

二甲双胍致 2 型糖尿病患者维生素 B₁₂ 缺乏症的研究进展

蔡 映^{1*}, 沈 杰^{2#}(1. 上海健康医学院药学院, 上海 201318; 2. 复旦大学附属华东医院药剂科, 上海 200040)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)08-1021-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.030

摘 要 二甲双胍为治疗 2 型糖尿病的首选药物,其致维生素 B₁₂ 缺乏症的药品不良反应日益受到人们的关注。本文通过检索和回顾分析已发表的文献,对二甲双胍致维生素 B₁₂ 缺乏症的流行病学、作用机制、影响因素以及采取的干预措施进行综述,为二甲双胍的临床合理应用提供参考。

关键词 2 型糖尿病;二甲双胍;维生素 B₁₂

Process of Vitamin B₁₂ Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Induced by Metformin

CAI Yi¹, SHEN Jie²(1. School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China; 2. Dept. of Pharmacy, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT Metformin is the drug of choice for the treatment of type 2 diabetes, and the adverse drug reactions of vitamin B₁₂ deficiency induced by metformin have attracted increasing attention. This paper reviews the epidemiology, mechanism of action, influencing factors and interventions taken for the rational clinical application of metformin by searching and reviewing and analyzing the published literature.

KEYWORDS Type 2 diabetes; Metformin; Vitamin B₁₂

2 型糖尿病正在成为老年人中普遍的健康问题。2017 年,全球>65 岁人群中糖尿病患者数为 1.23 亿例,这一数字预计在 2045 年将翻一番^[1]。二甲双胍主要通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖,具有疗效确切、价格低廉、低血糖风险低、可降低糖尿病患者体重和减少心血管事件发生等优点,被国际糖尿病联合会《2 型糖尿病全球指南》(2005 年)列为管理 2 型糖尿病的首选药物^[2]。二甲双胍具有良好的安全性和耐受性,主要的药品不良反应为胃肠道反应。但流行病学调查结果显示,长期服用二甲双胍可引起体内维生素 B₁₂ 水平降低,其致维生素 B₁₂ 缺乏症的患病率为 5.8%~30%^[3]。本文将从二甲双胍对 2 型糖尿病患者体内血清维生素 B₁₂ 水平的影响及干预措施等方面进行综述,为临床合理用药提供依据。

1 二甲双胍对 2 型糖尿病患者体内维生素 B₁₂ 水平的影响

研究结果显示,长期使用二甲双胍可致患者体内维生素 B₁₂ 水平降低。Chapman 等^[4]基于欧洲 2 型糖尿病患者血清维生

素 B₁₂ 水平数据进行荟萃分析,结果显示,使用二甲双胍 6 周至 3 个月后,患者血清维生素 B₁₂ 水平降低 57 pmol/L。de Jager 等^[5]对 390 例 2 型糖尿病患者服用二甲双胍与维生素 B₁₂ 的关系进行了为期 4 年的研究,结果显示,与安慰剂组($n=194$)相比,二甲双胍治疗组患者($n=196$)的血清维生素 B₁₂ 浓度平均降低了 19%。Wong 等^[6]对老年人群进行的回顾性研究结果发现,非糖尿病患者、未服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者的血清维生素 B₁₂ 浓度分别为 229、243 pmol/L,而服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者的血清维生素 B₁₂ 浓度仅为 184 pmol/L,显著低于非糖尿病人群和未服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者,差异均有统计学意义($P<0.001$)。另外,服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者的维生素 B₁₂ 缺乏率为 53.2%,显著高于未服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者(31%)和非糖尿病人群(33.3%)。王雪莲等^[7]对服用二甲双胍患者的回顾性分析结果显示,二甲双胍组患者的血清维生素 B₁₂ 缺乏率达 26.87%(36/134),显著高于未服用二甲双胍的对照组患者[17.94%(68/379)]。由上可见,长期服用二甲双胍治疗 2 型糖尿病会降低体内维生素 B₁₂ 的水平,建议服用二甲双胍期间定期监测患者维生素 B₁₂ 水平。

2 二甲双胍致 2 型糖尿病患者维生素 B₁₂ 缺乏症的机制

口服给药后,维生素 B₁₂ 在胃中与胃黏膜壁细胞分泌的内

* 本科生。研究方向:临床药学。E-mail:18121007718@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:shj421@126.com

