DOI：10.6314/JIMT.202610_37(5).05　　內科學誌　2026：37：348-358

二甲雙胍在慢性腎臟病照護的益處與個體化治療策略：敘述性回顧

張原棟[1]　蕭世榮[2]　蕭志忠[1]

羅東聖母醫院　[1]內科部　[2]教研部

摘　要

本綜論探討二甲雙胍(Metformin)在慢性腎臟病(CKD)管理中的臨床角色演變。傳統上，因考量藥物蓄積引發乳酸中毒(MALA)的風險，二甲雙胍被視為晚期慢性腎臟病的禁忌。然而，近期大規模觀察性研究顯示，對於進入第四期慢性腎臟病的患者，持續服用二甲雙胍與較佳的存活率有關（香港研究並顯示其心血管事件風險較低）。二甲雙胍的腎臟保護機轉包括活化AMPK通路、抑制mTOR、減輕氧化壓力及抗纖維化作用。本文點出二甲雙胍，特別是結合鈉-葡萄糖協同轉運蛋白-2抑制劑(SGLT2i)或類升糖素胜肽-1受體促效劑(GLP-1 agonist)時可能進一步強化之心腎保護療效。總結，二甲雙胍應從傳統的「絕對禁忌」，轉向基於精準風險評估的個體化治療策略。

關鍵字：二甲雙胍 (Metformin)
慢性腎臟病 (Chronic Kidney Disease)
乳酸中毒 (Lactic Acidosis)
腎臟保護 (Renoprotection)
個體化治療 (Personalized Treatment)

前言

第二型糖尿病 (T2DM) 為全球盛行率增長最快之慢性疾患，其中糖尿病腎病變 (DKD) 更是導致慢性腎臟病 (CKD) 及末期腎臟病 (ESKD) 之首要致病因素[1,2]。糖尿病腎病變的病理機制錯綜複雜，涵蓋持續性高血糖誘導之代謝紊亂、氧化壓力增加、慢性炎症反應及不可逆之腎臟纖維化[3-6]。因此，針對第二型糖尿病患者之臨床管理時，除穩定血糖外，如何有效延緩腎功能惡化並預防併發症發生，已成為目前臨床介入之核心目標。

二甲雙胍 (Metformin) 屬雙胍類 (Biguanides) 藥物，自 1950 年代臨床應用以來，憑藉其卓越的血糖調控、高度安全性、成本效益及潛在的心血管保護作用，長期被國際臨床指引列為第二型糖尿病的一線治療方針[7-8]。然而，由於二甲雙胍主要經由腎小管主動分泌及腎

聯絡人：蕭志忠　通訊處：宜蘭縣羅東鎮中正南路 160 號　羅東聖母醫院內科部

小球濾過以原型排泄，其藥物動力學高度依賴腎功能。傳統觀點認為，當腎功能不全（特別是晚期慢性腎臟病）時，藥物蓄積可能誘發極罕見但具致命性之二甲雙胍相關乳酸中毒 (MALA)，此安全性考量使其在過往臨床實務中，被視為晚期慢性腎臟病患者之禁忌 [1,8-12]。

近年大型觀察性研究對上述的禁忌，提出了挑戰；2025 年一個納入 4,278 名進入第四期慢性腎臟病後，仍持續使用二甲雙胍者之蘇格蘭研究顯示，於進入慢性腎臟病第四期後六個月內停藥者，其三年全因死亡風險，顯著高於持續用藥者 (HR=1.26, 95% CI: 1.10-1.44)[9]。此一發現與先前香港大規模世代研究具高度一致性 (HR=1.22, 95% CI: 1.18-1.27)[13]；後者指出於第四期慢性腎臟病患者，相較於持續服用二甲雙胍者，停藥者與較高的全因死亡風險及心血管事件風險（分別增加 22% 與 40%）相關。值得關注的是，兩項研究均反映出臨床實務與指引之落差：蘇格蘭與香港分別有 60% 與 78% 之患者於進入晚期慢性腎臟病後仍維持用藥 [9,13]，暗示臨床醫師在權衡保護效益與風險後，對此藥物有更高之臨床耐受度 [9,13]。如此，也讓傳統中將二甲雙胍視為晚期慢性腎臟病患者之禁忌藥物的觀念受到了挑戰。

隨著對二甲雙胍多重藥理作用 (Pleiotropic effects) 之深入理解，研究證實其不僅能改善代謝，更具直接腎臟保護潛力。透過活化 AMPK、抑制 mTOR 傳導及調節 TGF-β1 訊號路徑，二甲雙胍展現出抑制腎間質纖維化及抗細胞衰老之特性 [14,15]。這些分子層級的證據，輔以臨床觀察數據，促使醫界重新評估其於晚期慢性腎臟病的臨床定位（圖 1）。

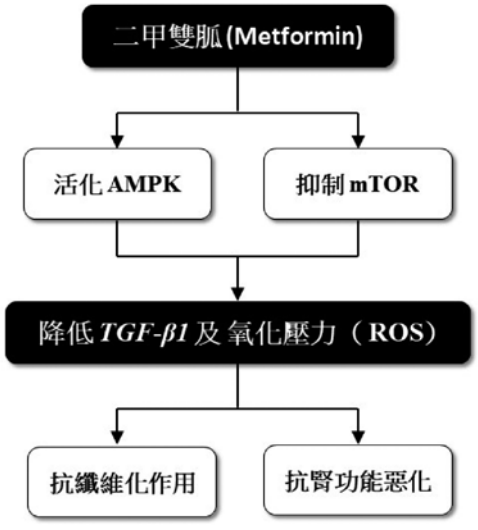


圖 1：腎臟保護機轉 (Renoprotective Mechanisms)

