

# New Research Progress of the Effect of Metformin on Plasma Vitamin B12 and Homocysteine

Liu Chen, Kunquan Guo\*

Department of Endocrinology, Affiliated Sinopharm Dongfeng General Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan Hubei

Email: 592030456@qq.com, \*oskq@163.com

Received: Jun. 19<sup>th</sup>, 2018; accepted: Jul. 9<sup>th</sup>, 2018; published: Jul. 23<sup>rd</sup>, 2018

## Abstract

Metformin is effective in reducing glucose, reducing body weight, lowering blood pressure, regulating blood lipids, improving fibrinolytic activity and insulin resistance, treating polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver with mild side effects. It has been widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and has become a first-line drug for type 2 diabetes mellitus treatment. In recent years, some scholars at home and abroad believe that long-term use of metformin therapy affects the absorption of vitamin B12 in the digestive tract, thus increasing the plasma homocysteine level and further promoting cardiovascular disease and the occurrence of diabetic complications. It is suggested that metformin combined with vitamin B12 in the treatment of diabetic patients can prevent the increase of plasma homocysteine and delay the occurrence of various complications of diabetes. At the same time, it also provides help and guidance for the clinical application of metformin.

## Keywords

Metformin, Vitamin B12, Homocysteine

# 二甲双胍对血浆维生素B12和同型半胱氨酸影响的研究新进展

陈 柳, 郭昆全\*

湖北医药学院附属国药东风总医院内分泌科, 湖北 十堰

Email: 592030456@qq.com, \*oskq@163.com

\*通讯作者。

收稿日期: 2018年6月19日; 录用日期: 2018年7月9日; 发布日期: 2018年7月23日

## 摘要

二甲双胍因其有效的降糖、减重、降压、调脂、改善纤溶活性及胰岛素抵抗、治疗多囊卵巢综合症及非酒精性脂肪肝等作用, 且副作用轻微, 被广泛用于治疗2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM), 目前已成为T2DM治疗的一线用药。近些年国内外部分学者认为, 长期服用二甲双胍治疗影响消化道维生素B12 (VitB12)的吸收, 从而升高血浆同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy), 进一步促进心血管疾病和糖尿病并发症的发生。建议二甲双胍联合VitB12治疗糖尿病人, 可预防血浆同型半胱氨酸升高, 延缓糖尿病各种并发症的发生。同时也为临床二甲双胍的应用提供帮助和指导。

## 关键词

二甲双胍, 维生素B12, 同型半胱氨酸

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

T2DM 是由于胰岛素分泌相对不足或胰岛素作用缺陷引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。40年来, 随着我国人口老龄化与生活方式的变化, 糖尿病从少见病变成一个流行病, 糖尿病患病率从1980年的0.67%飙升至2013年的10.4% [1]。药物治疗是抗高血糖的首选方式, 其中二甲双胍是大多数指南推荐的一线药物, 也广泛应用于多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)、糖尿病前期和其他涉及胰岛素抵抗的疾病[2]。二甲双胍降血糖机制主要通过[3]: 1) 作用于肝脏, 抑制糖异生, 减少肝糖输出; 2) 作用于外周组织(肌肉、脂肪), 改善肌肉糖原合成, 降低游离脂肪酸, 提高胰岛素敏感性, 增加对葡萄糖的摄取和利用; 3) 作用于肠道, 抑制肠壁细胞摄取葡萄糖, 提高GLP-1水平。对T2DM患者, 若无二甲双胍使用禁忌或药物耐受, 二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗中[3]。但有相关研究认为, 长期二甲双胍的治疗可降低血浆VitB12的浓度, 升高血浆Hcy水平, 进一步促进糖尿病并发症的发生, 其不良影响可能会制约二甲双胍的普遍应用。但也有研究认为, 二甲双胍可降低血浆Hcy, 长期服用可防治心血管事件。本文就二甲双胍对血浆VitB12和Hcy影响的研究新进展作以下综述。