因子形成维生素 B₁₂ 内因子复合物。当该复合物进入回肠末端时与回肠黏膜细胞微绒毛上的受体相结合,通过胞饮作用进入肠黏膜细胞,进而吸收入血液。有研究结果表明,转钴胺素蛋白Ⅱ是维生素 B₁₂ 的主要转运蛋白,维生素 B₁₂ 吸收入血液后即与之相结合,转运进入组织中。先天性转钴胺素蛋白Ⅱ缺乏可导致维生素 B₁₂ 转运障碍,从而出现维生素 B₁₂ 缺乏症^[8]。肝脏是维生素 B₁₂ 的主要贮存部位,Greibe 等^[9]的大鼠研究结果显示,二甲双胍可增加维生素 B₁₂ 在肝脏的积累,从而导致体循环中的维生素 B₁₂ 水平降低。

二甲双胍是各种多特异性溶质载体有机阳离子转运蛋白的底物,有机阳离子转运蛋白是药动学和组织分布的重要决定因素^[10]。二甲双胍在肠黏膜的吸收依赖于位于肠细胞膜中的有机阳离子转运蛋白(organic cation transporter, OCT)1(由基因 SLC22A1 编码)、OCT3(由 SLC22A3 编码)和质膜单胺转运蛋白^[11]。OCT1 位于肝脏,负责将二甲双胍转入肝脏;OCT3 分布于肝脏、脑等多种组织中,与 OCT1 协同转运血液中的二甲双胍至肝脏处代谢^[12]。OCT2 主要位于肾脏中,可使二甲双胍从血转运至肾小管上皮细胞,负责二甲双胍的肾清除,并通过多药和有毒化合物排出转运蛋白(multidrug and toxic compound extrusion, MATE)1 和 MATE2-K 从细胞进一步转运到尿液中^[13-14]。推测二甲双胍可竞争性地与维生素 B₁₂ 体内转运体进行结合,影响二甲双胍在体内的药动学,从而导致血清维生素 B₁₂ 水平降低。

3 二甲双胍致维生素 B₁₂ 缺乏症的影响因素

3.1 年龄因素

老年人随着年龄的增长,其消化和吸收功能减退,导致维生素 B₁₂ 吸收功能降低,使得维生素 B₁₂ 缺乏症的发生率显著高于正常人群。研究结果表明,在 65~74、≥75 岁人群中,维生素 B₁₂ 缺乏症的发生率分别高达 56%、93%,且与患者年龄存在负相关性^[15]。赵秉清等^[16]对 124 例老年维生素 B₁₂ 缺乏症患者的影响因素进行分析,发现主要影响因素为:(1)老年人器官与生理功能的衰退易导致胃肠道疾病发生,包括慢性萎缩性胃炎、胃大部切除术等会造成食物中结合的钴胺素吸收不良,导致维生素 B₁₂ 缺乏;(2)随着年龄的增长,老年人饮食摄入的减少或长期严格的素食生活习惯会造成维生素 B₁₂ 缺乏症;(3)维生素 B₁₂ 在胃中与胃黏膜壁细胞分泌的内因子结合,形成维生素 B₁₂ 内因子复合物,而年龄的增长导致内因子含量降低,进而影响维生素 B₁₂ 的吸收。老年 2 型糖尿病患者长期服用二甲双胍,可加剧维生素 B₁₂ 缺乏症的风险程度。Haeusler 等^[17]建议,对于接受二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者,尤其是老年患者,应进行维生素 B₁₂ 常规筛查监测,以防维生素 B₁₂ 缺乏症的发生。

3.2 二甲双胍使用剂量和疗程因素

国内外研究结果均指出,服用二甲双胍的剂量与疗程是导致维生素 B₁₂ 缺乏症的重要因素之一。Ting 等^[18]指出,维生素 B₁₂ 缺乏症的发生风险与二甲双胍服用剂量、疗程有关,二甲双胍的日剂量每增加 1 g,患者发生维生素 B₁₂ 缺乏症的