註：透過調節能量代謝路徑，二甲雙胍具抗纖維化並保護腎功能

本綜論整合當前最新實證，系統性闡述二甲雙胍於慢性腎臟病管理之角色，從早期介入之保護機制，到晚期應用的安全性辯證。本文進一步探討透過搭配鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 -2 抑制劑 (SGLT2i) 或類升糖素胜肽 -1 受體促效劑 (GLP-1 RA) 之聯合療法，在降低二甲雙胍相關乳酸中毒風險的同時，最大化患者之生存效益。期望能讓二甲雙胍應從單純的「血糖控制藥物」轉型為「精準腎臟保護策略」之重要組成。

二甲雙胍在慢性腎臟病照護上的優點與作用機轉

（一）預防新發慢性腎臟病與延緩腎臟病進展

多項大規模回顧性世代研究一致證實，二甲雙胍在第二型糖尿病病程早期具備顯著的腎臟保護效益。針對基準腎功能正常（Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR；eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2 且無蛋白尿）之第二型糖尿病患者，研究顯示使用二甲雙胍可顯著降低 eGFR 持續衰退至 < 60 mL/min/1.73 m^2 以下之風險 (HR：0.71, 95% CI：0.56-0.90)[16]。若進一步採用時間相關 Cox 模型 (Time-dependent Cox model) 分析，二甲雙胍的使用者發生新發慢性腎臟病 (Incident CKD) 之風險亦顯著較低 (HR：0.78, 95% CI：0.65-0.94)。此外，一項長達 12 年追蹤之回顧性世代研究亦探討降血糖藥物（含二甲雙胍）與慢性腎臟病發生之關聯 [17]；另一項多中心世代研究則顯示，二甲雙胍使用者之末期腎臟病風險顯著較低 (HR：0.55, 95% CI：0.47-0.66)[18]。

除代謝調控外，二甲雙胍在非糖尿病領域的應用亦備受矚目。以體染色體顯性多囊

腎病 (ADPKD) 為例，雖然一項納入 52 名非糖尿病成人患者、追蹤 6 個月之隨機對照試驗（Venkatasubramanian 等），其結果與先前 TAME-PKD 及 Brosnahan 等試驗一致，受限於樣本量較小或追蹤時程較短，eGFR 與 HtTKV 之變化尚未達統計學上的顯著差異 [19,20]；然而，在數值趨勢上 (Numerical trends)，二甲雙胍組呈現較緩慢的 eGFR 下降速率及較低之身高校正總腎臟體積 (HtTKV) 增長率 [19]。

基於此趨勢，大規模第三期隨機對照試驗（如 IMPEDE-PKD）目前正積極進行中，旨在確證二甲雙胍延緩體染色體顯性多囊腎病患者腎功能衰退之長期療效 [21]。一項回顧性世代研究亦初步支持此觀點，顯示於體染色體顯性多囊腎病患者中使用二甲雙胍與末期腎臟病風險降低顯著相關 (Adjusted HR：0.75, 95% CI：0.58-0.97)[22]，顯示二甲雙胍在多種腎病理機制中均可能扮演保護性角色。惟該研究亦指出，此關聯於已進入晚期慢性腎臟病之患者並不明顯 [22]。

二、改善晚期慢性腎臟病患者之生存率與心血管預後

二甲雙胍的腎臟保護效益，在晚期慢性腎臟病（第四期慢性腎臟病，eGFR < 30 mL/min/1.73 m²）領域引發了高度的學術爭議。儘管現行臨床指引因考量二甲雙胍相關乳酸中毒之風險，多傾向建議於此階段停藥 [8,9,11]；然而，近期實證數據顯示，盲目停藥可能損及患者之生存效益。一項蘇格蘭全國性觀察研究，採用嚴謹的「目標試驗模擬」(Target Trial Emulation) 的架構，分析 4,278 名併發第四期慢性腎臟病的第二型糖尿病患者數據。結果顯示，於確診第四期慢性腎臟病後六個月內停止使用二甲雙胍者，其三年全因死亡風險，較持續用藥者顯著增加 (HR:1.26 95% CI:1.10-1.44)[9]。值得注意的是，雖然兩組在主要不良心血管事件 (MACE) 風險上無顯著統計差異，但該研究結果強烈暗示，在適當臨床監測下，於晚期慢性腎臟病階段策略性地維持二甲雙胍治療，對改善長期生存預後具有潛在益處 [9]。相對地，香港研究則顯示停藥者發生主要不良心血管事件之風險較高 (HR=1.40, 95% CI：1.29-1.52)[13]。此外，韓國針對糖尿病腎病變患者之大型回顧性世代研究亦顯示，二甲雙胍使用於進展期慢性腎臟病（尤其第 3B 期）與較低之全因死亡及末期腎臟病風險相關，且未增加乳酸中毒風險 [23]。

此外，二甲雙胍在高風險共病群體中的表現亦不容忽視。研究指出，於第二型糖尿病合併動脈粥樣硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的患者中，無論是處於慢性腎臟病合併急性腎損傷 (AKI on CKD, AoCKD) 或穩定慢性腎臟病狀態，使用二甲雙胍均能顯著降低一年全因死亡風險。具體數據顯示，AoCKD 組之調整後風險比 (aHR) 為 0.60 (95% CI：0.43-0.85)，而穩定慢性腎臟病組亦與較低之死亡風險相關 [24]。這進一步支持了二甲雙胍即使在腎功能波動或高度心血管風險的複雜臨床情境下，仍具備顯著的臨床保護價值。

