

## · 标准与讨论 ·

## 心血管疾病合并糖尿病口服降糖药物应用专家共识

高颖 杨光燃 周迎生 洪天配 姜红 孙宁玲 严晓伟 李建军  
董吁钢 李新立 李凌 杨萍 李全民 唐梅 谌贻璞 马长生

2008 年中国糖尿病流行病学调查显示,中国 20 岁及以上人群 2 型糖尿病患病率为 9.7%<sup>[1]</sup>。2010 年调查的全国成年人糖尿病患病率为 11.6%<sup>[2]</sup>。2013 年国际糖尿病联盟发布的第 6 版“糖尿病地图”公布<sup>[3]</sup>,中国糖尿病的患病人数为 9 840 万,居全球首位,而全球成年人糖尿病患病率为 8.3%。

心血管疾病与糖尿病关系密切。2006 年的“中国心脏调查”发现,慢性稳定性心绞痛和急性冠状动脉综合征(ACS)的住院患者中,约 80% 存在不同程度的糖代谢异常,其中糖尿病占 52.9%,糖尿病前期占 26.4%<sup>[4]</sup>。中国医院门诊高血压患者中,糖尿病患病率为 24.3%<sup>[5]</sup>。中华医学会糖尿病分会慢性并发症调查组报告,1991—2000 年部分三级甲等医院住院的 2 型糖尿病患者合并高血压者占 34.2%,合并其他心血管疾病者占 17.1%<sup>[6]</sup>。荟萃分析表明,糖化血红蛋白(HbA1c)在 5% 以上的患者,HbA1c 每增加 1%,心血管事件风险增加 21%<sup>[7]</sup>。

血糖控制情况影响心血管疾病(CVD)患者预后。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)提示,早期严格血糖控制对降低大血管并发症非常重要<sup>[8-9]</sup>;但目前还没有足够的临床研究证明,更加严格的血糖控制(如 HbA1c < 6.5%)可使所有 CVD 合并糖尿病患者有更进一步的心血管获益。对随机对照研究如退伍军人糖尿病事件研究(VADT)<sup>[10]</sup>、控制糖尿病患者心血管危险行动(ACCORD)<sup>[11]</sup>、糖尿病治疗和血管保护行动:百普乐与达美康缓释片对照评估研究(ADVANCE)<sup>[12]</sup>进行的荟萃分析,也未发现口服降糖药强化治疗可降低心血管事件风险。同时,强化血糖控制会增加低

血糖事件发生率,低血糖可诱发合并 CVD 的糖尿病患者发生心肌梗死及卒中<sup>[13]</sup>。因此,重视低血糖的危害、预防低血糖的发生,对心血管疾病合并糖尿病患者尤为重要。

为进一步提高我国心血管专科医师对心血管疾病合并糖尿病患者的综合防治能力与水平,让工作在一线的临床医师能够充分了解心血管疾病患者的糖尿病筛查流程和诊断标准、常用口服降糖药物选择以及血糖控制目标值,中国医师协会心血管内科医师分会组织心内科、内分泌科以及肾内科等领域专家,共同制订此共识。

## 一、心血管疾病患者糖尿病筛查流程及诊断标准

## (一)筛查对象

成年人具有下列任何一个及以上危险因素,可被定义为糖尿病高危人群,应进行糖尿病的筛查<sup>[14-15]</sup>:(1)有糖调节受损史(定义见诊断标准);(2)年龄 $\geq 40$ 岁;(3)超重(BMI $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>)或肥胖(BMI $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>)和/或中心性肥胖(男性腰围 $\geq 90$  cm,女性腰围 $\geq 85$  cm);(4)2 型糖尿病患者的二级亲属;(5)高血压(血压 $\geq 140/90$  mmHg,1 mmHg = 0.133 kPa),或正在接受降压治疗;(6)血脂异常[HDL-C $\leq 0.91$  mmol/L(35 mg/dl)或 TG $\geq 2.26$  mmol/L(200 mg/dl)],或正在接受调脂治疗;(7)动脉粥样硬化性心脑血管疾病患者;(8)其他:①静坐生活方式;②有巨大儿(出生体重 $\geq 4$  kg)生产史,妊娠期糖尿病史;③有一过性类固醇诱导性糖尿病病史者;④多囊卵巢综合征患者;⑤严重精神病和/或长期接受抗抑郁症药物治疗的患者。