风险会增加 2 倍以上;与使用二甲双胍时间<3 年的患者相比,使用二甲双胍时间≥3 年的患者调整后的比值比(OR)为 2.39,表明服药时间越长,患者发生维生素 B₁₂ 缺乏症的风险大大增加。Kim 等^[19]的研究结果表明,1 111 例服用二甲双胍疗程>6 个月的 2 型糖尿病患者中,22.2%(n=247)的患者发生维生素 B₁₂ 缺乏症,且维生素 B₁₂ 水平降低幅度与二甲双胍的剂量相关。二甲双胍日剂量每增加 1 mg,可致血清维生素 B₁₂ 水平降低 0.142 pg/ml。二甲双胍日剂量>1 500 mg 可能是维生素 B₁₂ 缺乏症的主要影响因素,而同时补充多种维生素可能是预防维生素 B₁₂ 缺乏症的有效方法。张永红^[20]的研究纳入了 50 例服用二甲双胍时间>3 年的 2 型糖尿病患者,根据二甲双胍的服用时间进行分析,结果显示,服药时间<10 年组、服药时间≥10 年组患者的维生素 B₁₂ 缺乏症发生率分别为 17.7%、28%,两组的差异存在统计学意义(P=0.04);患者血清维生素 B₁₂ 水平与二甲双胍使用时间呈弱负相关性(r=-0.18, P=0.006)。Ko 等^[21]经研究发现,二甲双胍使用时间≥10 年且日剂量≥2 000 mg 的患者,其维生素 B₁₂ 缺乏症的发生风险约比二甲双胍使用时间<4 年且日剂量≤1 000 mg 的患者高 4 倍。由上可见,二甲双胍更高剂量(>1 000 mg)和更长疗程(≥4 年)会增加维生素 B₁₂ 缺乏症的发生风险,应引起临床的重视与关注。

3.3 联合用药因素

老年患者多病共存和多重用药现象非常普遍。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和 H₂ 受体拮抗剂(H₂ receptor antagonist, H2RA)是老年患者的常用药物,多用于食管反流病、消化性溃疡和糜烂性胃炎等酸相关性疾病的治疗。2016 年,巴西的一项横断面研究结果发现,二甲双胍与 PPI/H2RA 同时使用可导致 2 型糖尿病患者维生素 B₁₂ 缺乏症的发生风险增高;与未联合应用 PPI/H2RA 患者的血清维生素 B₁₂ 水平(292 pg/ml)相比,联合应用 PPI/H2RA 患者的维生素 B₁₂ 水平显著降低(210 pg/ml),差异有统计学意义(P=0.002)^[22]。由于 PPI/H2RA 可抑制胃酸的分泌,影响维生素 B₁₂ 与胃肠道转运体的结合,进而导致维生素 B₁₂ 吸收减少,提示二甲双胍与抑制胃酸分泌药物联合应用会增加维生素 B₁₂ 缺乏症的发生风险^[22-23]。除 PPI、H2RA 外,还有许多药物可能影响维生素 B₁₂ 的吸收,如同时使用抗癫痫药、对氨基水杨酸和口服避孕药等患者的血清维生素 B₁₂ 浓度显著降低^[24-25]。上述药物与二甲双胍联合应用时,可能进一步加剧患者血清维生素 B₁₂ 水平的降低,因此,应加强临床监测,及时调整治疗方案,保证患者用药合理性。

3.4 疾病因素

研究结果表明,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染与维生素 B₁₂ 缺乏症密切相关。Kalkan 等^[26]对土耳其 1 256 例诊断为非萎缩性胃炎的老年患者进行研究,结果显示,维生素 B₁₂ 缺乏症患者的 Hp 感染率(65.4%)显著高于维生素 B₁₂ 水平正常的患者(20.3%),提示维生素 B₁₂ 缺乏症与 Hp 感染之间存在一定的相关性。Göklşık 等^[27]对 421 例服用二甲双

肌的 2 型糖尿病患者进行了横断面研究,结果显示,47.3% 的患者($n=199$)Hp 阳性,其中 52.3% 的患者($n=116$)血清维生素 B₁₂ 水平 $<200\text{ pg/ml}$;进一步研究得出,Hp 阳性人群血清维生素 B₁₂ 缺乏率显著高于未感染人群,同时二甲双胍服用剂量对 Hp 感染患者的维生素 B₁₂ 水平没有造成影响。建议 2 型糖尿病患者在使用二甲双胍前应进行 Hp 筛查,Hp 阳性者应及时进行根除治疗,Hp 根除治疗后开始使用二甲双胍,以降低维生素 B₁₂ 缺乏症的发生风险。另外,影响老年人维生素 B₁₂ 吸收的疾病还有胰腺功能不全、末端回肠疾病、淋巴瘤、放射性肠炎、肠结核、白喉棒状杆菌感染、严重的乳糜泻和热带性腹泻等^[28]。合并上述疾病的 2 型糖尿病患者服用二甲双胍时,应加强维生素 B₁₂ 的常规监测,一旦发生体内维生素 B₁₂ 水平降低,应及时予以干预补充。