三、二甲雙胍之腎臟保護機制

二甲雙胍的腎臟保護效應，源於其對細胞代謝與信號轉導路徑的多靶點調控，主要涵蓋以下三大機制：

1. **單磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK)/ 哺乳動物雷帕黴素靶點 (mTOR) 傳導路徑之調節**：二甲雙胍的核心藥理機制在於活化單磷酸腺苷活化蛋白激酶 [14,15]。作為細胞能量感測器，AMPK 的活化能進一步抵抗哺乳動物雷帕黴素靶點的傳導途徑 [16]，進而抑制異常的細胞增殖、纖維化進展及細胞凋亡。此機轉在以囊腫上皮細胞增殖為特徵的疾病（如體染色體顯性多囊腎病）中，被視為具備減緩病程進展之關鍵潛力 [25-27]。
2. **抗氧化壓力與抑制炎症反應**：二甲雙胍展現出優異的抗氧化與抗發炎特性。在動物模型中，其能顯著減少活性氧 (ROS) 之生成並強化抗氧化防禦系統，有效緩解腎組織之氧化損傷。研究指出，二甲雙胍能抑制 TNF-α 及 IL-6 等促炎細胞因子之表

現[3,14,28]。例如，在肥胖合併非酒精性脂肪肝 (Ob-NAFLD) 之大鼠的模型中，二甲雙胍治療顯著降低腎臟 TNF-α mRNA 表現，並減弱硝基酪氨酸（Nitrotyrosine，氧化壓力關鍵標誌物）之水平，亦輕度減少免疫細胞浸潤，惟其對腎臟結構性損傷之改善有限[29]。

3. **抗纖維化作用與細胞外基質 (ECM) 重塑：**腎臟纖維化是多種慢性腎臟病邁向末期腎臟病的共同病理途徑[30,31]。二甲雙胍透過抑制轉化生長因子 β1 (TGF-β1) 及其下游 Smad 訊號傳導，阻斷細胞外基質 (ECM) 成分（如 Collagen）的過度沉積[4,25,30-33]。臨床研究觀察到，新診斷之肥胖第二型糖尿病患者在接受六個月二甲雙胍治療後，尿液中之纖維連接蛋白 (Fibronectin) 與層粘連蛋白 (Laminin) 排泄量顯著增加，而尿液 NGAL 則無明顯改變[36]，這可能反映了 ECM 周轉 (Turnover) 的動力學改善，有助於減輕腎臟病理負荷並延緩組織纖維化進程[4-6,36,37]。

二甲雙胍的安全性考量與潛在風險

一、二甲雙胍相關乳酸中毒：實證數據與臨床現況

二甲雙胍在腎功能不全狀態下的蓄積及其誘發二甲雙胍相關乳酸中毒的風險，仍是臨床實務與指引制定中的核心考量[1,8-13]。根據流行病學數據，雖然二甲雙胍相關乳酸中毒在整體使用族群中的粗發生率 (Crude Incidence Rate) 極低，約為 1.22/1000 患者年 (Patient-years)，但是此風險隨腎功能惡化呈現顯著的階梯式上升。一項韓國大規模回顧性研究指出，第四期與第五期慢性腎臟病患者發生二甲雙胍相關乳酸中毒的發生率，分別升高至 10.44 與 20.24/1000 患者年（均 $p < 0.001$；惟僅分別有 4 例與 5 例，信賴區間甚寬）[1]。這些數據確證了晚期慢性腎臟病患者在二甲雙胍暴露下，面臨較早期病程顯著更高的安全性挑戰[1,38-45]。惟該韓國研究整體結論仍認為，二甲雙胍於慢性腎臟病患者之乳酸中毒風險偏低[1]。

關於二甲雙胍在晚期慢性腎臟病病患的安全性，學界仍存有顯著的分歧。一項針對台灣全民健保資料庫的大規模研究 (Hung et al., 2015)[46] 顯示，針對血清肌酸酐 ≧ 6 mg/dL（約 530 μmol/L，相當於第五期慢性腎臟病）之第二型糖尿病患者，經傾向分數配對（813 名使用者對 2,439 名未使用者）後，使用二甲雙胍者，其全因死亡風險較未使用者增加了 35% (HR: 1.35, 95% CI: 1.20-1.51)，且呈劑量依賴性；惟乳酸中毒風險之增加未達統計顯著（HR: 1.30, 95% CI: 0.88-1.93）。這與近期蘇格蘭或香港研究（針對第四期慢性腎臟病）觀察到的保護性關聯截然不同。此種研究間的矛盾，可能源於族群遺傳差異、臨床實務中對併發症監控的嚴謹度不同，或是觀察性研究中難以避免的健康使用者偏差 (Healthy user bias) 與干擾因子 (Confounding by indication)。因此，目前對於晚期慢性腎臟病患者持續用藥的建議應採取極審慎的立場，仍需仰賴隨機對照試驗來最終判定其臨床價值。

由於二甲雙胍之藥物動力學高度依賴腎臟廓清率，臨床應用必須嚴格遵循 eGFR 進行個體化劑量調整[47-49]。目前全球多數臨床共識與指引（如美國糖尿病學會 ADA 之照護標準及韓國糖尿病學會與腎臟學會之共識）仍採取保守策略，強烈建議當 eGFR <30mL/min/1.73m² 時應立即停用二甲雙胍，以規避潛在的致死性代謝併發症[10-13]。然而，本文前述之觀察性研究暗示，在「絕對禁忌」與「獲益最大化」之間仍存在臨床決策的灰色地帶。未來應探討在嚴密血中濃度監測 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) 及劑量優化前提下，針對特定高生存獲益群體放寬用藥限制的可能性。

二、藥物基因體學與藥物動力學之個體差異

二甲雙胍的臨床療效與藥物廓清率在不同個體間存在顯著變異，此現象高度關聯於負責藥物轉運之膜蛋白及其基因多型性[50-52]。

1. **有機陽離子轉運蛋白 2 (Organic Cation Transporter 2, OCT2) 之核心作用：**二甲雙胍於腎臟近端腎小管的主動分泌，主要經

