

2 型糖尿病患者使用二甲双胍与缺血性脑卒中发病风险的队列研究

于 欢, 杨若彤, 王斯悦, 吴俊慧, 王梦莹, 秦雪英, 吴 涛, 陈大方, 武轶群[△], 胡永华

[北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系, 重大疾病流行病学教育部重点实验室(北京大学), 北京 100191]

[摘 要] **目的:**探索 2 型糖尿病患者中使用二甲双胍与缺血性脑卒中发生风险的关联。**方法:**基于“北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病家系队列”工作,采用队列研究设计,选取北京市房山区 2 625 例 2 型糖尿病患者,按照进入队列时是否使用二甲双胍,利用 Cox 比例风险回归模型比较不同组别随访过程中缺血性脑卒中的发生情况。使用二甲双胍的研究对象首先与所有未使用二甲双胍者进行比较,然后进一步分别与未使用降糖药者及使用其他降糖药者进行比较。**结果:**纳入的 2 型糖尿病患者平均年龄为(59.5 ± 8.7)岁,男性占 41.9%。中位随访时间为 4.5 年,共发生 84 例缺血性脑卒中,粗发病率为 6.4(95% CI: 5.0 ~ 7.7)/1 000 人年。研究对象中有 1 149 例使用二甲双胍,1 476 例未使用二甲双胍(其中 593 例使用其他降糖药物,883 例未使用降糖药物)。与未使用二甲双胍者相比,使用二甲双胍者发生缺血性脑卒中的风险比(hazard ratio, HR)为 0.58(95% CI: 0.36 ~ 0.93; P = 0.024)。与使用其他降糖药组相比,HR 为 0.48(95% CI: 0.28 ~ 0.84; P < 0.01);与未使用降糖药组相比,HR 为 0.65(95% CI: 0.37 ~ 1.13; P = 0.13)。在 ≥ 60 岁患者中,与所有未使用二甲双胍者及使用其他降糖药者比较,二甲双胍与缺血性脑卒中的关联具有统计学意义(HR: 0.48, 95% CI: 0.25 ~ 0.92; P < 0.05)。在血糖控制良好的患者中,二甲双胍使用和较低的缺血性脑卒中发病率相关(HR: 0.32, 95% CI: 0.13 ~ 0.77; P < 0.05);在血糖控制不良的患者中,该关联均无统计学意义(HR: 0.97, 95% CI: 0.53 ~ 1.79; P > 0.05);血糖控制与二甲双胍的使用对缺血性脑卒中的发生存在交互作用($P_{交互} < 0.05$)。**结论:**在我国北方农村 2 型糖尿病患者,尤其是在老年糖尿病患者中,二甲双胍的使用和较低的缺血性脑卒中发病风险相关;血糖控制水平和二甲双胍使用对缺血性脑卒中的发生可能存在交互作用。

[关键词] 队列研究;二甲双胍;缺血性脑卒中;2 型糖尿病

[中图分类号] R186.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2023)03-0456-09

doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2023.03.011

Metformin use and risk of ischemic stroke in patients with type 2 diabetes: A cohort study

YU Huan, YANG Ruo-tong, WANG Si-yue, WU Jun-hui, WANG Meng-ying, QIN Xue-ying, WU Tao, CHEN Da-fang, WU Yi-qun[△], HU Yong-hua

[Department of Epidemiology and Biostatistics, Peking University School of Public Health; Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China]

ABSTRACT Objective: To explore the association between the use of metformin and the risk of ischemic stroke in patients with type 2 diabetes. **Methods:** A prospective cohort study was designed from the Fangshan family cohort in Beijing. According to metformin use at baseline, 2 625 patients with type 2 diabetes in Fangshan, Beijing were divided into metformin group or non-metformin group and the incidence of ischemic stroke between the different groups during follow-up was estimated and compared by Cox proportional hazard regression model. The participants with metformin were first compared with all the participants who did not use metformin, and then were further compared with those who did not use hypoglycemic agents and those who used other hypoglycemic agents. **Results:** The patients with type 2 diabetes were with an average age of (59.5 ± 8.7) years, and 41.9% of them were male. The median follow-up time was 4.5 years. A total of 84 patients developed ischemic stroke during follow-up, with a crude incidence of 6.4 (95% CI: 5.0 - 7.7) per 1 000 person-years. Among all the participants, 1 149 (43.8%) took metformin, 1 476 (56.2%) were metformin non-users, including 593 (22.6%) used other hypoglycemic agents, and 883 (33.6%) did not use any hypoglycemic agents. Compared with metformin non-users, the Hazard ratio (HR) for ischemic stroke in metformin users was 0.58 (95% CI:

基金项目: 国家自然科学基金(81703291) Supported by the National Natural Science Foundation of China (81703291)

[△] Corresponding author's e-mail, qywu118@163.com

网络出版时间:2023-04-21 16:12:53 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20230421.1003.002.html>