4 对二甲双胍致 2 型糖尿病患者维生素 B₁₂ 缺乏症的干预措施

维生素 B₁₂ 在人体内具有多种重要的生理功能:(1) 维生素 B₁₂ 在人体中以辅酶的方式存在,可以促进人体对叶酸的吸收,能够加快人体吸收叶酸的速度,并提高对叶酸的利用率;(2) 维生素 B₁₂ 参与体内神经系统的代谢功能;(3) 维生素 B₁₂ 促进红细胞的发育和成熟,使肌体造血机能处于正常状态,预防恶性贫血;(4) 维生素 B₁₂ 参与 DNA 的合成以及脂肪、糖类、蛋白质等主要营养物质的代谢与合成过程。研究结果显示,维生素 B₁₂ 缺乏症会引起高同型半胱氨酸血症,而高同型半胱氨酸血症是导致心血管系统疾病、血液系统疾病和神经系统疾病等的危险因素。Huang 等^[29] 的研究结果指出,血清同型半胱氨酸每升高 $5\text{ }\mu\text{mol/L}$,患糖尿病的风险会升高 29%;并且,对于 2 型糖尿病患者,血清同型半胱氨酸升高会导致糖尿病并发症的发生概率增加。另外,Seshadri 等^[30] 的研究结果指出,高同型半胱氨酸血症是阿尔茨海默病的独立危险因素,对于服用二甲双胍治疗糖尿病的老年患者,需定期监测维生素 B₁₂ 水平,以防止缺乏维生素 B₁₂ 而引发高同型半胱氨酸血症,从而增加合并其他疾病的风险。此外,维生素 B₁₂ 缺乏还会导致恶性贫血、消化道症状和甲基丙二酸血症等^[31-34]。

对于二甲双胍致维生素 B₁₂ 缺乏症的患者,目前建议需进行维生素 B₁₂ 的补充治疗。Mahajan 等^[35] 建议,对于长期口服二甲双胍的患者,每年肌内注射维生素 B₁₂ 1 mg ,可以保证至少 1 年的维生素 B₁₂ 维持量。另外,甲钴胺能有效治疗二甲双胍所致维生素 B₁₂ 缺乏症,口服甲钴胺片(1 次 0.5 mg ,1 日 3 次)能够提高患者血清维生素 B₁₂ 浓度,且不良反应发生率^[36]。目前,英国采用肌内注射羟钴胺治疗维生素 B₁₂ 缺乏症,根据英国血液病学会的建议以及指南推荐,羟钴胺的剂量为 1 周 3 次,每次肌内注射 $1\text{ }000\text{ }\mu\text{g}$,持续 2 周;对于有神经系统症状的患者,建议隔日肌内注射羟钴胺 $1\text{ }000\text{ }\mu\text{g}$ ^[37]。另有研究结果发现,回肠黏膜细胞 B₁₂ 内因子的摄取为钙依赖性,而二甲双胍可影响钙依赖性膜运动而抑制维生素 B₁₂ 的吸收,因此,口服碳酸钙可逆转二甲双胍所致维生素 B₁₂ 缺乏症,临

床提示对于服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者,可增加其钙的摄入量,以预防维生素 B₁₂ 缺乏症^[38]。沈知行等^[39] 考察了甲钴胺与碳酸钙联合应用对二甲双胍致维生素 B₁₂ 缺乏症的治疗效果,结果提示,甲钴胺联合碳酸钙治疗可显著提高二甲双胍致维生素 B₁₂ 缺乏症患者体内的维生素 B₁₂ 水平,效果优于单独服用甲钴胺或碳酸钙。

综上所述,对于长期服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者,可以通过合适的途径补充维生素 B₁₂,以避免体内维生素 B₁₂ 水平降低带来的并发症;补充维生素 B₁₂ 的同时应注意补钾,防止低钾血症的发生。

参考文献

[1] Longo M, Bellastella G, Maiorino MI, et al. Diabetes and aging: from treatment goals to pharmacologic therapy [J]. Front Endocrinol; Lausanne, 2019, 10: 45.

