 \pm 18	-0.399	0.690
舒张压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	78(72, 84)	75(71, 87)	-0.551	0.582
TC $[M(P_{25}, P_{75})]$, mmol/L	4.64(3.95, 5.25)	4.87(4.11, 5.45)	-1.363	0.173
TG $[M(P_{25}, P_{75})]$, mmol/L	1.63(1.11, 2.77)	1.45(1.08, 2.26)	-1.328	0.184
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.75 \pm 0.95	3.01 \pm 0.93	-1.867	0.063

续表 1 二甲双胍组和对照组患者一般临床资料比较

项目	二甲双胍组($n=138$)	对照组($n=71$)	$t/\chi^2/Z$	P
HDL-C[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.13(0.91, 1.36)	1.06(0.94, 1.33)	-0.184	0.854
降压药[$n(\%)$]				
ACEI/ARB 类	8(5.8)	7(9.9)	1.161	0.281
CCB	15(10.9)	8(11.3)	0.008	0.931
β -受体阻滞剂	0	1(1.4)		0.340
利尿剂	1(0.7)	1(1.4)		1.000
其他口服降糖药 ^a [$n(\%)$]				
磺脲类	38(27.5)	15(21.1)	1.017	0.313
α -糖苷酶抑制剂	23(16.7)	9(12.7)	0.576	0.448
格列奈类	3(2.2)	3(4.2)	0.163	0.686
噻唑烷二酮类	9(6.5)	4(5.6)	0.000	1.000
DPP-4 抑制剂	7(5.1)	2(2.8)	0.161	0.688
SGLT 抑制剂	10(7.2)	4(5.6)	0.022	0.881
GLP-1 类似物	0	1(1.4)		0.340
他汀类[$n(\%)$]	1(0.7)	0		1.000

TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体阻滞剂;CCB:钙离子通道阻断剂;1 mm Hg = 0.133 kPa;^a:口服降糖药中排除二甲双胍。

表 2 二甲双胍组和对照组患者凝血功能指标比较

项目	二甲双胍组($n=138$)	对照组($n=71$)	t/Z	P
PLT($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	214 \pm 61	198 \pm 51	1.835	0.068
PT[$M(P_{25}, P_{75}), s$]	10.9(10.5, 11.7)	10.9(10.6, 11.5)	-0.337	0.736
APTT[$M(P_{25}, P_{75}), s$]	25.5(24.3, 27.9)	25.3(24.0, 26.8)	-0.941	0.347
TT[$M(P_{25}, P_{75}), s$]	17.1(16.4, 17.7)	17.3(16.4, 17.8)	-1.601	0.109
FIB[$M(P_{25}, P_{75}), g/L$]	3.15(2.58, 3.66)	2.80(2.42, 3.34)	-2.704	0.007

2.3 二甲双胍服药剂量对 FIB 的影响

低剂量组、中剂量组、高剂量组和对照组患者 FIB 分别为 2.57(2.35, 2.89)、3.19(2.62, 3.65)、3.61(3.13, 4.40)、2.80(2.42, 3.34) g/L, 4 组患者 FIB 比较差异有统计学意义($F=39.235, P<0.001$); 两两比较结果显示:除了对照组与低剂量组比较差异无统计学意义($P>0.008$)外,其余组别两两比较差异均有统计学意义($P<0.008$),中剂量组患者 FIB 高于对照组($Z=-2.747, P=0.006$)和低剂量组($Z=-3.981, P<0.001$)、高剂量组患者 FIB 高于中剂量组($Z=-2.995, P=0.003$)。以患者的年龄、性别、吸烟史、T2DM 病程、T2DM 并发症、血压、血生化检验结果、二甲双胍服药剂量、其他主要治疗用药为自变量,应用多重线性回归对 FIB 进行多因素分析;结果显示:二甲双胍服药剂量是 T2DM 患者 FIB 的独立影响因素[$\beta=0.393, SE=0.059, t=6.661, P<0.001, 95\%CI(0.277, 0.510)$]。

3 讨论

二甲双胍主要通过抑制肝脏糖异生发挥降糖作

用,而目前大多数学者认为,激活 LKB1/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)途径是二甲双胍抑制糖异生的关键机制。AMPK 作为细胞内能量感受器和代谢调节剂,不仅可以控制合成代谢向分解代谢转化,还能参与调控细胞的氧化应激、内质网应激、自噬调节等生物学过程,是研究糖尿病及其代谢相关疾病的核心。在细胞能量储备降低,即 ATP 水平降低或 AMP 水平升高的情况下,AMPK 信号通路通过激活非典型蛋白激酶 C、上调小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)、上调肝脏去乙酰化酶 STIRT1 基因的表达等,进一步下调糖异生基因的表达,达到抑制肝脏糖异生的目的^[2-6]。此外,近年来一些二甲双胍 LKB1/AMPK 通路非依赖的作用机制也陆续被报道,如通过影响细胞内 ATP 与 AMP 的比值直接调节肝脏糖异生过程、通过对抗胰高血糖素信号系统发挥改善血糖的作用等^[7-8]。