0.36 - 0.93; $P = 0.024$). Compared with other hypoglycemic agents, HR was 0.48 (95% CI : 0.28 - 0.84; $P < 0.01$); Compared with the group without hypoglycemic agents, HR was 0.65 (95% CI : 0.37 - 1.13; $P = 0.13$). The association between metformin and ischemic stroke was statistically significant in the patients ≥ 60 years old compared with all the metformin non-users and those who used other hypoglycemic agents (HR : 0.48, 95% CI : 0.25 - 0.92; $P < 0.05$). Metformin use was associated with a lower incidence of ischemic stroke in the patients with good glycemic control (0.32, 95% CI : 0.13 - 0.77; $P < 0.05$). In the patients with poor glycemic control, and the association was not statistically significant (HR : 0.97, 95% CI : 0.53 - 1.79; $P > 0.05$). There was an interaction between glycemic control and metformin use on incidence of ischemic stroke ($P_{interaction} < 0.05$). The results of the sensitivity analysis were consistent with the results in the main analysis. **Conclusion:** Among patients with type 2 diabetic in rural areas of northern China, metformin use was associated with lower incidence of ischemic stroke, especially in patients older than 60 years. There was an interaction between glycemic control and metformin use in the incidence of ischemic stroke.

KEY WORDS Cohort study; Metformin; Ischemic stroke; Type 2 diabetes

脑卒中是导致我国成年人死亡和伤残调整寿命年的首位原因^[1],缺血性脑卒中是其主要亚型,约占84.1%^[2-3]。2型糖尿病是缺血性脑卒中的独立危险因素,2型糖尿病患者有更高的缺血性脑卒中发病风险^[4-6]。近年来我国2型糖尿病患病率快速上升,现患病例居全球首位,2018年患者总数约为1.6亿^[7-9]。二甲双胍作为2型糖尿病的一线治疗药物,具有良好的降糖效果。美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会推荐二甲双胍作为2型糖尿病的药物治疗基石^[10],《中国2型糖尿病防治指南》(2020年版)也指出二甲双胍治疗与生活方式干预同为2型糖尿病患者高血糖的一线治疗,且若无禁忌证,二甲双胍应一直保留在药物治疗方案中^[11]。基础研究提示二甲双胍可能通过抗炎^[12-17]、诱导神经再生^[18-21]等方式直接作用于中枢神经系统,具有预防缺血性脑卒中发生的潜在作用机制^[22]。已有几项临床试验和队列研究针对二甲双胍使用与缺血性脑卒中的发生风险开展了分析,但尚未得到一致结论^[23-30],这些研究大多基于西方人群,缺乏来自中国人群的研究证据;由于缺血性脑卒生在西方人群中发病率较低,这些研究大多将研究结局定义为心血管疾病复合结局,未细致探讨二甲双胍与缺血性脑卒中之间的关联;此外,这些研究缺乏血糖控制情况、体育锻炼、缺血性脑卒中家族史等影响结局发生的重要协变量信息。本研究采用队列研究设计,通过基线调查和远期随访,在中国北方农村的2型糖尿病患者中探索二甲双胍的使用与缺血性脑卒中发病风险的关联,为2型糖尿病患者缺血性脑卒中的预防提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

基于“北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病家系队列”工作^[31],开展了本次缺血性脑卒中队

列设计的研究。研究现场位于北京市房山区的周口店镇、青龙湖镇等九个乡镇。基于该队列人群,本研究的研究对象纳入标准为:(1)进入队列时年龄 ≥ 18 岁。(2)进入队列时患有2型糖尿病,满足以下任一项条件:①经过二级及以上医院诊断有2型糖尿病;②糖化血红蛋白(glycated haemoglobin, HbA1c) $\geq 6.5\%$;③空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) ≥ 7.0 mmol/L;④随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;⑤正在/曾经规律服用降糖药物;⑥排除1型糖尿病和继发性糖尿病^[11]。(3)经无卒中状态问卷确认无缺血性脑卒中患病状态。(4)明确同意参加研究,愿意配合并签署知情同意书者。研究对象排除标准包括:(1)进入队列时患有经二级及以上临床医院CT和/或MRI诊断的缺血性脑卒中。(2)伴有导致行动不便不能配合调查的严重疾病。2型糖尿病患者中缺血性脑卒中的年发病率约为1.6%,基于既往研究提示^[25],使用二甲双胍的2型糖尿病患者缺血性脑卒中风险约为不使用二甲双胍者的66%。按照二甲双胍使用组与未使用组样本量比例1:1设置,双侧检验的显著性水平(α)取0.05,研究功效取80%,按照样本量计算方法^[32]需要2 160例2型糖尿病患者。家系队列人群中共有2 625例2型糖尿病患者符合本研究纳入排除标准,满足上述研究目的的需要。本试验获得北京大学生物医学伦理委员会批准(批准号:IRB00001052-13027),研究对象均签署知情同意书。

1.2 资料收集与随访

队列人群自2013年至2017年陆续进入观察队列,入组时研究对象接受问卷调查、体格检查、生理生化指标测量及血液样本的留存,形成家系队列标准生物样本库^[31]。样本库内容主要包括:问卷调查内容(一般人口学特征、疾病史、服药史、行为危险因素、疾病家族史等),体格检查内容(身高、体质量、腰围、臀围等)和生理生化监测(血糖、血压、血