## (二)筛查方法

1. 空腹静脉血浆血糖(FPG):FPG 是评价糖代谢状态和血糖控制水平最常用的指标,要求受试者至少空腹 8 h 后,在次日上午取血。仅通过 FPG 筛查糖尿病的优点是简便、易行,但存在漏诊的可能性。如不能确诊,且病情允许时可行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)<sup>[4,14]</sup>。

2. OGTT:如果 FPG 无法确诊糖尿病,推荐采用 OGTT 进行糖尿病筛查:依据 FPG 和糖负荷后 2 h 血糖(2hPG)水平进行诊断。

OGTT 方法:(1)空腹至少 8 h,在次日上午检查前,配制口服葡萄糖溶液(无水葡萄糖粉 75 g,或国内常用的含 1 分子结晶水的葡萄糖粉 82.5 g,溶于 300 ml 水内)备用;(2)第 1 次抽血应在服糖前,前臂采血标本测定血糖。抽血时间最好是 7:00—9:00。随后,应在 5 min 内顺利喝完备好的葡萄糖溶液。第 2 次抽血应在服糖后 2 h 整,前臂采血标本测定血糖(从服糖第一口开始计时,到 2 h 整,为 2hPG)。注意事

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.10.020

作者单位:100176 首都医科大学附属北京同仁医院心血管疾病诊疗中心(高颖、马长生),内分泌科(杨光燃);首都医科大学附属北京安贞医院内分泌科(周迎生),肾内科(谌贻璞),心内科(马长生);北京大学第三医院内分泌科(洪天配);中日友好医院心脏内科(姜红);北京大学人民医院心脏中心(孙宁玲);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科(严晓伟);中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院血脂异常与心血管病诊治中心(李建军);中山大学附属第一医院心内科(董吁钢);南京医科大学第一附属医院心血管内科(李新立);郑州大学第一附属医院心血管内科(李凌);吉林大学中日联谊医院心血管内科(杨萍);解放军第二炮兵总医院内分泌科(李全民);首都医科大学附属北京友谊医院干保中心老年心内科(唐梅)

通信作者:马长生,Email:chshma@vip.sina.com

项:(1) 试验过程中,受试者不喝茶及咖啡,不吸烟,不做剧烈运动,安静休息,但也无须绝对卧床;(2) 血标本采集后应尽早送检;(3) 试验前 3 天内,每日碳水化合物摄入量不少于 150 g;(4) 试验前 3~7 天停用可能影响血糖水平的药物,如避孕药、利尿剂或苯妥英钠等。

3. HbA1c:HbA1c 测定值可以反映近 3 个月内平均血糖水平,结果稳定、可靠、变异性小。不受进食时间、应激状态及短期生活方式改变的影响,是糖尿病监测和疗效评估的重要指标。糖尿病患者应每 3~6 个月监测 1 次。

2009 年国际专家委员会和 2010 年美国糖尿病学会(ADA)指南均提出,将 HbA1c 作为糖尿病的诊断标准之一,诊断糖尿病的切点为  $\geq 6.5\%$  [16-17],糖尿病高危状态的切点介于  $5.7\% \sim 6.4\%$  [16]。目前美国和欧洲已认可 HbA1c 在糖尿病诊断和监测中的作用。由于 HbA1c 检测在我国尚未实现全国标准化,并且部分医院 HbA1c 的检测方法未通过美国国家糖化血红蛋白标准化计划(NGSP)标准体系的认证,故 HbA1c 目前在我国主要用于血糖监测。WHO 的意见是,如果 HbA1c 检测方法通过 NGSP 认证,可将 HbA1c 作为糖尿病的诊断指标之一,以  $6.5\%$  做为糖尿病的诊断切点。