由有機陽離子轉運蛋白 2 介導。該蛋白由 *SLC22A2* 基因編碼，是決定二甲雙胍腎臟排泄效率的限速步驟[47,53,54]。

2. **基因變異對藥物蓄積與風險之影響：** *SLC22A2* 基因上的單核苷酸多態性 (SNP)，特別是 808G > T (rs316019) 變異，已被證實與有機陽離子轉運蛋白 2 轉運功能之下降具相關性。此變異導致患者之腎臟廓清率降低，進而使血漿二甲雙胍穩態濃度升高[47,55-58]。從精準醫療角度分析，帶有此基因變異之患者，其二甲雙胍相關乳酸中毒風險可能相對增加，且藥物療效亦可能因組織分佈改變而受到影響[47]。此外，糖尿病相關轉錄因子 HNF4A 之遺傳變異亦與糖尿病之發生有關[59]，顯示藥物基因體學之考量不宜僅限於藥物轉運蛋白。
3. **二甲雙胍與微量元素鋅之調節機制：** 近年研究亦揭示了二甲雙胍對微量元素代謝的影響。於非慢性腎臟病的第二型糖尿病患者中，二甲雙胍之使用與血清鋅 (Zinc) 水平呈正相關 (β=0.287, p=0.021)，然而此關聯在慢性腎臟病患者中則消失。藥理學推測，二甲雙胍可能透過作用於腎臟鋅轉運蛋白，以調節微量元素平衡，而慢性腎臟病引起的腎組織結構損害，可能干擾了此一恆定機制[60]。

目前該領域目前仍屬基礎研究與轉譯醫學階段，且需要未來的隨機對照試驗來驗證基因導引劑量調整的臨床效益。

三、潛在之腎臟風險訊號：孟德爾隨機化研究之啟示

儘管多數觀察性研究支持二甲雙胍的腎臟保護效益，但近期遺傳學研究提出了值得關注的拮抗訊號。一項基於歐洲人群的孟德爾隨機化 (Mendelian Randomization, MR) 分析，利用遺傳變異作為工具變量 (Instrumental variables)，來探究二甲雙胍暴露與慢性腎臟病風險間的潛在因果關係。結果提示二甲雙胍可能與慢性腎臟病風險增加具相關性 (OR=144.67, $p < 0.01$)[61]。雖然研究者強調，此極高之 OR 值可能源於未察覺的混雜因素 (Unmeasured confounding) 或弱工具變量偏誤 (Weak instrument bias)，但此發現仍提醒臨床界在解讀二甲雙胍的長期腎臟影響時，應保持審慎且全面的視角，避免單一結論的過度推論。

四、含碘造影劑併用之安全性辯證

傳統臨床實務多建議在進行含碘造影劑 (Iodinated Contrast Medium, CM) 檢查前，必須停用二甲雙胍。然而，最新的統合分析 (Meta-analysis) 挑戰了此一教條。研究顯示，對於接受含碘造影劑檢查的糖尿病患者，持續使用二甲雙胍並不會顯著增加造影劑誘發急性腎損傷 (CI-AKI) 或代謝性酸中毒之風險[62]。邏輯迴歸分析亦顯示，造影劑使用量才是 CI-AKI 唯一一致的預測因子，而非二甲雙胍本身[62]。惟上述結果主要適用於腎功能尚屬穩定者（如 eGFR ≥30

表 1：臨床決策與風險評估架構表 (Clinical Decision & Risk Framework)[8,11]

腎臟功能分級 eGFR (mL/min/1.73 m²)	建議劑量調整	風險警示與安全性監控
≧ 60	維持常規劑量；定期監測	每 6-12 個月監測一次 eGFR
45-59	建議維持原劑量，或考慮減量至 1500mg/day	每年至少監測兩次腎功能
30-44	建議劑量不超過 1000mg/day	每 3 個月密切監測；提醒患者於嚴重腹瀉或感染時停藥
< 30 (重度損害)	個體化決策：僅於獲益大於風險時，在嚴密監控下小劑量使用（非指引建議，為依觀察性證據之專家意見）	絕對紅燈：若併發敗血症、脫水或血流力學不穩應立即停藥

mL/min/1.73 m²），對於 eGFR <30 之患者仍應依前述原則停藥。因此，對於腎功能尚屬穩定之患者，或可重新評估常規停藥之必要性。

五、低鎂血症：長期用藥之潛在電解質異常

長期服用二甲雙胍與低鎂血症 (Hypomagnesemia) 之風險增加具相關性。臨床案例顯示，一名長期使用二甲雙胍之患者因藥物相關腹瀉而合併症狀性低鎂血症、低鉀血症、低鈣血症及低磷血症，於停用二甲雙胍並改用鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 -2 抑制劑 (dapagliflozin) 後，腹瀉與電解質異常獲得緩解 [63]。依該病例報告之判斷，其機轉主要與二甲雙胍所致腹瀉造成之電解質流失有關 [63]；至於二甲雙胍是否直接影響腎臟遠曲小管之鎂回收（如 TRPM6 陽離子通道），目前仍缺乏足夠證據。此發現提醒臨床醫師，針對長期使用二甲雙胍的患者，應定期監測電解質狀態，尤其是合併有心律不整或肌肉抽搐風險者。

六、急性臨床情境下的風險阻斷

儘管二甲雙胍在穩定性慢性腎臟病中具備潛在獲益，但在急性生理壓力下，藥物蓄積誘發乳酸中毒之風險將劇增。臨床醫師應在下列情境發生時立即採取停藥措施：

1. 急性組織缺氧或灌流不足：包括敗血症、心臟衰竭急性發作、慢性阻塞性肺病 (COPD) 急性惡化或任何導致組織缺氧之狀態。
2. 血流動力學不穩定：嚴重低血壓或休克狀態。
3. 急性腎功能波動：發生急性腎損傷 (AKI) 或腎功能短時間內快速惡化時。
4. 高風險醫療程序：針對腎功能不穩定或 eGFR < 60 mL/min/1.73 m² 的患者，在接受含碘造影劑檢查前 48 小時應評估停藥，並於檢查後確認腎功能穩定方可恢復用藥。