[2] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 104(1): 1-52.

[3] Damiao CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF, et al. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study [J]. Sao Paulo Med J, 2016, 134(6): 473-479.

[4] Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Metab, 2016, 42(5): 316-327.

[5] de Jager J, Kooy A, Leher P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial [J]. BMJ, 2010, 340: c2181.

[6] Wong CW, Leung CS, Leung CP, et al. Association of metformin use with vitamin B₁₂ deficiency in the institutionalized elderly [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2018, 79: 57-62.

[7] 王雪莲, 商永光, 张镭. 口服二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清维生素 B₁₂ 水平的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(10): 1220-1223.

[8] 陶艳, 周瑜, 陈谦明. 维生素 B₁₂ 缺乏口腔表征的研究进展 [J]. 国际口腔医学杂志, 2019, 46(1): 78-83.

[9] Greibe E, Miller JW, Foutouhi SH, et al. Metformin increases liver accumulation of vitamin B₁₂—an experimental study in rats [J]. Biochimie, 2013, 95(5): 1062-1065.

[10] Chan P, Shao L, Tomlinson B, et al. Metformin transporter pharmacogenomics: insights into drug disposition—where are we now? [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(11): 1149-1159.

[11] Brøsen K. 二甲双胍药代动力学与药效学的个体差异 (英文) [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(10): 1000.

[12] 李晓黎, 尹影, 李蕊, 等. 转运体介导的二甲双胍药物相互作用研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(13): 1711-1715.

[13] 李青, 刘芳. OCT 基因多态性与二甲双胍疗效的关系 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2009, 29(6): 389-391.

[14] 李晓楠, 陈佳音, 孙晓琳, 等. 有机阳离子转运体的研究进展

- [J]. 中国临床药理学与治疗学,2013,18(8):954-960.
- [15] Khodabandehloo N, Vakili M, Hashemian Z, et al. Determining functional vitamin B₁₂ deficiency in the elderly [J]. Iran Red Crescent Med J,2015,17(8):e13138.
- [16] 赵秉清,袁烨,刘菊.老年患者维生素 B₁₂ 缺乏 124 例临床分析[J]. 中国冶金工业医学杂志,2020,37(2):185-186.
- [17] Haeusler S, Parry-Strong A, Krebs JD. The prevalence of low vitamin B₁₂ status in people with type 2 diabetes receiving metformin therapy in New Zealand—a clinical audit [J]. N Z Med J, 2014,127(1404):8-16.
- [18] Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, et al. Risk factors of vitamin B₁₂ deficiency in patients receiving metformin [J]. Arch Intern Med, 2006,166(18):1975-1979.
- [19] Kim J, Ahn CW, Fang S, et al. Association between metformin dose and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes [J]. Medicine; Baltimore,2019,98(46):e17918.
- [20] 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.
- [21] Ko SH, Ko SH, Ahn YB, et al. Association of vitamin B₁₂ deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes [J]. J Korean Med Sci,2014,29(7):965-972.
- [22] Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF, et al. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in type 2 diabetic patients using metformin; a cross-sectional study [J]. Sao Paulo Med J,2016,134(6):473-479.
- [23] 白姗姗,王冰心,张佳佳,等.维生素 B₁₂ 缺乏在老年人中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2018,18(6):68-69.
- [24] 丁虹霖,匡洪宇. 影响糖尿病患者维生素 B₁₂ 水平的主要因素及机制[J]. 医学综述,2017,23(12):2419-2423.
- [25] Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B₁₂ serum levels [J]. Ann Neurol, 2011,69(2):352-359.
- [26] Kalkan Ç, Karakaya F, Tüzün A, et al. Factors related to low serum vitamin B₁₂ levels in elderly patients with non-atrophic gastritis in contrast to patients with normal vitamin B₁₂ levels [J]. Geriatr Gerontol Int,2016,16(6):686-692.
- [27] Göklşlk MT, Uyar S. The role of Helicobacter pylori in vitamin B₁₂ deficiency due to metformin use [J]. Helicobacter,2020,25(5):e12718.
- [28] Baik HW, Russell RM. Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly [J]. Annu Rev Nutr,1999,19:357-377.
- [29] Huang T, Ren J, Huang J, et al. Association of homocysteine with type 2 diabetes: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach [J]. BMC Genomics,2013,14:867.
- [30] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease [J]. N Engl J Med, 2002,346(7):476-483.
- [31] Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes Care,2010,33(1):156-161.
- [32] O'Shea CJ, Sloan JL, Wiggs EA, et al. Neurocognitive phenotype of isolated methylmalonic acidemia [J]. Pediatrics,2012,129(6):e1541-e1551.
- [33] 余立萍,谭德福. 维生素 B₁₂ 缺乏症的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志,2007,16(11):1584-1585.
- [34] 白莉. 2 型糖尿病患者服用二甲双胍后体内维生素 B₁₂ 水平的研究 [J]. 实用糖尿病杂志,2015,11(2):30-31.
- [35] Mahajan R, Gupta K. Revisiting metformin: annual vitamin B₁₂ supplementation may become mandatory with long-term metformin use [J]. J Young Pharm,2010,2(4):428-429.
- [36] 黄震国,申圣爱,太鸿梅,等. 甲钴胺对二甲双胍所致维生素 B₁₂ 缺乏症的疗效 [J]. 糖尿病新世界,2020,23(5):71-72.
- [37] Sukumar N, Saravanan P. Investigating vitamin B₁₂ deficiency [J]. BMJ,2019,365:11865.
- [38] Bauman WA,郭清华,陆菊明. 增加口服钙可改善二甲双胍所致维生素 B₁₂ 吸收不良 [J]. 国外医学:内分泌学分册,2001,21(3):164-165.
- [39] 沈知行,赵进和,史佳. 甲钴胺和碳酸钙治疗二甲双胍相关性维生素 B₁₂ 缺乏的疗效观察 [J]. 浙江医学,2017,39(20):1778-1781.