考虑到我国目前存在的上述实际状况,以及中国人群中 HbA1c 诊断糖尿病的切点需要进一步的研究,《中国 2 型糖尿病防治指南》尚未推荐在我国采用 HbA1c 诊断糖尿病。

(三) 糖尿病和糖代谢异常的诊断标准 [14]

1. 糖尿病:若有代谢紊乱症状(包括多饮、多尿、多食和不明原因的体重下降),一次  $FPG \geq 7.0 \text{ mmol/L}$  或  $2hPG \geq 11.1 \text{ mmol/L}$  或随机血糖  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ,即可诊断糖尿病。无糖尿病症状者,需两次血糖值达到上述诊断标准(表 1)。

2. 糖尿病前期:空腹血糖受损(IFG)或糖耐量受损(IGT)统称为糖调节受损(IGR,即糖尿病前期)。若  $FPG 6.1 \sim < 7.0 \text{ mmol/L}$ ,  $2hPG < 7.8 \text{ mmol/L}$  诊断为 IFG;  $FPG < 7.0 \text{ mmol/L}$ ,  $2hPG 7.8 \sim < 11.1 \text{ mmol/L}$  诊断为 IGT(表 1)。

表 1 糖代谢状态的分类及其定义

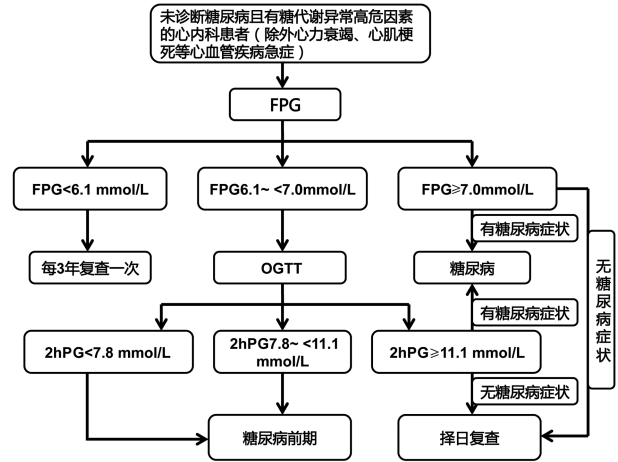
糖代谢分类	空腹血糖 (mmol/L)	糖负荷后 2 h 血糖 (mmol/L)
正常血糖 (NGT)	$< 6.1$	$< 7.8$
空腹血糖受损 (IFG)	$6.1 \sim < 7.0$	$< 7.8$
糖耐量受损 (IGT)	$< 7.0$	$7.8 \sim < 11.1$
糖尿病 (DM)	$\geq 7.0$	$\geq 11.1$

(四) 筛查流程(图 1)

二、心血管疾病合并糖尿病患者口服降糖药物选择

(一) 常用口服降糖药物

1. 双胍类:常用药物为二甲双胍,起始剂量  $500 \text{ mg/d}$ ,随餐服用,逐渐加量,最大剂量  $2000 \text{ mg/d}$ 。主要通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善肝脏、肌肉胰岛素抵抗而降低血糖。二甲双胍可以使 HbA1c 下降  $1\% \sim 2\%$ ,并可减轻体重。单独使用二甲双胍极少发生低血糖。常见的副作用为胃肠道反应,绝大多数患者均能耐受;严重的副作用是乳酸性酸