表 1 整理出二甲雙胍在不同的腎臟功能分級之建議劑量調整以及安全監控模式。

個體化管理與多藥聯合治療策略

隨著糖尿病治療模式的轉移，臨床實務已從單一藥物管理轉向以二甲雙胍為基礎的多機轉聯合療法，旨在最大化患者之腎臟與心血管保護效益。

一、與新型降血糖藥物之協同作用

1. **二甲雙胍聯合類升糖素胜肽 -1 受體促效劑**：在糖尿病腎病變之管理中，二甲雙胍聯合類升糖素胜肽 -1 受體促效劑展現出優越的臨床預後。一項回顧性世代研究指出，相較於二甲雙胍合併 DPP-4 抑制劑，二甲雙胍合併類升糖素胜肽 -1 受體促效劑與顯著較低之腎功能損害風險相關（主要終點 OR：0.60；次要終點 OR：0.44）。此數據不僅強化了類升糖素胜肽 -1 受體促效劑在腎臟保護中的地位，亦暗示二甲雙胍透過改善胰島素阻抗 [64,65] 與抗炎機轉，可能與類升糖素胜肽 -1 受體促效劑產生加成或協同效應 (Synergistic effect)，進而提供更全面的腎小球與腎小管保護作用 [66]。
2. **二甲雙胍聯合鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 -2 抑制劑**：目前已有大量臨床實證支持鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 -2 抑制劑的腎臟保護效力（如減緩 eGFR 衰退速率與降低硬性腎臟終點事件）。值得注意的是，鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 -2 抑制劑的保護作用並不因患者是否併用二甲雙胍或腎素 - 血管張力素系統抑制劑 (RASi) 等背景藥物而改變。基於此一致性，臨床建議將二甲雙胍定位為鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 -2 抑制劑治療的「基石藥物」。透過鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 -2 抑制劑的排糖與調節入球小動脈壓力機轉，輔以二甲雙胍在細胞代謝能效與抗纖維化路徑的調控，兩者聯用可發揮相輔相成之利，達成血糖控制與長期腎臟保存的雙重目標 [67]。

二、氧化壓力與實驗性治療之臨床轉譯現狀

除了與標準臨床藥物聯用外，二甲雙胍在

調節氧化壓力與腎臟纖維化方面的多靶點效應亦是研究熱點。近期頂尖期刊綜論強調，氧化壓力與微環境炎症反應是驅動慢性腎臟病惡化的核心路徑[31]。二甲雙胍透過活化 AMPK 途徑，能有效穩定線粒體功能並抑制活性氧 (ROS) 的過度生成，這在人體轉譯研究中顯示出減緩腎臟細胞衰老的潛力[14,15]。

雖然早期部分基礎研究探索了二甲雙胍與具生物活性之天然物的併用：於單側腎切除合併缺血再灌流之大鼠模型中，薑黃素與二甲雙胍併用可保護腎臟並降低氧化壓力[68]；此外，文獻回顧亦指出乳鐵蛋白 (lactoferrin)、Boerhaavia diffusa 及靈芝 (Ganoderma lucidum) 等天然物具抗炎與抗氧化特性，可能有助於維持腎功能[3]，且皆屬動物或前臨床層級之研究。這類證據目前仍受限於臨床關聯性較弱。對於內科醫師而言，未來的核心挑戰在於如何將這些基礎發現轉化為大規模臨床試驗，以驗證其在減少氧化損傷與改善硬性腎臟終點（如 eGFR 衰退速率）的實證價值。

三、轉譯研究展望：藥物基因體學於腎臟保護的潛在角色

雖然藥物基因體學提供了解釋個體藥效差異的理論基礎，但目前在臨床實務上，針對二甲雙胍的基因導引治療仍處於探索性的研究階段。二甲雙胍於慢性腎臟病之應用，未來應從「族群導向」轉向「個體精準化」管理，而藥物基因體學 (Pharmacogenomics) 的臨床轉譯將扮演核心角色。

（一）藥物轉運蛋白基因變異與藥物動力學

由於二甲雙胍高度依賴有機陽離子轉運蛋白 2（OCT2， 由 SLC22A2 基因編碼）進行腎小管分泌，其基因多型性直接影響藥物的體內清除率。研究建議利用體外功能分析 (In vitro functional assays) 結合計算藥理學模型（如分子對接，Molecular Docking），深入釐清 SLC22A2 基因變異（如常見的 808G > T 位點）對二甲雙胍轉運效率及臨床療效的影響[47]。

（二）個體化劑量調整策略與風險規避

結合患者的特定基因型與動態腎功能指標（如 eGFR 斜率），臨床醫師將能建立更精確的預測模型，以進行個體化劑量調整。此種精準用藥模式不僅能有效規避二甲雙胍相關乳酸中毒的風險，亦能確保藥物在晚期慢性腎臟病患者中維持足夠的治療濃度，以最大化其代謝調控與腎臟保護之雙重效益。透過基因體學引導的治療決策，二甲雙胍可望從傳統的禁忌挑戰中脫穎而出，成為慢性腎臟病精準治療方案的重要組成。

未來研究方向與臨床轉譯路徑

為解決二甲雙胍在慢性腎臟病應用中的臨床悖論，未來研究應聚焦於以下四大核心領域：

一、高實證等級之長期隨機對照試驗

雖然回顧性世代研究與目標試驗模擬 (Target Trial Emulation) 已初步證實二甲雙胍的腎臟保護效益，但目前仍缺乏具備充足統計效能 (Statistical power) 的隨機對照試驗，以確鑿論證其對腎臟硬性終點（Hard kidney outcomes，如末期腎臟病或死亡）的長期影響[69]。目前正在進行的 IMPEDE-PKD[21] 以及其他大型隨機對照試驗[69] 的最終結果，將是決定二甲雙胍在晚期慢性腎臟病治療地位是否調整的關鍵基石。