脂等)。采用电话随访、现场随访、病例核查等多种方式对队列人群展开随访,收集疾病结局资料;截至2021年12月31日本研究已完成第一轮随访。

1.3 暴露与结局

本研究的主要暴露为是否使用二甲双胍。在基线调查时,由患者将自己近3个月内使用的降糖药物及其包装一并携带至调查现场,经有经验的医务人员对药物种类进行判断,并对用药史、用药依从性进行询问后,由医务人员和工作人员共同确认并填写药物种类、开始用药时间和用药依从性。既往研究已证实该调查方法在糖尿病患者中具有较高的敏感度和特异度^[33]。根据基线时是否使用二甲双胍将所有研究对象分为使用二甲双胍组与未使用二甲双胍组,在未使用二甲双胍组中,进一步根据是否服用其他降糖药物分为使用其他降糖药组和未使用降糖药组。

本研究的结局为新发缺血性脑卒中。缺血性脑卒中的发生情况通过电话随访、现场调查及电子信息系统查询获得,并最终通过二级以上医院病历摘录进行复核确认。本研究随访终点定义为发生缺血性脑卒中时或至最后一次随访时。

1.4 协变量的定义

本研究利用的资料包括:一般人口学特征、生理生化特征、疾病史、行为危险因素、缺血性脑卒中家族史等。相关资料的调查方法与定义介绍如下:(1)一般人口学特征:通过基线问卷调查获得。①年龄:连续变量,由问卷调查获得的出生日期、进入队列时的日期获得。②性别:分类变量,男性与女性。③婚姻情况:分类变量,分为已婚和未婚,未婚包括离异、丧偶、从未结婚。④家庭年收入:分类变量,根据家庭年收入是否高于2万元,分为高收入组和低收入组。(2)生理生化特征:①体重指数(body mass index, BMI):连续变量,根据身高与体质量的测量结果计算BMI,计算方式为体质量(kg)除以身高(m)的平方。②空腹血糖水平:连续变量,为进入队列时的空腹血糖水平检测结果。(3)疾病史:①高血压:分类变量,高血压的定义为进入队列时体格检查收缩压 ≥ 140 mmHg,或舒张压 ≥ 90 mmHg,或既往被二级及以上医院诊断过高血压,或正在服用降压药物。②血脂异常:分类变量,定义为进入队列时空腹血生化检查总胆固醇 ≥ 5.8 mmol/L,或甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L,或低密度脂蛋白 ≥ 3.1 mmol/L,或高密度脂蛋白 < 1.04 mmol/L,或既往被二级及以上医院诊断过血脂异常病史,或正在服用降脂药物。(4)行为因素:通过基线问卷调查确定。①是否吸

烟:分类变量,分为现在/过去吸烟和从未吸烟。②是否饮酒:分类变量,分为现在/过去饮酒和从未饮酒。③是否经常体育锻炼:分类变量,分为经常锻炼和不经常锻炼。(5)缺血性脑卒中家族史:分类变量,有和无。缺血性脑卒中家族史定义为被调查者的一级亲属(父母、同胞、子女)中任意一人患有缺血性脑卒中,缺血性脑卒中的发生需经过二级及以上临床医院的诊断。

1.5 统计学分析

对研究对象的基线特征、随访及结局发生情况进行描述。随访时间为研究对象进入队列日期至缺血性脑卒中发生或至最后一次随访结束。正态分布连续变量使用均数 \pm 标准差描述;非正态分布连续变量使用中位数(上四分位数,下四分位数)描述;分类变量使用“例数(百分比)”描述。缺血性脑卒中发病率使用发病密度(发病数/1 000人年)表示,使用泊松分布计算其95% CI。采用 t 检验或方差分析比较正态分布的连续变量组间差异;使用Wilcoxon秩和检验比较非正态分布的连续变量组间差异;使用卡方检验比较分类变量组间差异;使用双样本Poisson检验比较两组不同结局的发生率。

对满足风险等比例假设的随访数据采用脆弱性多元Cox比例风险回归模型进行分析,并在模型中通过协变量调整的方式控制重要的潜在混杂:由于本研究中的研究对象非独立,为控制家系单位内成员特征的相关性对研究带来的影响,在模型中加入随机效应,引入脆弱性因子对家系内个体相关性进行调整。本研究采用引入脆弱性因子的多元Cox比例风险回归模型探索基线时二甲双胍的使用与缺血性脑卒中发生的关联,报告缺血性脑卒中发生的风险比(hazard ratio, HR)及其95% CI;为控制潜在混杂,本研究在模型中调整了下列协变量:年龄、性别、婚姻状况、家庭年收入、吸烟、饮酒、体育锻炼、血糖控制水平、BMI、高血压、血脂异常、缺血性脑卒中家族史。对于有缺失值的分类变量,将缺失值作为单独一类进行控制。使用上述方法比较使用二甲双胍组与未使用二甲双胍组的缺血性脑卒中发生风险。为降低研究对象异质性对结果的影响,进一步比较使用二甲双胍组和使用其他降糖药组,以及比较使用二甲双胍组和未使用降糖药组的结局发生风险。分别报告不同年龄(≥ 60 岁, < 60 岁)、性别亚组研究对象中的结果。进一步将患者分为血糖控制良好组和控制不良组,探究不同血糖控制情况的患者中二甲双胍的使用与缺血性脑卒中的关联。参照《中国2型糖尿病防治指南》(2020年版)^[11],其中基线

时空腹血糖 <7.0 mmol/L 为基线血糖控制良好,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 为基线血糖控制不良。在上述 Cox 比例风险回归模型中加入基线血糖控制情况与二甲双胍使用的二阶相乘项以探索两者的交互作用。