FPG:空腹血糖;2hPG:糖负荷后 2 h 血糖

图 1 心血管疾病患者糖尿病筛查流程图

中毒。因此,禁用于肾功能不全[血肌酐水平男性  $> 132.6 \mu\text{mol/L}$  ( $1.5 \text{ mg/dl}$ ),女性  $> 123.8 \mu\text{mol/L}$  ( $1.4 \text{ mg/dl}$ );或肾小球滤过率  $< 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ]、肝功能不全、严重感染、缺氧或接受大手术的患者。以往使用对比剂之前停用二甲双胍的建议缺乏足够的循证医学证据。因此,使用对比剂前可不停用,但需密切监测肾功能,若肾功能恶化,应立即停用二甲双胍 [18-20]。

2. 胰岛素促分泌剂:(1) 磺脲类:常用药物有格列吡嗪、格列齐特、格列喹酮及格列美脲。多从小剂量开始应用,而后根据血糖监测结果进行剂量调整。主要通过刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,增加体内的胰岛素水平而降低血糖。磺脲类药物可以使 HbA1c 降低  $1\% \sim 2\%$ 。磺脲类药物如果使用不当可以导致低血糖,特别是老年患者和肝、肾功能不全者。磺脲类会增加体重。轻度、中度肾功能不全的患者,宜选择格列喹酮。(2) 格列奈类:常用药物有瑞格列奈和那格列奈。多从小剂量开始应用,而后根据血糖监测结果进行剂量调整。主要通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血糖,具有吸收快、起效快和作用时间短的特点,可降低 HbA1c  $0.3\% \sim 1.5\%$ 。常见副作用是低血糖和体重增加,但与磺脲类药物相比,发生频率较低、程度较轻。

3.  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂:常用药物有阿卡波糖和伏格列糖,多从小剂量开始应用,而后根据血糖监测结果进行剂量调整。通过抑制碳水化合物在小肠上部的消化和吸收而降低餐后血糖,适用于以碳水化合物为主要食物和餐后血糖升高的患者。 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂可使 HbA1c 下降  $0.5\% \sim 0.8\%$ ,不增加体重。单独使用时不导致低血糖,但与胰岛素促分泌剂或胰岛素合用时需要注意低血糖的防治,纠正低血糖只能使用葡萄糖制剂。常见不良反应为胃肠道反应,如有疝气或曾行胃肠道外科手术应禁用。

4. 噻唑烷二酮类:常用药物有罗格列酮和吡格列酮。每日早餐前 1 次服用。主要通过改善外周组织胰岛素抵抗而降低血糖。噻唑烷二酮类药物可以使 HbA1c 下降  $1.0\% \sim 1.5\%$ 。噻唑烷二酮类药物单独使用时不导致低血糖。但体