二、藥物基因體學驅動之精準劑量調整

未來應推動以前瞻性設計為基礎的藥物基因體學研究。透過將患者依據 SLC22A2 基因型（如 rs316019）進行分層 (Stratification)[47]，建立精準的藥動力學預測模型。此舉旨在量身打造「個體化起始劑量」與「最大耐受劑量」，在極大化代謝與腎臟保護獲益的同時，極小化藥物蓄積誘發二甲雙胍相關乳酸中毒之風險。

三、敏感性生物標誌物於早期監測之應用

在體染色體顯性多囊腎病等病程進展緩慢的疾病中，傳統 eGFR 測量對於捕捉早期病理變化之敏感度不足。未來研究應持續探索

並驗證更具代表性的生物標誌物（如尿液中之 KIM-1、NGAL 或特定的代謝體學產物），以作為二甲雙胍早期干預成效的動態指標。儘管有研究顯示二甲雙胍治療六個月後尿液 NGAL 並無明顯改變 [36]，但建立「多指標監測矩陣」仍是精準醫療的重要趨勢。

四、多機轉協同保護策略之臨床轉譯

基礎實驗已揭示二甲雙胍與薑黃素併用可於腎損傷動物模型中發揮腎臟保護效果，而乳鐵蛋白等其他天然抗氧化分子亦具潛在腎臟保護作用。未來的挑戰在於將這些實驗室發現轉化為臨床試驗，特別是針對高風險族群，開發出兼具高效能與低毒性的「多靶點聯合治療方案」(Combination therapy)，以全面封鎖腎功能惡化的病理路徑 [3,68]。

結論

二甲雙胍在慢性腎臟病管理中展現了獨特的雙重性。一方面，觀察性實證研究顯示其在預防新發慢性腎臟病、延緩糖尿病腎病變進展，乃至提升晚期慢性腎臟病患者生存率方面具有顯著效益。這些腎臟保護作用主要歸功於其活化 AMPK、調控代謝穩態及抑制氧化壓力與纖維化等多重分子機制。

雖然二甲雙胍相關乳酸中毒仍是臨床實務中不可忽視的安全性限制，但是二甲雙胍應被視為現代第二型糖尿病腎臟保護策略中的核心基石，特別是在與鈉 - 葡萄糖協同轉運蛋白 -2 抑制劑或類升糖素胜肽 -1 受體促效劑的聯合療法中展現出優異的協同效益 [66,67]。這種多路徑 (Multi-pathway) 的封鎖策略，結合了二甲雙胍的代謝調節與新型藥物的心腎保護效益，正逐漸成為延緩腎功能惡化的重要策略。

總結而言，二甲雙胍的臨床應用正從「族群化限制」轉向「個體化精準決策」。在腎功能不全的背景下，醫師應綜合考量患者動態腎功能指標及潛在生存獲益，進行嚴密的風險評估與劑量調整。透過精準醫療的介入，二甲雙胍將能在確保安全性的前提下，發揮其作為腎臟保護藥物的最大臨床價值。

參考資料

1. Joo SH, Yang S, Lee S, et al. Trends in antidiabetic drug use and safety of metformin in diabetic patients with varying degrees of chronic kidney disease from 2010 to 2021 in Korea: retrospective cohort study using the common data model. Pharmaceuticals 2024;17(10):1369.
2. Kim J, Bae S, Yun D, et al. Clinical outcomes of and risk factors for normoalbuminuric diabetic kidney disease. J Diabetes Complications 2025;39(10):109154.
3. Lee OYA, Wong ANN, Ho CY, et al. Potentials of natural antioxidants in reducing inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease. Antioxidants 2024;13(6):751.
4. Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu FY, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. Annu Rev Pathol 2011;6:395-423.
5. Agarwal R. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Chronic kidney disease and type 2 diabetes. Arlington, VA: American Diabetes Association; 2021. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571720/ (accessed 7 Oct 2024).
6. Wu T, Ding L, Andoh V, Zhang J, Chen L. The mechanism of hyperglycemia-induced renal cell injury in diabetic nephropathy disease: an update. Life 2023;13(2):539.
7. Solini A, Tricò D. Clinical efficacy and cost-effectiveness of metformin in different patient populations: a narrative review of real-world evidence. Diabetes Obes Metab 2024;26(Suppl 3):20-30.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care 2024;47 (Suppl 1):S219-30.
9. Lambourg EJ, Fu EL, McGurnaghan S, et al. Stopping versus continuing metformin in patients with advanced CKD: a nationwide Scottish target trial emulation study. Am J Kidney Dis 2025;85(2):196-204.
10. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA 2014;312(24):2668-75.
11. Hur KY, Kim MK, Ko SH, et al. Metformin treatment for patients with diabetes and chronic kidney disease: a Korean Diabetes Association and Korean Society of Nephrology consensus statement. Kidney Res Clin Pract 2020;39(1):32-9.
12. Lazarus B, Wu A, Shin JI, et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: a community-based cohort study. JAMA Intern Med 2018;178(7):903-10.
13. Yang A, Shi M, Wu H, et al. Clinical outcomes following discontinuation of metformin in patients with type 2 diabetes and advanced chronic kidney disease in Hong Kong: a territory-wide, retrospective cohort and target trial emulation study. eClinicalMedicine 2024;71:102568.
14. Zheng Q, Zhao J, Yuan J, et al. Delaying renal aging: metformin holds promise as a potential treatment. Aging Dis 2024;16(3):1397-413.