为验证分析结果的稳定性,开展以下敏感性分析:(1)胰岛素使用可能指示病情严重及更危险的预后^[11,34],排除所有使用胰岛素的患者后进行分析;(2)排除随访小于1年者进行分析,以排除在进入队列时部分患者可能处于结局发生亚临床阶段的影响;(3)在模型中调整2型糖尿病病程,以排除2型糖尿病患者的病程对研究结果产生的潜在影响^[35];(4)在模型中使用腰臀比替代BMI进行回归分析。以上所有分析均采用SAS 9.4软件进行。

2 结果

2.1 研究对象一般特征

本研究共纳入2 625例2型糖尿病患者,平均年龄为(59.5 ± 8.7)岁,其中 ≥ 60 岁以上者占47.5%。研究对象中男性有1 100例,占41.9%。将所有研究对象分为使用二甲双胍组和未使用二甲双胍组,其中使用二甲双胍组有1 149例(43.8%),未使用二甲双胍组有1 476例(56.2%)。未使用二甲双胍组中,有593例(22.6%)使用非二甲双胍的其他降糖药物(包括胰岛素、磺脲类药物、糖苷酶抑制剂、格列奈类药物、噻唑烷二酮类药物等),属于使用其他降糖药组;883例(33.6%)没有使用任何降糖药物,属于未使用降糖药组。

将使用二甲双胍组和未使用二甲双胍组的基线特征进行比较,并进一步将未使用二甲双胍的研究对象根据是否使用其他类型降糖药物,分为使用其他降糖药组和未使用降糖药组作为对照组。与未使用二甲双胍组相比,在使用二甲双胍组中,女性比例更高,从不吸烟者比例更高,经常锻炼者比例更高,合并患高血压者比例较低,有缺血性脑卒中家族史者比例较少($P < 0.05$);两组年龄、婚姻情况、家庭年收入、BMI、饮酒情况、高脂血症情况的差异无统计学意义($P > 0.05$)。与使用其他降糖药组相比,使用二甲双胍组女性比例更高、家庭年收入更低、肥胖的比例更高、经常锻炼者比例更高($P < 0.05$)。与未使用降糖药组相比,使用二甲双胍组女性比例更高、肥胖的比例更低、吸烟的比例更低、饮酒的比例更低、经常锻炼者比例更高、高血压患者比例更低、有缺血性脑卒中家族史者比例更低($P < 0.05$,

表1)。

2.2 缺血性脑卒中发生

研究对象的中位随访时间为4.5年,随访期间共有84例新发缺血性脑卒中,缺血性脑卒中粗发病率为6.4(95% CI: 5.0~7.7)/1 000人年。未使用二甲双胍的患者,缺血性脑卒中粗发病率为7.8(5.8~9.8)/1 000人年,高于使用二甲双胍组[4.5(95% CI: 2.7~6.2)/1 000人年],两组差异具有统计学意义($P = 0.02$),其中使用其他降糖药及未使用降糖药组的缺血性脑卒中发病率均高于使用二甲双胍组,使用其他降糖药组与使用二甲双胍组的发病率差异有统计学意义($P = 0.01$),未使用降糖药组的发病率与使用二甲双胍组的差异无统计学意义($P = 0.10$,表2)。

2.3 二甲双胍与缺血性脑卒中发生的关联

以未使用二甲双胍组作为对照,2型糖尿病患者中二甲双胍的使用与缺血性脑卒中的关联如表3所示,使用二甲双胍组的缺血性脑卒中调整发病率为4.5(95% CI: 3.6~5.5)/1 000人年,低于未使用组,使用二甲双胍组发生缺血性脑卒中的HR为0.58(95% CI: 0.36~0.93),关联具有统计学意义($P = 0.02$)。进一步将未使用二甲双胍组分为使用其他降糖药组和未使用降糖药组关联分析的结果见表4,与使用其他降糖药组相比,使用二甲双胍组发生缺血性脑卒中的HR为0.48(95% CI: 0.28~0.84),关联具有统计学意义($P < 0.01$);与未使用降糖药组相比,使用二甲双胍组发生缺血性脑卒中的HR为0.65(95% CI: 0.37~1.13),关联不具有统计学意义($P = 0.13$)。在不同性别亚组中,与使用其他降糖药相比,男性中二甲双胍与缺血性脑卒中的关联具有统计学意义(表4)。在不同年龄亚组中,与未使用二甲双胍组及使用其他降糖药比较,在 ≥ 60 岁的患者中,二甲双胍与缺血性脑卒中的关联具有统计学意义(表3、4)。敏感性分析结果与主结果类似。与未使用二甲双胍组相比,在排除使用胰岛素者后,二甲双胍使用仍与较低的缺血性脑卒中风险相关(HR = 0.55; 95% CI: 0.32~0.94; $P = 0.03$);在排除随访时间不足1年者后,使用二甲双胍与缺血性脑卒中发病风险的关联无统计学意义(HR = 0.61; 95% CI: 0.36~1.03; $P = 0.06$);在Cox模型中控制2型糖尿病病程后,二甲双胍使用仍然与较低的缺血性脑卒中发病率相关(HR = 0.56; 95% CI: 0.34~0.93; $P = 0.05$)。在模型中将腰围替代BMI作为调整的协变量后,与未使用二甲双胍者相比,二甲双胍使用者的缺血性脑卒中发