(收稿日期:2021-01-25)

(上接第 1020 页)

- [7] 魏玲,沈冬梅,杨文华,等. 辅助用药管理规范建立及效果分析 [J]. 江西医药,2018,53(5):486-487,510.
- [8] 唐哲,西娜. 我院辅助用药合理管控的探索与实践 [J]. 中国药房,2016,27(31):4395-4399.
- [9] 黎赛,盛小燕,梁椅文,等. 我院重点监控药品管理实践和干预措施探讨 [J]. 中国药房,2018,29(22):3029-3034.
- [10] 闫峻峰,刘翌. 四川省医疗机构辅助用药的药事管理实践 [J]. 中国药房,2017,28(4):450-454.
- [11] 赖延锦. 浅谈辅助用药在临床药物治疗中的价值 [J]. 中国医药指南,2014,12(13):389-390.
- [12] 徐智,尹桃. 中南大学湘雅医院辅助用药检查与管理模式的探讨与实践 [J]. 药学服务与研究,2017,17(5):363-365.
- [13] 杨丽琼,龚源. 2015 年 1 月—2017 年 6 月复旦大学附属金山医院住院患者神经营养类辅助用药应用分析 [J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(2):228-230.
- [14] 南楠,尹红. 51 例儿科住院患者应用磷酸肌酸钠合理性分析 [J]. 解放军医学院学报,2019,40(11):1048-1051.
- [15] 张芳芳. 医院临床路径辅助用药申请审批管理在促进合理用药中的效果 [J]. 广西医学,2020,42(2):216-219.
- [16] 徐彬,黄娣,杨忠英. 2013—2015 年某院辅助用药应用情况调查分析 [J]. 安徽医药,2017,21(11):2111-2116.
- [17] 成凤英,钟荣翠,刘彩芳. 利用信息化管理系统构建医院合理用药平台 [J]. 北方药学,2019,16(8):170-171.
- [18] 忻志鸣,叶根深,杨阳,等. 辅助用药临床合理应用调查及管理对策 [J]. 安徽医药,2017,21(8):1525-1528.
- [19] 国务院办公厅. 关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见 [S]. 国办发[2019]4 号. 2019-01-16.

(收稿日期:2020-12-09)