15. Pan Q, Lu X, Zhao C, et al. Metformin: the updated protective property in kidney disease. Aging 2020;12(9):8742-59.
16. Lin YL, Lin SH, Wang HH, et al. Role of metformin in preventing new-onset chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmaceuticals 2025;18(1):95.
17. Jairoun AA, Ping CC, Ibrahim B, et al. Effect of statins and antihyperglycemics on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study with a 12-year follow-up. J Pharm Policy Pract 2024;18(1):2414293.
18. Wang HH, Lin SH, Hung SY, et al. Renal protective effect of metformin in type 2 diabetes patients. J Clin Endocrinol Metab 2025;110(5):1224-34.
19. Venkatasubramanian V, Sethi J, Kumar V, Yadav AK, Lal A, Kohli HS. Metformin versus standard of care in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a randomized control trial. Indian J Nephrol 2025;35(3):410-16.
20. Sethi J. Reassessing metformin's potential in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): a call for further research. Indian J Nephrol 2025;35(3):444-5.
21. Pierre KS, El-Damanawi R, Johnson DW, et al. Implementation of metformin therapy to ease decline of kidney function in polycystic kidney disease (IMPEDE-PKD): study protocol for a phase III, multi-centre, randomized, placebo-controlled trial evaluating the long-term efficacy of metformin in slowing the rate of kidney function decline in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Trials 2025;26(1):302.
22. Kuo IC, Lin MY, Tsao YH, Chiu YW, Lee JJ. Metformin use and clinical outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide cohort study. Biomedicines 2025;13(3):635.
23. Kwon S, Kim YC, Park JY, et al. The long-term effects of metformin on patients with type 2 diabetic kidney disease. Diabetes Care 2020;43(5):948-55.
24. Chou CL, Zheng CM, Chiu HW, et al. Impact of acute kidney injury, co-existing with and without chronic kidney disease on the short-term adverse outcomes following atherosclerotic cardiovascular disease events in patients with diabetes. J Multidiscip Healthc 2025;18:2019-37.
25. Takiar V, Nishio S, Seo-Maye P, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(6):2462-7.
26. Chang MY, Ma TL, Hung CC, et al. Metformin inhibits cyst formation in a zebrafish model of polycystin-2 deficiency. Sci Rep 2017;7(1):7161.
27. Pastor-Soler NM, Li H, Pham J, et al. Metformin improves relevant disease parameters in an autosomal dominant polycystic kidney disease mouse model. Am J Physiol Renal Physiol 2022;322(1):F27-41.
28. Madhag Z, Al-Isawi Z. Empagliflozin alone and in combination with metformin mitigates diabetes-associated renal complications. J Med Life 2024;17(5):530-35.
29. Sharma A, Hakkak R, Gokden N, Joshi N, Parajuli N. Obesity-associated NAFLD coexists with a chronic inflammatory kidney condition that is partially mitigated by short-term oral metformin. Nutrients 2025;17(13):2115.
30. Wu M, Xu H, Liu J, et al. Metformin and fibrosis: a review of existing evidence and mechanisms. J Diabetes Res 2021;2021:6673525.
31. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez R. Targeting the progression of chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2020;16(5):269-88.
32. Yi H, Huang C, Shi Y, et al. Metformin attenuates renal fibrosis in a mouse model of adenine-induced renal injury through inhibiting TGF-beta1 signaling pathways. Front Cell Dev Biol 2021;9:603802.
33. Yi H, Huang C, Shi Y, et al. Metformin attenuates folic-acid induced renal fibrosis in mice. J Cell Physiol 2018;233(9):7045-54.
34. Lu J, Shi J, Li M, et al. Activation of AMPK by metformin inhibits TGF-beta-induced collagen production in mouse renal fibroblasts. Life Sci 2015;127:59-65.
35. Zhou Y, Ma XY, Han JY, et al. Metformin regulates inflammation and fibrosis in diabetic kidney disease through TNC/TLR4/NF-kappaB/miR-155-5p inflammatory loop. World J Diabetes 2021;12(1):19-46.
36. Szeremeta A, Jura-Poltorak A, Grim A, et al. Changes in urinary NGAL, FN, and LN excretion in type 2 diabetic patients following anti-diabetic therapy with metformin. J Clin Med 2025;14(4):1088.
37. Wyczalkowska-Tomasik A, Bartlomiejczyk I, Gornicka B, Paczek L. Strong association between fibronectin accumulation and lowered cathepsin B activity in glomeruli of diabetic rats. J Physiol Pharmacol 2012;63(5):525-30.
38. Liaw J, Harhay M, Setoguchi S, Gerhard T, Dave CV. Trends in prescribing preferences for antidiabetic medications among patients with type 2 diabetes in the U.K. with and without chronic kidney disease, 2006–2020. Diabetes Care 2022;45(10):2316-25.
39. Dissanayake AM, Wheldon MC, Ahmed J, Hood CJ. Extending metformin use in diabetic kidney disease: a pharmacokinetic study in stage 4 diabetic nephropathy. Kidney Int Rep 2017;2(4):705-12.
40. Yendapally R, Sikazwe D, Kim SS, et al. A review of phenformin, metformin, and imeglimin. Drug Dev Res 2020;81(4):390-401.
41. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2023;381:e074068.
42. Pena Porta JM, Villafuerte Ledesma HM, Vicente de Vera Floristán C, Ferrer Dufol A, Salvador Gómez T, Álvarez Lipe R. Incidence, factors related to presentation, course and mortality of metformin-associated lactic acidosis in the healthcare area of a tertiary hospital. Nefrologia (Engl Ed) 2019;39(1):35-43.
43. Blough B, Moreland A, Mora A Jr. Metformin-induced lactic acidosis with emphasis on the anion gap. Proc (Baylor Univ Med Cent) 2015;28(1):31-3.
44. Chan NN, Brain HPS, Feher MD. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? Diabet Med 1999;16(4):273-81.
45. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-