病风险较低 ($HR: 0.59; 95\% CI: 0.36 \sim 0.95; P < 0.05$); 将腰臀比替代 BMI 作为调整的协变量后, 与未使用二甲双胍者相比, 二甲双胍使用者的缺血性脑卒中发病风险较低 ($HR: 0.60; 95\% CI: 0.37 \sim 0.98; P < 0.05$)。

2.4 血糖控制对二甲双胍与缺血性脑卒中关联的影响

为探索血糖控制情况对二甲双胍使用与缺血性

脑卒中发生风险关联的影响, 在不同血糖控制水平的研究对象中进行分析。以未使用二甲双胍组、使用其他降糖药组、未使用降糖药组分别作为参照, 在血糖控制良好的 2 型糖尿病患者中, 二甲双胍使用均和更低的缺血性脑卒中发病相关 ($P < 0.05$, 表 5), 在血糖控制不良的患者中, 该关联均无统计学意义。血糖控制和二甲双胍使用对缺血性脑卒中的发生存在交互作用 ($P_{交互} < 0.05$)。

表 1 研究对象基本特征

Table 1 Basic characteristics of participants

Characteristics	Met users (n = 1 149)	Non-Met users (n = 1 476)	Overall (n = 2 625)	P
Age/years, $\bar{x} \pm s$	59.6 \pm 8.2	59.3 \pm 9.0	59.5 \pm 8.7	0.41
Gender, n (%)				<0.01
Male	419 (36.5)	681 (46.1)	1 100 (41.9)	
Female	730 (63.5)	795 (53.9)	1 525 (58.1)	
Marriage, n (%)				0.05
Married	988 (86.0)	1 285 (87.1)	2 273 (86.6)	
Unmarried	160 (13.9)	182 (12.3)	342 (13.0)	
AHI/thousands yuan, $M(P_{25}, P_{75})$	12.0 (5.0, 36.0)	14.0 (7.2, 36.0)	12.8 (6.0, 36.0)	0.06
BMI/(kg/m ²), $\bar{x} \pm s$	26.5 \pm 3.6	26.6 \pm 6.0	26.5 \pm 5.1	0.54
Obesity, n (%)				0.83
Yes	345 (30.0)	449 (30.4)	794 (30.3)	
No	859 (70.0)	1 027 (69.6)	1 886 (69.8)	
Smoking, n (%)				0.04
Current/past smoker	442 (38.5)	624 (42.3)	1 066 (40.6)	
Never	707 (61.5)	849 (57.5)	1 556 (59.3)	
Drinking, n (%)				0.32
Current/past drinker	342 (29.8)	464 (31.4)	806 (30.7)	
Never	807 (70.2)	1 006 (68.2)	1 813 (69.1)	
Habitual sports, n (%)				<0.01
Yes	632 (55.0)	546 (37.0)	1 178 (44.9)	
No	517 (45.0)	930 (63.0)	1 447 (55.1)	
Comorbidity, n (%)				
Hyperlipidemia	1 003 (87.3)	1 319 (89.4)	2 322 (88.5)	0.10
Hypertension	487 (42.4)	727 (49.3)	1 214 (46.3)	<0.01
Family history of IS, n (%)				<0.01
Yes	539 (46.9)	887 (60.1)	1 426 (54.3)	
No	610 (53.1)	589 (39.9)	1 199 (45.7)	

Met, metformin; AHI, annual household income; BMI, body mass index; IS, ischemic stroke.

表 2 研究对象缺血性脑卒中发生情况

Table 2 Incidence of ischemic stroke in the participants

Groups	Events of IS, n	Median follow-up time/ years, $M(P_{25}, P_{75})$	Overall follow-up time/ person-years	Crude incidence rate/ per 1 000 person-years, $M(P_{25}, P_{75})$
Met users	25	4.4 (3.5, 6.4)	5 604.0	4.5 (2.7, 6.2)
Non-Met users	59	5.3 (4.2, 6.4)	7 574.0	7.8 (5.8, 9.8)
OHA	27	4.5 (3.5, 6.4)	2 924.4	9.2 (5.8, 12.7)
NHA	32	5.4 (4.4, 6.5)	4 649.6	6.9 (4.5, 9.3)

IS, ischemic stroke; Met, metformin; OHA, other hypoglycemic agents; NHA, no hypoglycemic agents.

表3 二甲双胍使用与缺血性脑卒中的关联性分析
Table 3 Association of metformin use with ischemic stroke

Groups	Events of IS, <i>n</i>	Adjusted incidence rate/per 1 000 person-years (95% CI)	HR (95% CI)	<i>P</i>
Overall				
Non-Met users	59	7.7 (6.1–9.4)	–	
Met users	25	4.5 (3.6–5.5)	0.58 (0.36–0.93)	0.02
Male				
Non-Met users	27	7.7 (6.0–9.3)	–	
Met Users	8	4.1 (3.2–4.9)	0.52 (0.23–1.17)	0.11
Female				
Non-Met users	32	7.7 (6.1–9.4)	–	
Met Users	17	4.8 (3.8–5.8)	0.61 (0.33–1.12)	0.11
<60 years old				
Non-Met users	22	7.0 (5.5–8.4)	–	
Met Users	12	5.5 (4.3–6.7)	0.79 (0.38–1.63)	0.52
≥60 years old				
Non-Met users	37	8.1 (6.4–9.8)	–	
Met Users	13	4.0 (3.1–4.8)	0.48 (0.25–0.92)	0.03

IS, ischemic stroke; HR, hazard ratio; Met, metformin.