表 2 常用口服降糖药物的特点

类别	作用机制	名称	每片剂量 (mg)	每日剂量 (mg/d)	服药次数	降低 HbA1c (%)	低血糖 (单药治疗)	体重改变	安全性问题	特殊说明
双胍类	改善胰岛素抵抗	二甲双胍	250, 500, 850	500 ~ 2000	2 ~ 4	1.0 ~ 2.0	极少	降低	胃肠道反应, 减少 VitB <sub>12</sub> 吸收, 乳酸性酸中毒 (罕见)	肾功能不全、应激状态禁用; 增加华法林抗凝倾向; 与地高辛相互作用
磺脲类	增加胰岛素分泌	格列本脲	2.5	2.5 ~ 15	1 ~ 3	1.0 ~ 2.0	常见	增加	胃肠道反应、过敏、血液学改变、肝功异常	半衰期长, 作用强, 应慎用 严重胃肠道排空减弱者慎用控释片 与 ACEI 合用增加低血糖风险 肾排泄仅占 5% 与贝特类、ACEI 合用增加低血糖效应
		格列吡嗪	2.5, 5	2.5 ~ 30	1 ~ 3					
		格列齐特 30(缓释片) 80(普通片)	30 ~ 120 80 ~ 320	1 ~ 2						
		格列喹酮	30	15 ~ 180	1 ~ 3					
		格列美脲	1, 2	1 ~ 6	1					
格列奈类	增加胰岛素分泌	瑞格列奈	0.5, 1, 2	1 ~ 16	2 ~ 3	0.3 ~ 1.5	少见	轻度增加	胃肠道反应、过敏、肝功异常等	肾排泄仅占 8%, 禁与吉非贝齐合用 与其他药物相互作用少
		那格列奈	120	120 ~ 360	2 ~ 3					
α-糖苷酶抑制剂	抑制碳水化合物消化和吸收	阿卡波糖	50	100 ~ 300	2 ~ 3	0.5 ~ 0.8	无	中性/降低	胃肠道反应	消化吸收障碍的慢性胃肠疾病禁用
		伏格列波糖	0.2	0.2 ~ 0.9	2 ~ 3					
DPP-4 抑制剂	增加内源性 GLP-1 水平, 以葡萄糖依赖性促进胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素分泌	西格列汀	100	100	1	0.5 ~ 1.0	无	中性	胰腺炎、胃肠道反应、过敏、肝功异常等	心力衰竭时临床用药经验有限或缺乏, 利格列汀经肾排泄仅占 5%
		利格列汀	5	5	1					
		阿格列汀	25	25	1					
		沙格列汀	5	5	1					
		维格列汀	50	50 ~ 100	1 ~ 2					
噻唑烷二酮类	胰岛素增敏剂	罗格列酮	4	4 ~ 8	1	1.0 ~ 1.5	无	增加	水肿、心力衰竭、骨折、肝功异常等	心力衰竭或心力衰竭病史者禁用
		吡格列酮	15	15 ~ 45	1					

注: DPP-4: 二肽基肽酶-4; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂

重增加和水肿是其常见副作用。临床研究发现噻唑烷二酮类药物与骨折和心力衰竭风险增加相关。有心力衰竭[纽约心脏病协会(NYHA)心功能 II 级以上]的患者、活动性肝病或转氨酶增高超过正常上限 2.5 倍的患者, 以及有严重骨质疏松和骨折病史的患者, 应禁用本类药物。

5. 二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂: 目前我国上市的药物有西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀和利格列汀。多每日 1 次服用, 通过抑制 DPP-4 而减少胰高血糖素样肽-1(GLP-1)在体内的失活, 增加内源性 GLP-1 水平。GLP-1 以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素分泌。临床试验显示, DPP-4 抑制剂可降低 HbA1c 0.5% ~ 1.0%。DPP-4 抑制剂单独使用不增加低血糖发生的风险, 不增加体重。

表 2 总结了各种口服降糖药物的作用机制、使用方法、疗效、安全性、注意事项等主要信息<sup>[14, 21-23]</sup>。

## (二) 口服降糖药物用药原则

1. 一线药物治疗: 许多国家和国际组织制定的糖尿病指南推荐: 若无禁忌且能耐受, 二甲双胍是 2 型糖尿病患者的基础用药<sup>[14, 21-22]</sup>。UKPDS 还显示二甲双胍可减少超重或肥胖 2 型糖尿病患者的心血管事件和死亡<sup>[11]</sup>。若存在禁忌或

不能耐受, 可考虑应用胰岛素促分泌剂或 α-糖苷酶抑制剂。

如果 HbA1c 在 10.0% ~ 12.0%, 或血糖 > 16.7 ~ 19.4 mmol/L, 需应用胰岛素治疗<sup>[21]</sup>。

2. 联合用药: 若起始 HbA1c ≥ 9.0%, 单药治疗很难使血糖达标, 需联合口服降糖药物治疗; 若生活方式干预联合一线口服降糖药物单药治疗 3 个月不能使血糖达标, 需考虑联合用药。