## 2. 二甲双胍对血浆VitB12的影响

目前关于二甲双胍与血清VitB12水平相关性的研究结论尚不完全一致。有研究[4] [5]认为二甲双胍可引起血清VitB12水平下降, 并与二甲双胍治疗时间及剂量明显相关。关于二甲双胍降低血清VitB12水平的机制包括以下几个方面: 1) 影响回肠末端钙依赖的维生素B12-内因子(IF)复合物与回肠末端黏膜上皮细胞Cubilin受体的结合过程[6]; 2) 二甲双胍相关的胃肠功能紊乱及抑酸剂的使用减少胃酸和IF的分泌, 从而影响维生素B12-IF复合物的形成和吸收[7]; 3) 二甲双胍竞争性抑制VitB12在回肠末端的吸收, 或使介导VitB12吸收的酶失活[8]; 4) 二甲双胍通过增加VitB12在肝脏的蓄积而使血清VitB12水平下降[9]。国外学者Out等[5]通过52个月的双胍对安慰剂治疗T2DM的随机对照实验, 证实二甲

二甲双胍不仅降低了血清 VitB12, 同时也升高了血清甲基丙烯酸甲酯, 从而加重了神经病变评分。Aroda 等[10]的糖尿病预防计划研究结果也证实了长期二甲双胍的使用和 VitB12 的缺乏有关, 并且长期的缺乏可使贫血的发生率增加, 建议二甲双胍使用者应常规监测 VitB12 水平。Lohmann 等[11]的随机对照实验表明, 二甲双胍治疗 6 个月后维生素 B12 缺乏症发生率增加, 但与贫血无关, 认为需要更长的二甲双胍治疗时间进一步证明。Nervo 等[12]的横研究断面表明, 二甲双胍治疗的糖尿病患者有 VitB12 缺乏的高发率, 且老年患者, 长期二甲双胍治疗的患者以及低 VitB12 摄取的患者更容易发生 VitB12 缺乏。

PCOS 是育龄妇女最常见的内分泌紊乱性疾病, 其病理生理改变范围广泛, 涉及神经内分泌、糖代谢、脂代谢、卵巢调控因素异常。育龄妇女中 PCOS 的患病率约为 5%~10%, 临床主要表现为月经失调、肥胖、多毛、不孕等。高雄激素血症、高胰岛素血症和胰岛素抵抗(IR)是其重要的病理生理特征[13]。二甲双胍 1500~2500 mg/d, 伴或不伴有糖尿病者均可使用, 能有效地降低体重, 改善胰岛素敏感性, 降低胰岛素水平, 使毛发减少甚至可恢复月经与排卵。Esmailzadeh 等[14]的干预性研究表明, 6 个月的双胍治疗 PCOS 患者可使血浆 VitB12 降低, 且有统计学意义, 尤其对肥胖以及高胰岛素血症的 PCOS 患者 VitB12 下降更明显。

妊娠糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠前糖代谢正常或有潜在糖耐量减退, 妊娠期才出现的糖尿病。GDM 患者糖代谢多数于产后能恢复正常, 但将来患 2 型糖尿病机会增加。传统观点认为二甲双胍禁用于 GDM, 因此临床上通常用胰岛素降糖治疗。但近年有学者发现, 孕前和孕早期使用二甲双胍不仅不会增加胎儿畸形, 而且对轻度胰岛素抵抗患者还可提高受孕率。Gatford 等[15]通过用二甲双胍和胰岛素对比治疗 GDM 患者, 并测定血浆 VitB12 的水平, 发现二甲双胍治疗的 GDM 患者血浆 VitB12 下降的更多, 同时也认为二甲双胍治疗 GDM 是安全的, 但是并没有说明妊娠期间使用二甲双胍是否需要额外补充 VitB12 或其它物质。

但也有部分研究报道, 长期二甲双胍的使用并未引起血浆 VitB12 的缺乏。Greibe 等[9]的动物实验结果显示: 二甲双胍仅改变了体内 VitB12 的组织分布, 增加了肝脏蓄积的 VitB12, 减少了循环中及肾脏的 VitB12, 并未减少体内总的 VitB12 的量。同时, 也有国外学者[16]的横断面对照研究表明, 无论是否有二甲双胍治疗, 血浆 VitB12 的水平没有任区别, 认为二甲双胍并没有引起血浆 VitB12 的缺乏, 考虑可能与二甲双胍使用的时间及剂量有关。