表4 二甲双胍使用组与缺血性脑卒中的关联性分析
Table 4 Association of metformin use with ischemic stroke referenced to different control groups

Characteristics	Compared with OHA group			Compared with NHA group		
	Events of IS, <i>n</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>	Events of IS, <i>n</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
Overall	52	0.48 (0.28–0.84)	<0.01	57	0.65 (0.37–1.13)	0.13
Age/years						
<60	21	0.69 (0.29–1.67)	0.41	25	1.00 (0.42–2.35)	1.00
≥60	31	0.39 (0.19–0.83)	0.01	32	0.48 (0.23–1.00)	0.05
Gender						
Female	29	0.56 (0.26–1.20)	0.13	37	0.59 (0.29–1.18)	0.13
Male	23	0.39 (0.16–0.95)	0.04	20	0.78 (0.30–2.00)	0.60

OHA, other hypoglycemic agents; NHA, no hypoglycemic agents; IS, ischemic stroke; HR, hazard ratio.

表5 血糖控制与使用二甲双胍对缺血性脑卒中发病风险的交互作用分析
Table 5 Interaction between glyceimic control and metformin use on the risk of ischemic stroke

Glycemic control	HR (95% CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{interaction}
Met users vs. Non-Met users			0.01
Under control	0.32 (0.13–0.77)	<0.01	
Lose control	0.97 (0.53–1.79)	0.92	
Met users vs. OHA			0.03
Under control	0.28 (0.10–0.77)	0.01	
Lose control	0.69 (0.34–1.37)	0.29	
Met users vs. NHA			<0.01
Under control	0.34 (0.13–0.87)	0.02	
Lose control	1.27 (0.57–2.85)	0.56	

HR, hazard ratio; Met, metformin; OHA, other hypoglycemic agents; NHA, no hypoglycemic agents.

3 讨论

本研究通过对 2 625 例 2 型糖尿病患者约 4.5 年的随访资料分析,发现与未使用二甲双胍者相比,使用二甲双胍的患者缺血性脑卒中发病风险的 HR 为 0.58 (95% CI : 0.36 ~ 0.93)。在 60 岁及以上的老年患者中,使用二甲双胍者的缺血性脑卒中发病风险的 HR 为 0.48 (95% CI : 0.25 ~ 0.92),血糖控制水平和二甲双胍使用对缺血性脑卒中的发生存在交互作用。既往在中国人群中二甲双胍与缺血性脑卒中关系的研究相对缺乏,本研究结果为我国北方农村地区 2 型糖尿病患者的防治补充了科学证据。

本研究发现二甲双胍与较低缺血性脑卒中发病风险有关联。既往随机对照试验 (randomized control trial, RCT) 研究和队列研究对于二甲双胍使用与脑卒中的关系尚未有一致结论^[23-30]。在五项 RCT 研究中,由于样本量限制或观察时间不足等原因,均未发现二甲双胍强化治疗能够降低 2 型糖尿病患者的脑卒中发生风险^[23,27-30],例如英国前瞻性糖尿病研究 (UK prospective diabetes study, UKPDS),经过中位时间 10.7 年随访,在 537 例 2 型糖尿病患者中新发生 28 例脑卒中,使用二甲双胍强化治疗者的脑卒中发病风险与饮食干预组差异无统计学意义^[23];其后续研究经过 17 年随访,共发生 76 例脑卒中,同样未发现使用二甲双胍与脑卒中关联存在统计学意义^[27]。在五项 RCT 研究中,样本量最大的癌症体细胞突变目录 (catalogue of somatic mutations in cancer, COSMIC) 研究共纳入 7 227 例二甲双胍使用者和 1 505 例饮食干预的 2 型糖尿病患者,1 年随访期间发生 39 例脑卒中,二甲双胍与脑卒中的关联无统计学意义^[28]。另外两项 RCT 研究由于新发脑卒中结局数过少 (分别为 2 例和 5 例),均未发现二甲双胍与脑卒中存在关联^[29-30]。这些研究大多在老年、超重/肥胖患者中开展,血糖控制水平较差。既往的队列研究多使用二甲双胍作为对照组探索其他降糖药物对心脑血管的影响,且大多来自管理型数据库,研究中可纳入控制的关键混杂因素有限,如:有历史性队列研究^[26]发现,相比于使用二甲双胍者,使用磺脲类药物与较高心脑血管疾病风险有关;另一项历史性队列研究^[36]发现在 17 万肾功能受损的糖尿病患者中,相比使用磺脲类药物,使用二甲双胍治疗与较低的主要心血管事件的发生有关;英国一项^[37]纳入初始使用二甲双胍但增加使用磺脲类药物者,经过 1.1 年随访,未发现换药与脑