根据患者的情况选择联合用药方案, 如胰岛素促分泌剂或 α-糖苷酶抑制剂或 DPP-4 抑制剂或噻唑烷二酮类药物。

餐后血糖升高为主者, 可优先选用格列奈类降糖药、α-糖苷酶抑制剂或 DPP-4 抑制剂。

若两种口服降糖药物联合治疗 3 个月不能使患者血糖达标, 可考虑联合第三种口服降糖药物, 或者联合胰岛素或 GLP-1 受体激动剂治疗。

## 三、心血管疾病合并糖尿病患者的血糖控制目标

随机对照临床试验已证实, 严格的血糖控制可降低糖尿病的微血管并发症<sup>[8]</sup>, 但对大血管并发症的直接获益存在不同观点, 有待进一步证实。早期临床研究如 UKPDS 报道, 严格血糖控制可明显降低微血管并发症, 心肌梗死风险降低 16% (P = 0.052); 在延长观察阶段, 心肌梗死和全因性死亡

的风险减少 13%<sup>[9]</sup>。近年,对于 2 型糖尿病患者的口服降糖药物强化血糖控制的随机对照研究,如 VADT<sup>[10]</sup>、ACCORD<sup>[11]</sup>、ADVANCE<sup>[12]</sup>,均未发现口服降糖药物强化降糖治疗可降低心血管事件风险,但对 VADT、ACCORD 和 ADVANCE 的心血管终点事件的综合荟萃分析后,HbA1c 每下降 1%,非致命性心梗相对风险降低 15%,但未降低卒中或全因死亡风险<sup>[16]</sup>。

UKPDS 研究中患者糖尿病史较短,血糖控制尤其是早期控制更为重要;而 VADT、ACCORD 和 ADVANCE 研究中患者病史相对较长。所以对于糖尿病病程较短,无并发症的患者,强化血糖控制可带来更多的血管并发症获益;而对于病史较长,合并症较多的患者,强化血糖控制并不能带来更多的血管获益。糖尿病治疗的目的要兼顾心血管获益和用药安全,合并 CVD 的糖尿病患者,一旦发生低血糖可诱发心肌梗死及卒中等,因而对于这类人群应尽量在避免低血糖的情况下使血糖控制达标。综合循证医学研究结果,并充分平衡风险和血管获益,结合患者的年龄、糖尿病病程以及 CVD 病史等,将血糖控制目标个体化<sup>[11,19,21]</sup>。

糖尿病患者的血糖控制可根据自我血糖监测(SMBG)的结果和 HbA1c 水平综合判断。在治疗之初或血糖未达标时,应每 3 个月进行 1 次 HbA1c 的测定,血糖控制达标者至少每半年进行 1 次 HbA1c 测定。

1. 已证实 HbA1c < 7.0% 可减少糖尿病患者微血管并发症,故推荐血糖控制目标:HbA1c < 7.0%,FPG < 7.0 mmol/L, 2 hPG < 10.0 mmol/L。

2. 糖尿病病史较短、预期寿命较长、没有并发症的患者,在不发生低血糖的情况下可考虑将 HbA1c 控制在 6.5% 以下。

3. 有严重低血糖病史,或预期寿命较短,或有显著微血管或大血管并发症的患者,可放宽血糖目标值:HbA1c < 7.5% ~ 8.0%。

4. 慢性疾病终末期(如心功能 NYHA III-IV 级、慢性肾功能不全、恶性肿瘤伴转移、中重度认知功能障碍等)患者的 HbA1c 可放宽至 < 8.5%。

四、特殊情况说明

(一)心血管疾病

1. ACS:若血糖 > 10.0 mmol/L,可使用以胰岛素为基础的治疗方案<sup>[18,24-25]</sup>,使血糖水平控制在 7.8 ~ 10.0 mmol/L,同时注意避免低血糖发生<sup>[26]</sup>。

应激情况下可出现暂时性血糖升高,对于既往没有糖尿病病史(特别是 HbA1c 在正常范围者),不能以此血糖值诊断糖尿病,须在应激消除后复查,必要时行 OGTT 明确<sup>[14]</sup>。

2. 经皮冠状动脉介入治疗(PCI):接受 PCI 的患者使用对比剂前可不停用二甲双胍,但应密切监测肾功能,若 48 h 内肾功能恶化,应立即停用二甲双胍,直至肾功能恢复至基础水平,方可恢复使用<sup>[18-20]</sup>。