Approved Drugs. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm (accessed 15 Mar 2024).
46. Hung SC, Chang YK, Liu JS, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3(8):605-14.
47. Hatmal MM, Abuyaman O, Al-Hatamleh MAI, et al. Influence of OCT2 gene variants on metformin efficacy in type 2 diabetes: insights into pharmacogenomics and drug interactions. J Transl Med 2025;23(1):884.
48. Chan P, Shao L, Tomlinson B, Zhang Y, Liu ZM. Metformin transporter pharmacogenomics: insights into drug disposition—where are we now? Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018;14(11):1149-59.
49. Choi MK, Song IS. Organic cation transporters and their pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. Drug Metab Pharmacokinet 2008;23(4):243-53.
50. Damanhouri ZA, Alkreathy HM, Alharbi FA, Abualhamail H, Ahmad MS. A review of the impact of pharmacogenetics and metabolomics on the efficacy of metformin in type 2 diabetes. Int J Med Sci 2023;20(1):142-50.
51. Pawlyk AC, Giacomini KM, McKeon C, Shuldiner AR, Florez JC. Metformin pharmacogenomics: current status and future directions. Diabetes 2014;63(8):2590-9.
52. Zeng Z, Huang SY, Sun T. Pharmacogenomic studies of current antidiabetic agents and potential new drug targets for precision medicine of diabetes. Diabetes Ther 2020;11(11):2521-38.
53. Kimura N, Masuda S, Tanihara Y, et al. Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1. Drug Metab Pharmacokinet 2005;20(5):379-86.
54. Zazuli Z, Duin N, Jansen K, Vijverberg SJH, Maitland-van der Zee AH, Masereeuw R. The impact of genetic polymorphisms in organic cation transporters on renal drug disposition. Int J Mol Sci 2020;21(18):6627.
55. Tzvetkov MV, Vormfelde SV, Balen D, et al. The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. Clin Pharmacol Ther 2009;86(3):299-306.
56. Chen P, Cao Y, Chen S, Liu Z, Chen S, Guo Y. Association of SLC22A1, SLC22A2, SLC47A1, and SLC47A2 polymorphisms with metformin efficacy in type 2 diabetic patients. Biomedicines 2022;10(10):2546.
57. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. Interaction between polymorphisms in the OCT1 and MATE1 transporter and metformin response. Pharmacogenet Genomics 2010;20(1):38-44.
58. Christensen MM, Pedersen RS, Stage TB, et al. A gene-gene interaction between polymorphisms in the OCT2 and MATE1 genes influences the renal clearance of metformin. Pharmacogenet Genomics 2013;23(10):526-34.
59. Love-Gregory L, Permutt MA. HNF4A genetic variants: role in diabetes. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007;10(4):397-402.
60. Matsui S, Hiraishi C, Sato R, et al. Association of metformin administration with the serum levels of zinc and homocysteine in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. Diabetol Int 2025;16(2):394-402.
61. Liu X, Li X, An P, et al. Metformin and risk factors for chronic kidney disease in a European population based on Mendelian randomization. Ren Fail 2025;47(1):2486551.
62. Xu Q, Huang W, Li Q, Bao T, Luo H, Luo X. Systematic review and meta-analysis of current guidelines, and their evidence base, on risk of renal function after administration of contrast medium for diabetic patients receiving metformin. Front Med 2025;12:1547725.
63. Sharma A, Walsh DW. An old friend turned foe: metformin-induced diarrhea with resultant symptomatic hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia, and hypophosphatemia. Clin Case Rep 2021;9(8):e04621.
64. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janez A, Dolzan V. Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. Int J Mol Sci 2022;23(3):1264.
65. Kumar N, Dey CS. Metformin enhances insulin signalling in insulin-dependent and -independent pathways in insulin resistant muscle cells. Br J Pharmacol 2002;137(3):329-36.
66. Mo Q, Adam TJ, Johnson SG, Mohee A, Pieczkiewicz DS. Comparative effectiveness of combining antidiabetic medications to treat renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. Sci Rep 2025;15(1):25735.
67. Chong KS, Chang YH, Lin MH, et al. Kidney outcomes with SGLT2is for type 2 diabetes patients: does background treatment with metformin or RASis matter? Front Endocrinol 2024;15:1329945.
68. Karimi S, Koohpeyma F, Khorsand L, Panahi A, Rezaei-Tazangi F, Fakhredini F. Comparative analysis of curcumin and metformin effects on the kidney in a model of unilateral nephrectomy and ischemia-reperfusion injury. Rep Biochem Mol Biol 2025;13(4):579-89.
69. El-Damanawi R, Stanley IK, Staatz C, et al. Metformin for preventing the progression of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2024;6(6):CD013414.

The Beneficial Effects and Personalized Treatment Strategies of Metformin in Chronic Kidney Disease Care: A Narrative Review

Yuan-Tung Chang[1], Shih-Jung Hsiao[2], Chih-Chung Shiao[1]

[1]Department of Internal Medicine,
Camillian Saint Mary's Hospital Luodong, Yilan, Taiwan
[2]Department of Medical Research and Education,
Camillian Saint Mary's Hospital Luodong, Yilan, Taiwan.

This review explores the evolving clinical role of metformin in the management of chronic kidney disease (CKD). Traditionally, metformin was considered contraindicated in advanced CKD due to the risk of metformin-associated lactic acidosis (MALA). However, recent large-scale observational studies suggest that, among patients entering stage 4 CKD, continued metformin use is associated with lower all-cause mortality, and a Hong Kong cohort also reported a lower risk of cardiovascular events. The renoprotective mechanisms of metformin include activating the AMPK pathway, inhibiting mTOR, reducing oxidative stress, and exerting anti-fibrotic effects. This article highlights that metformin, particularly when combined with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) or glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA), may further enhance cardiorenal protection. In conclusion, the application of metformin should shift from a traditional "absolute contraindication" toward an individualized treatment strategy based on precision risk assessment.