### 3. 二甲双胍对血浆 Hcy 的影响

目前二甲双胍与血浆 Hcy 水平相关性的研究结论也不完全一致。有研究[17][18][19]认为长期服用二甲双胍可使血浆 Hcy 水平上升。Hcy 是含硫氨基酸代谢过程中的重要中间产物, 其在体内的代谢途径主要有以下几种: 1) 转硫化途径: Hcy 在胱硫醚- $\beta$ -合成酶催化下, 与丝胺酸缩合形成胱硫醚, 胱硫醚在 r-胱硫醚酶催化下进一步裂解为胱氨酸和  $\alpha$ -丁酮酸, 而维生素 B6 为这个过程的辅助因子。此途径除合成 Hcy 外, 还能有效降解甲基转移中不需要的过剩 Hcy。2) 再甲基化途径: Hcy 在蛋氨酸合成酶作用下, 以 5-甲基四氢叶酸为甲基供体, 再甲基化形成蛋氨酸, 其中 VitB12 是这个过程的辅助因子。长期服用二甲双胍会引起血浆 VitB12 和叶酸水平下降, 因此任何影响二者含量的因素都可使得 Hcy 再甲基化形成蛋氨酸过程受阻, 从而引起血浆 Hcy 升高。

Mohammadi 等[17]研究表明 T2DM 患者在单独服用二甲双胍后可明显升高血浆 Hcy, 尤其是在男性糖尿病患者中。然而, 如果在使用二甲双胍的同时联合使用叶酸(FA), 可以预防血浆 Hcy 浓度增加, 早期预防或延缓大血管并发症的出现, 可能有助于降低心脑血管的患病率和病死率。Vrbikova 等[18]认为, 短期 4 周持续的二甲双胍治疗(1000 mg/天), 就可以明显的增加 PCOS 患者血浆中的 Hcy。Kilicdag 等[19]也显示 PCOS 女性在二甲双胍持续治疗 3 个月后, 血浆中的 Hcy 显著升高, 但是治疗前和治疗后相比, 胰岛素抵

抗指数, 体重指数, FA 和 VitB12 的基本水平未见明显变化。有荟萃分析表明[20], GDM 妇女与糖耐量正常的妇女相比, 血浆 Hcy 水平显著升高, 而且在妊娠中期 Hcy 升高的更多。那么当短期二甲双胍治疗 GDM 患者时, 可引起血清 VitB12 下降, 从而导致 Hcy 再甲基化过程受阻, 进一步加重形成高 Hcy 血症。对妊娠期胎儿的发育造成不良影响, 并且可增加妊娠高血压病、羊水过多、早产及剖宫产等疾病发生率。

但也有研究认为二甲双胍治疗能够引起血浆 Hcy 下降, 从而使患者的心血管获益, 对早期 T2DM 的治疗具有较好的疗效, 究其原因, 主要是因为二甲双胍能使 T2DM 患者血液循环中的凝血因子 VII 抗原下降和纤溶酶原激活剂抑制因子-1 (PAI-1)降低有关, 从而降低 T2DM 患者血栓形成的危险。国内学者付勇南等[21]的细胞实验表明, 高 Hcy 可降低内皮细胞的细胞活力, 增加氧化应激, 促使内皮细胞受损, 而二甲双胍的治疗可能通过激活 AMPK 通路, 抑制血管内皮细胞的氧化应激, 使细胞内的超氧阴离子、羟自由基、氧自由基等活性水平下降, 抑制 Hcy 的内皮损伤作用, 从而产生血管内皮细胞保护作用, 因此可发挥心血管保护作用。Hoogeveen 等[22]在早期的研究就表明, 持续二甲双胍治疗 T2DM 患者至少 6 个月, 对血浆总的 Hcy 影响不大。此外, Carlsen 等[23]也报道了二甲双胍治疗 PCOS 患者虽可使血清 FA 和 VitB12 降低, 但对患者血浆 Hcy 水平没有影响。国内也有学者[24]显示二甲双胍治疗 PCOS 患者时程达 3 个月则可显著降低患者血清 Hcy, 继续延长治疗时间并不会进一步降低血清 Hcy。此外, 肥胖的 PCOS 女性在二甲双胍治疗后血清 Hcy 水平下降更明显。其原因可能是二甲双胍可减轻体重, 改善胰岛素抵抗和高胰岛素血症。国内有病例对照研究[25]表明, 二甲双胍联合胰岛素治疗 GDM 患者后胱抑素 C 与 Hcy 均显著降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。且二甲双胍治疗后妊娠高血压病、羊水过多、早产及剖宫产发生率均降低, 因此认为二甲双胍联合胰岛素治疗 GDM 可以较好地控制血糖, 降低血清胱抑素 C 与 Hcy, 并显著改善母婴结局。