卒中风险相关;2020 年有队列研究^[38]发现,相比于二甲双胍,钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂与较高的缺血性脑卒中发病风险相关。脑卒中在中国人群中的发病风险较高,且缺血性脑卒中约占绝大多数 (84.1%)^[2-3]。在中国人群中开展本次二甲双胍与缺血性脑卒中的关联性研究是对现有证据的重要补充。本研究发现使用二甲双胍者缺血性脑卒中发病风险较未使用二甲双胍者降低,与既往五项 RCT 研究的荟萃分析^[25]报道的点估计值相似。

既往基础研究也报告了二甲双胍与降低的缺血性脑卒中发病风险的潜在生物学机制:(1) 体外和体内证据表明,二甲双胍可以促进 AMPK-FOXO3 途径发挥抗氧化应激作用^[39]。对于神经退行性改变,二甲双胍可以抑制在人类神经干细胞中观察到的淀粉样蛋白 β 暴露诱导的细胞活力降低^[40]。(2) 二甲双胍具有潜在抗炎作用,可以缓解糖尿病小鼠中观察到的神经炎症和神经胶质细胞增生^[12-13],保护内皮细胞免受应激刺激的损伤以及随之而来的巨噬细胞的进入和炎性细胞的浸润^[14],还可以直接增加紧密连接蛋白的表达,维持上皮完整性^[15]。(3) 二甲双胍可能诱导神经再生和抑制衰老。动物研究证据表明,二甲双胍可显著提高脑源性神经营养因子的产生和分泌,进而促进神经再生^[18]。此外,二甲双胍还能够通过 AMPK 依赖机制平衡初级神经元中的存活和死亡信号,从而改善能量代谢,并抑制衰老^[41-42]。衰老是包括缺血性脑卒中在内的主要中枢神经系统疾病的重要危险因素,可能与神经退行性疾病有关^[21]。在不同年龄亚组的分析中,本研究也发现二甲双胍与较低缺血性脑卒中风险的关联在老年患者 (≥ 60 岁) 中具有统计学意义。

血糖控制水平对于 2 型糖尿病患者远期心脑血管疾病的发生风险存在重要影响。如上述讨论,既往队列研究^[26,36-38]均基于电子医疗数据库开展,由于资料获得限制,尚未考虑血糖控制水平对二甲双胍与缺血性脑卒中关系的影响。本研究中,我们发现血糖控制良好且使用二甲双胍的患者具有最低的缺血性脑卒中发病率。二甲双胍是否是通过降低血糖来降低不良预后发生率一直是研究者们关注的问题。既往研究认为二甲双胍对 2 型糖尿病患者的影响独立于其对血糖的控制^[43]。本研究中将研究对象按照血糖控制水平分层,发现血糖控制良好的 2 型糖尿病患者中,二甲双胍使用者有更低的缺血性脑卒中发病风险 (HR : 0.32, 95% CI : 0.13 ~ 0.77; $P < 0.05$),而血糖控制不良的 2 型糖尿病患者中,二甲双胍的使用与缺血性脑卒中发病风险的关联不

具有统计学意义($HR: 0.97, 95\% CI: 0.53 \sim 1.79, P > 0.05$),血糖控制和二甲双胍使用对缺血性脑卒中的发生存在交互作用($P_{交互} < 0.05$),该结果仍需进一步研究证实。缺血性脑卒中是我国最常见的脑卒中类型,其预防方式、发病原因和治疗方案与出血性脑卒中存在较大差异。既往研究^[26-30]大多粗略地将结局定义为脑卒中,或将脑卒中和心血管疾病综合分析,本研究根据患者的影像学资料将缺血性脑卒中作为结局,减少了结局异质性的影响。另外,本研究现场位于中国北方“脑卒中高发带”,该地区缺血性脑卒中发病率较高,在该地区开展研究保证了较高的研究效率。

本研究存在一些局限性:(1)对照组人群包含了未使用降糖药者及使用其他类型降糖药者,对照人群中存在的服药特征异质性可能对结果造成影响。为减少异质性带来的影响,我们分别将使用其他降糖药组和未使用降糖药组作为对照进行分析。与不同对照组相比,二甲双胍与缺血性脑卒中的关联情况类似,其中与未使用降糖药组相比该关联性不具有统计学意义,这可能是由于样本量不足所致。(2)本研究利用进入队列时的服药情况进行分组,研究对象的用药情况在随访过程中有可能出现变化,进而影响研究结果,但这种差异与变化在各比较组中同时存在,属于非特异性错分,会使本研究结果趋于保守。未来应进一步考虑研究对象长期用药特征及其变化,开展深入分析。(3)本研究的随访时间相对较短,在今后研究中应继续扩大样本量并坚持长期随访,进一步探索二甲双胍使用与长期心脑血管疾病结局的关系。

本研究发现在我国北方农村2型糖尿病患者中,二甲双胍的使用和较低的缺血性脑卒发病风险相关,尤其是在老年病患者中,血糖控制水平和二甲双胍使用对缺血性脑卒中的发生可能存在交互作用。本研究结果有赖于进一步的RCT研究证实,进而为2型糖尿病患者的科学防治提供依据。

参考文献

[1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990—2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145—1158.

[2] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China stroke statistics: An update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and

Stroke Collaborations [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(5): 415—450.

[3] Ma Q, Li R, Wang L, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990—2019: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e897—e906.

[4] Van STT, Sedaghat S, Carnethon MR, et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: Stroke, cognitive dysfunction, and depression [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(4): 325—336.