3. 冠状动脉旁路移植术(CABG):围手术期不推荐口服降糖药,应使用胰岛素治疗<sup>[18]</sup>。

4. 心力衰竭:急性心力衰竭伴有缺氧情况,禁用双胍类药物、噻唑烷二酮类药物。对于慢性心力衰竭患者,需根据肾功能、血氧状态以及基础心功能等情况,选择应用口服降糖药物,还应注意监测血清乳酸水平和血气分析指标。心功能 NYHA II ~ IV 级的患者,应避免使用噻唑烷二酮类药物<sup>[27]</sup>。DPP-4 抑制剂在心功能 NYHA II ~ III 级临床经验有限,III ~ IV 级无临床经验,故心力衰竭时应慎用或禁用。目前缺乏其他药物在心力衰竭患者中的用药证据。

(二)肾功能不全

心血管疾病和糖尿病患者常合并慢性肾脏病(CKD),而 CKD 患者应基于药物的药代动力学特征和患者的肾功能水平综合判断,选择合适的降糖药物,并适当调整剂量,确保在有效降糖的同时不增加低血糖风险。

瑞格列奈、利格列汀在肾功能不全时无需调整剂量;二甲双胍在 GFR 45 ~ 59 ml · min<sup>-1</sup> · 1.73m<sup>-2</sup>时应减量,GFR < 45 ml · min<sup>-1</sup> · 1.73m<sup>-2</sup>禁用;α-糖苷酶抑制剂在 GFR < 30 ml · min<sup>-1</sup> · 1.73m<sup>-2</sup>时禁用。其他药物在肾功能不全中的应用详见图 2。

药物	CKD1~2期 GFR ≥ 60	CKD3a期 GFR 59~45	CKD3b期 GFR 44~30	CKD4期 GFR 29~15	CKD5期 GFR < 15
二甲双胍	■	■			
格列本脲	■				
格列美脲	■				
格列吡嗪	■	■	■	■	■
格列喹酮	■	■	■	■	■
格列齐特	■	■	■	■	■
瑞格列奈	■	■	■	■	■
那格列奈	■	■	■	■	■
吡格列酮	■	■	■	■	■
阿卡波糖	■	■	■	■	■
伏格列波糖	■	■	■	■	■
西格列汀	■	■	■	■	■
沙格列汀	■	■	■	■	■
维格列汀	■	■	■	■	■
利格列汀	■	■	■	■	■

注:■表示无需减量 ■表示减量 >>>表示用药经验有限;GFR单位:ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>;CKD:慢性肾脏病

图 2 不同肾功能分期患者口服降糖药物选择一览表<sup>[28-29]</sup>

(三)阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)

对于 OSAHS 伴发 2 型糖尿病的患者,常用降糖药物均可选用,但应尽可能使用不增加体重的药物。由于 OSAHS 易发生夜间缺氧,对于低氧血症严重者慎用或禁用双胍类药物<sup>[14]</sup>。

(四)老年糖尿病患者

老年患者降糖目标应个体化,考虑个人功能状态、共患或伴发疾病,尤其应考虑是否发生过心血管疾病、低血糖、微血管并发症等。生活自理的老人,HbA1c 为 7.0% ~ 7.5%;生活无法自理者,以 ≤ 8.0% 为宜;对于虚弱患者,可放宽至 ≤ 8.5%<sup>[30]</sup>。