#### 4. 二甲双胍对血浆 VitB12 和 Hcy 影响与糖尿病神经血管并发症的关系

Hcy 是心脑血管疾病的独立危险因素, 高 Hcy 血症可能促进糖尿病患者发生血管病变, 机制可能有以下几种[26] [27]: 1) 内皮毒性作用: Hcy 可引起血管内皮细胞的损伤, 破坏血管壁的弹力层和胶原纤维。2) 刺激血管平滑肌细胞增生: Hcy 可直接诱导血管平滑肌细胞增殖, 并通过信号传导的方式干扰血管平滑肌细胞的正常功能。3) 致血栓作用: Hcy 促进血栓调节因子的表达, 激活蛋白 C, 使凝血因子 XII、V 和血小板内前列腺素合成增加, 从而促进血小板的粘附和聚集。4) 糖类、蛋白质、脂肪代谢紊乱: 动脉内皮损伤时, Hcy 可促进脂质沉积于细胞壁, 刺激泡沫细胞形成, 并改变动脉壁糖蛋白分子的纤维化结构, 促进斑块钙化, 导致粥样硬化。5) 协同糖尿病中的糖基化终末代谢产物加剧血管内皮损伤, 从而促使糖尿病患者尿微量清蛋白的发生。

有学者认为, 服用二甲双胍治疗 T2DM 可致血清 VitB12 降低, 因此较易出现贫血和糖尿病周围神经病变等并发症, 同时血浆 Hcy 升高, 进一步加重糖尿病心脑血管并发症及周围神经病变。Roy 等[28]的横断面研究证实了这一观点, 表明短期二甲双胍的治疗就可以引起血清 VitB12 的降低和 Hcy 的升高, 这正是 T2DM 患者患糖尿病周围神经病的原因, 建议对于用二甲双胍治疗的糖尿病患者可以早期进行 VitB12 和叶酸的干预及定期分析, 从而降低糖尿病周围神经病变的发生率。Sato 等[29]的研究表明, 二甲双胍引起糖尿病患者 VitB12 的降低与 Hcy 的升高有关, 同时, 高 Hcy 血症可致糖尿病视网膜病变。另外, 有学者也证实了 Hcy、FA、维生素 B6 及 VitB12 含量与糖尿病及其并发症密切相关, 补充 FA 及 VitB12 治疗可能有助于改善预后。

但是, 国内也有研究[30]认为初发的 T2DM 患者已经存在 Hcy 升高, 颈动脉内膜增厚和神经病变, 经过 1 年的二甲双胍干预治疗后, Hcy 和颈动脉内膜中层厚度以及神经病变均显著改善, 因此认为 T2DM 患者经二甲双胍治疗后可使大血管病变获益, 将二甲双胍应用于临床糖尿病大血管病变的防治值得推广。

国外学者 Russo 等[31]的研究表明二甲双胍治疗与轻度 VitB12 降低有关, 但不会导致糖尿病周围神经病变。Raizada 等[32]也证实了二甲双胍治疗后血清 VitB12 缺乏的糖尿病患者, 并没有更高的贫血或糖尿病周围神经病变发生率。

## 5. 小结

综上所述, 目前国内外大部分研究认为长期二甲双胍治疗可引起 VitB12 的吸收障碍, 从而引起血浆 VitB12 浓度降低, 升高血浆 Hcy, 进而导致心脑血管并发症和糖尿病周围神经病变的发生。并且建议在二甲双胍治疗的人群中联合应用 VitB12 和 FA 可明显减少 VitB12 缺乏的发生率, 可以显著控制患者体内 Hcy 的增加, 预防各种并发症的发生, 具有较高的临床应用价值, 同时需要定期监测二甲双胍使用者血浆 VitB12 和 Hcy 浓度, 为临床二甲双胍的使用提供指导意义。更有国外学者 Mazokopakis [33]建议长期用二甲双胍治疗的患者每年肌肉注射 1000 ug 的 VitB12, 不仅可以提供每年 VitB12 的需要, 还可以避免对维生素 B12 的年度筛查。本综述在其它研究基础之上进一步综述了二甲双胍对血清 VitB12 和 Hcy 影响的相对面, 且首次综述了二甲双胍对糖尿病神经血管并发症的保护作用, 并通过不同的人群进行阐述, 具有新颖性。关于二甲双胍使用时间, VitB12 减少的量以及血浆 Hcy 升高幅度之间的关系仍需要进一步的研究证明。