[5] Sarwar N, Gao P, Swshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215—2222.

[6] 韩荣荣,唐爱奇,方杭燕,等. 2型糖尿病患者并发脑卒中的前瞻性研究[J]. *预防医学*, 2017, 29(2): 139—141.

[7] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515—2523.

[8] Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013—2018 [J]. *JAMA*, 2021, 326(24): 2498—2506.

[9] Ma RCW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6): 1249—1260.

[10] 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(1): 140—149.

[11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 95.

[12] Oliveira WH, Nunes AK, França ME, et al. Effects of metformin on inflammation and short-term memory in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Brain Res*, 2016, 1644: 149—160.

[13] Mandwie M, Karunia J, Niaz A, et al. Metformin treatment attenuates brain inflammation and rescues PACAP/VIP neuropeptide alterations in mice fed a high-fat diet [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13660.

[14] Asgharzadeh F, Bameh F, Fakhraie M, et al. Metformin inhibits polyphosphate-induced hyper-permeability and inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107937.

[15] Ismail HF, Didari T, Baeri M, et al. Metformin attenuates brain injury by inhibiting inflammation and regulating tight junction proteins in septic rats [J]. *Cell J*, 2020, 22(Suppl 1): S29—S37.

[16] Pescador N, Francisco V, Vázquez P, et al. Metformin reduces macrophage HIF1 α -dependent proinflammatory signaling to restore brown adipocyte function *in vitro* [J]. *Redox Biol*, 2021, 48: 102171.

[17] Xiang X, Zhou L, Lin Z, et al. Metformin regulates macrophage polarization *via* the Shh signaling pathway to improve pulmonary vascular development in bronchopulmonary dysplasia [J]. *IUBMB life*, 2022, 74(3): 259—271.

[18] Katila N, Bhurtel S, Park PH, et al. Activation of AMPK/aPKC ζ /CREB pathway by metformin is associated with upregulation of GDNF and dopamine [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114193.

[19] Ghadernzhad N, Khalaj L, Pazoki-toroudi H, et al. Metformin pretreatment enhanced learning and memory in cerebral forebrain ischaemia: The role of the AMPK/BDNF/P70S6 signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(10): 2211—2219.

[20] Yuan R, Wang Y, Li Q, et al. Metformin reduces neuronal

- damage and promotes neuroblast proliferation and differentiation in a cerebral ischemia/reperfusion rat model [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(3): 232–240.
- [21] Ahmed S, Mahmood Z, Javed A, et al. Effect of metformin on adult hippocampal neurogenesis: Comparison with donepezil and links to cognition [J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 62(1): 88–98.
- [22] Sharma S, Nozohouri S, Vaidya B, et al. Repurposing metformin to treat age-related neurodegenerative disorders and ischemic stroke [J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119343.
- [23] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 854–865.
- [24] Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: A meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1620–1629.
- [25] Benn M, Emanuelsson F, Tybjaerg-hansen A, et al. Impact of high glucose levels and glucose lowering on risk of ischaemic stroke: A mendelian randomisation study and meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(7): 1492–1503.
- [26] Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: A cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(9): 601–610.
- [27] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577–1589.
- [28] Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, et al. Comparative outcomes study of metformin intervention *versus* conventional approach the COSMIC approach study [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(3): 539–543.
- [29] Kooy A, De JJ, Leher P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(6): 616–625.
- [30] Gram J, Henriksen JE, Grodum E, et al. Pharmacological treatment of the pathogenetic defects in type 2 diabetes: The randomized multicenter South Danish diabetes study [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(1): 27–33.
- [31] 王梦莹, 任涛, 吴涛, 等. 北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病的家系队列研究进展 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(1): 4.
- [32] Glueck DH. Sample size calculations in clinical research [J]. *Biometrics*, 2008, 64(4): 1307–1308.
- [33] Matsumoto M, Harada S, Iida M, et al. Validity assessment of self-reported medication use for hypertension, diabetes, and dyslipidemia in a pharmacoepidemiologic study by comparison with health insurance claims [J]. *J Epidemiol*, 2021, 31(9): 495–502.
- [34] 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]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 53.
- [35] Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: Epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 351(4): 380–386
- [36] Roumie CL, Chipman J, Min JY, et al. Association of treatment with metformin *vs* sulfonylurea with major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and reduced kidney function [J]. *JAMA*, 2019, 322(12): 1167–1177.
- [37] Douros A, Dell'aniello S, Yu OHY, et al. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: Population based cohort study [J]. *BMJ*, 2018, 362: k2693.
- [38] Chen TH, Li YR, Chen SW, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor versus metformin as first-line therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A multi-institution database study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 189.
- [39] Sato A, Sunayama J, Okada M, et al. Glioma-initiating cell elimination by metformin activation of FOXO3 *via* AMPK [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(11): 811–824.
- [40] Chiang MC, Cheng YC, Chen SJ, et al. Metformin activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 347(2): 322–331.
- [41] Isoda K, Young JL, Zirlik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 611–617.
- [42] Liu Y, Tang G, Li Y, et al. Metformin attenuates blood-brain barrier disruption in mice following middle cerebral artery occlusion [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 177.
- [43] Campvell JM, Bellman SM, Stephenson MD, et al. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40: 31–44.

(2023-02-28 收稿)

(本文编辑:刘淑萍)