FIB 作为体内一种重要的凝血因子,是由肝脏细胞合成、分泌的可溶性糖蛋白,其在凝血酶的作用下转变为纤维蛋白而发挥其生理止血功能^[9]。FIB 升高

可直接损伤内皮细胞,内皮下胶原暴露,组织因子释放,促进平滑肌增生和迁移、血液粘滞度增加、血小板聚集,容易形成血栓,是 T2DM 患者血液高凝状态、血栓形成的独立影响因素^[10]。本研究中,服用二甲双胍患者的 FIB 显著升高,且多因素分析表明服用二甲双胍是 FIB 升高的独立影响因素。在亚组分析中,虽然低剂量组 FIB 较对照组差异无统计学意义($P > 0.008$),但中剂量组患者 FIB 高于对照组($P = 0.006$)和低剂量组($P < 0.001$)、高剂量组患者 FIB 高于中剂量组($P = 0.003$),多因素分析表明二甲双胍服药剂量是 FIB 的独立影响因素。有学者认为,二甲双胍作用的直接靶点不在肝脏,而在肠道,可通过影响维生素 B₁₂ 在肠道的吸收引起维生素 B₁₂ 降低而同型半胱氨酸(Hcy)升高,Hcy 可促进血栓调节因子的表达,激活凝血因子,增加血栓形成风险^[11-14]。而二甲双胍使 FIB 升高的具体机制有待进一步研究。同时有报道称,二甲双胍能通过降低 BMI、血浆 TG 而降低心血管并发症的发生风险,从而使心血管系统获益^[15],但与本研究并不矛盾。

综上所述,二甲双胍可以升高 T2DM 患者 FIB,且服药剂量越高其作用越明显。对于长期大剂量服用二甲双胍的患者,建议定期复查凝血指标。本研究为回顾性观察研究,该结果还需大规模随机对照临床试验进一步证实。

参考文献

- [1] SCARPELLO J H B, HOWLETT H C S. Metformin therapy and clinical uses[J]. *Pediatr Diabetes*, 2017, 18(1): 10-16.
- [2] CATON P W, NAYUNI N K, KIESWICH J, et al. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis through induction of SIRT1 and GCN5 [J]. *J Endocrinol*, 2010, 205(1): 97-106.
- [3] HE L, SABET A, DJEDJOS S, et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein [J]. *Cell*, 2009, 137(4): 635-646.
- [4] KIM Y D, PARK K G, LEE Y S, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP [J]. *Diabetes*, 2008, 57(2): 306-314.
- [5] LEE J M, SEO W Y, SONG K H, et al. AMPK-dependent repression of hepatic gluconeogenesis via disruption of CREB center dot CRCT2 complex by orphan nuclear receptor small heterodimer partner [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(42): 32182-32191.
- [6] LIU Y, DENTIN R, CHEN D, et al. A fasting inducible switch modulates gluconeogenesis via activator/coactivator exchange [J]. *Nature*, 2008, 456(7219): 269-273.
- [7] 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]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2355-2369.
- [8] MILLER R A, CHU Q, XIE J, et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP [J]. *Nature*, 2013, 494(7436): 256-260.
- [9] DE MOERLOOSE P, CASINI A, NEERMAN-ARBEZ M. Congenital fibrinogen disorders: an update [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(6): 585-595.
- [10] LI X H, GUAN L Y, LIN H Y, et al. Fibrinogen: a marker in predicting diabetic foot ulcer severity [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2358321.
- [11] TAN H, JIANG X, YANG F, et al. Hyperhomocysteinemia inhibits post-injury reendothelialization in mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(1): 253-262.
- [12] ELDIBANY M M, CAPRINI J A. Hyperhomocysteinemia and thrombosis-an overview [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131(6): 872-884.
- [13] PFLIPSEN M C, OH R C, SAGUIL A, et al. The prevalence of vitamin B-12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study [J]. *J Am Board Fam Med*, 2009, 22(5): 528-534.
- [14] MADIRAJU A K, ERION D M, RAHIMI Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase [J]. *Nature*, 2014, 510(7506): 542-546.
- [15] VELLA S, BUETOW L, ROYLE P, et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(5): 809-820.