## 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [2] Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., *et al.* (2015) 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. *Diabetes Care*, **38**, 140-149. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>
- [3] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 871-884.
- [4] 张永红. 2 型糖尿病患者服用二甲双胍后维生素 B12 缺失增加[J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2017, 33(4): 48-50.
- [5] Out, M., Kooy, A., Lehert, P., *et al.* (2018) Long-Term Treatment with Metformin in Type 2 Diabetes and Methylmalonic Acid: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled 4.3 Year Trial. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **32**, 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.11.001>
- [6] Kocaciftci, G., Aydoğan, Ü., Akbulut, H., *et al.* (2013) The Effects of Metformin and Metformin plus Calcium Treatments on Serum Vitamin B12 Levels. *Nobel Medicus*, **9**, 58-63.
- [7] Varughese, G.I. and Scarpello, J.H.B. (2007) Metformin and Vitamin B12 Deficiency: The Role of H2 Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors. *Age Ageing*, **36**, 110-111; Discussion 111. <https://doi.org/10.1093/ageing/af1139>
- [8] Singh, A.K., Kumar, K., Karmakar, D., *et al.* (2013) Association of B12 Deficiency and Clinical Neuropathy with Metformin Use in Type 2 Diabetes Patients. *Journal of Postgraduate Medicine*, **59**, 253-257. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.123143>
- [9] Greibe, E., Miller, J.W., Foutouhi, S.H., *et al.* (2013) Metformin Increases Liver Accumulation of Vitamin B12—An Experimental Study in Rats. *Biochimie*, **95**, 1062-1065. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.02.002>
- [10] Aroda, V.R., Edelstein, S.L., Goldberg, R.B., *et al.* (2016) Long-Term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 1754-1761. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754>
- [11] Lohmann, A.E., Liebman, M.F., Brien, W., *et al.* (2017) Effects of Metformin versus Placebo on Vitamin B12 Metabolism in Non-Diabetic Breast Cancer Patients in CCTG MA.32. *Breast Cancer Research and Treatment*, **164**, 371-378. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4265-x>
- [12] Nervo, M., Lubini, A., Raimundo, F.V., *et al.* (2011) Vitamin B12 in Metformin-Treated Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study in Brazil. *Revista da Associação Médica Brasileira*, **57**, 46-49. [https://doi.org/10.1016/S0104-4230\(11\)70015-X](https://doi.org/10.1016/S0104-4230(11)70015-X)
- [13] 郁明霞. 多囊卵巢综合征和心血管并发症[J]. 中国医药指南, 2011, 9(23): 37-39.
- [14] Esmaeilzadeh, S., Gholinezhad-Chari, M. and Ghadimi, R. (2017) The Effect of Metformin Treatment on the Serum

- Levels of Homocysteine, Folic Acid, and Vitamin B12 in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences*, **10**, 95-101. [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_74\\_16](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_74_16)
- [15] Gatford, K.L., Houda, C.M., Lu, Z.X., *et al.* (2013) Vitamin B12 and Homocysteine Status during Pregnancy in the Metformin in Gestational Diabetes Trial: Responses to Maternal Metformin Compared with Insulin Treatment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **15**, 660-667. <https://doi.org/10.1111/dom.12080>
- [16] Rodríguezgutierrez, R., Montesvillarreal, J., Rodríguezvelver, K.V., *et al.* (2017) Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency: Untangling the Association. *The American Journal of the Medical Sciences*, **354**, 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.04.010>
- [17] Mohammadi, M., Amini, M., Aminiorroay, A., *et al.* (2009) Effect of Metformin and Folic Acid on Plasma Homocysteine Level in Type 2 Diabetic Patients. *International Journal of Medicine & Medical Sciences*, **1**, 88-90.
- [18] Vrbíková, J., Bicíková, M., Tallová, J., *et al.* (2002) Homocysteine and Steroids Levels in Metformin Treated Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **110**, 74-76. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23489>
- [19] Kilicdag, E.B., Bagis, T., Arim, E., *et al.* (2005) Administration of B-Group Vitamins Reduces Circulating Homocysteine in Polycystic Ovarian Syndrome Patients Treated with Metformin: A Randomized Trial. *Human Reproduction*, **20**, 1521-1528. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh825>
- [20] Gong, T., Wang, J., Yang, M., *et al.* (2016) Serum Homocysteine Level and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, **7**, 622-628.
- [21] 付勇南, 胡金兴, 杨媛, 等. 二甲双胍通过激活 AMPK 降低同型半胱氨酸对内皮细胞的损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(11): 1081-1085.
- [22] Hoogeveen, E.K., Kostense, P.J., Jakobs, C., *et al.* (1997) Does Metformin Increase the Serum Total Homocysteine Level in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus? *Journal of Internal Medicine*, **242**, 389-394. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00231.x>
- [23] Carlsen, S.M., Kjotrød, S., Vanky, E., *et al.* (2007) Homocysteine Levels Are Unaffected by Metformin Treatment in Both Nonpregnant and Pregnant Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **86**, 145-150. <https://doi.org/10.1080/00016340600855946>
- [24] 孔雯, 肖西悦, 曾天舒, 等. 二甲双胍对多囊卵巢综合征患者血清同型半胱氨酸水平影响的系统评价[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 44(5): 540-544.
- [25] 唐国珍, 张小霞, 谭爱香, 等. 盐酸二甲双胍与门冬胰岛素联合治疗对妊娠期糖尿病孕妇血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及母婴结局的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(2): 76-79.
- [26] Moghadasian, M.H., McManus, B.M. and Frohlich, J.J. (1997) Homocysteine and Coronary Artery Disease, Clinical Evidence and Genetic and Metabolic Background. *Archives of Internal Medicine*, **157**, 2299-2308. <https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440410025003>
- [27] Matthias, D., Becker, C.H., Riezler, R., *et al.* (1996) Homocysteine Induced Arteriosclerosis-Like Alterations of the Aorta in Normotensive and Hypertensive Rats Following Application of High Doses of Methionine. *Atherosclerosis*, **122**, 201-216. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(95\)05740-4](https://doi.org/10.1016/0021-9150(95)05740-4)
- [28] Roy, R.P., Ghosh, K., Ghosh, M., *et al.* (2016) Study of Vitamin B12 Deficiency and Peripheral Neuropathy in Metformin-Treated Early Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **20**, 631-637. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.190542>
- [29] Sato, Y., Ouchi, K., Funase, Y., *et al.* (2013) Relationship between Metformin Use, Vitamin B12 Deficiency, Hyperhomocysteinemia and Vascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrine Journal*, **60**, 1275-1280. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ13-0332>
- [30] 叶强. 2 型糖尿病大血管病变患者二甲双胍治疗后同型半胱氨酸及颈动脉内膜中层厚度的变化关系研究[J]. 中国医学工程, 2014, 22(10): 21.
- [31] Russo, G.T., Giandalia, A., Romeo, E.L., *et al.* (2016) Diabetic Neuropathy Is Not Associated with Homocysteine, Folate, Vitamin B12 Levels, and MTHFR C677T Mutation in Type 2 Diabetic Outpatients Taking Metformin. *Journal of Endocrinological Investigation*, **39**, 305-314. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0365-9>
- [32] Raizada, N., Jyotsna, V.P., Sreenivas, V., *et al.* (2017) Serum Vitamin B12 Levels in Type 2 Diabetes Patients on Metformin Compared to Those Never on Metformin: A Cross-Sectional Study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **21**, 424-428. [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_529\\_16](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_529_16)
- [33] Mazokopakis, E.E. and Starakis, I.K. (2012) Recommendations for Diagnosis and Management of Metformin-Induced Vitamin B12 (Cbl) Deficiency. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **97**, 359-367. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.06.001>

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)