老年糖尿病患者病情复杂、发生并发症或合并症的风险高、器官功能逐渐衰退。因此,对于老年糖尿病患者而言,治疗方案需更有针对性、更符合个体情况、更重视安全性。

(五)低血糖<sup>[31]</sup>

糖尿病患者血糖水平低于 3.9 mmol/L(70 mg/dl)时,定义为低血糖。

在口服降糖药物中,胰岛素促泌剂均可引起低血糖,其中磺脲类药物尤为常见,格列奈类药物因其药理作用时间短,相对较少见。

常见原因包括:药物剂量、剂型或给药时间,甚至治疗方案需要调整,均可能与低血糖相关;过强的身体运动使肌肉等外周组织对葡萄糖摄取和利用增加,而消耗血糖;未正常进食,或隔夜禁食时间偏长等,导致食物来源的外源性葡萄糖摄入减少或延迟所致;因肾功能不全等疾病,使体内胰岛素或胰岛素促泌剂清除能力下降,血中胰岛素或胰岛素促泌剂浓度过高,血糖被过度降低。

二甲双胍、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类及 DPP-4 抑制剂单独使用时一般不会导致低血糖。

## 五、结语

糖尿病与心血管疾病关系密切,糖尿病是心血管疾病的主要危险因素之一。血糖管理是心血管疾病综合防控的重要内容之一。心血管专科医师应熟练掌握心血管疾病合并糖尿病患者常用口服降糖药物的应用原则。

**专家组成员名单**(按姓氏汉语拼音为序):董吁钢(中山大学附属第一医院心内科);郭艺芳(河北省人民医院老年病一科);高颖(首都医科大学附属北京同仁医院心血管疾病诊疗中心);何奔(上海交通大学医学院附属仁济医院心血管内科);洪天配(北京大学第三医院内分泌科);胡大一(北京大学人民医院心脏中心);姜红(中日友好医院心脏内科);蒋捷(北京大学第一医院心血管内科);李虹伟(首都医科大学附属友谊医院心脏中心);李建军(中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院血脂异常与心血管病诊疗中心);李凌(郑州大学第一附属医院心血管内科);李全民(解放军第二炮兵总医院内分泌科);李新立(南京医科大学第一附属医院心血管内科);李勇(复旦大学附属上海华山医院心血管内科);刘梅林(北京大学第一医院老年病内科);卢永昕(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科);马长生(首都医科大学附属北京安贞医院心内科、同仁医院心血管疾病诊疗中心);谌贻璞(首都医科大学附属北京安贞医院肾内科);孙宁玲(北京大学人民医院心脏中心);唐梅(首都医科大学附属北京友谊医院干保中心老年心内科);汪道文(华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科);吴平生(南方医科大学南方医院心血管内科);严晓伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);杨光燃(首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科);杨萍(吉林大学中日联谊医院心血管内科);叶平(解放军总医院老年心内科);郑杨(吉林大学第一医院心血管疾病诊疗中心);周迎生(首都医科大学附属北京安贞医院内分泌科)

## 参 考 文 献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1090-1101.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310: 948-958
- [3] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6th Edition [S/OL]. [2014-07-10]. [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf).
- [4] Hu DY, Pan CY, Yu JM, et al. The relationship between

coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27: 2573-2579.

- [5] Liu J, Zhao D, Liu J, et al. Prevalence of diabetes mellitus in outpatients with essential hypertension in China: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3: e003798.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病慢性并发症调查组. 全国住院糖尿病患者慢性并发症及其相关危险因素 10 年回顾性调查分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11: 232-237.
- [7] 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: 1577-1589.
- [8] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *Lancet*, 1998, 352: 854-865.
- [9] 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: 1577-1589.
- [10] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 129-139.
- [11] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2545-2559.
- [12] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2560-2572.
- [13] Control Group, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2009, 52: 2288-2298.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 7: 447-498.
- [15] 中华人民共和国卫生行业标准 (WS 397-2012). 糖尿病筛查和诊断 [S/OL]. [2014-07-10]. <http://www.moh.gov.cn/zwgkzt/s9492/201209/55981.shtml>
- [16] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33Suppl 1: S11-S61.
- [17] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32: 1327-1334.
- [18] Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3035-3087.
- [19] Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines [J]. *Eur Radiol*, 2011, 21: 2527-2541.
- [20] Canadian Association of Radiologists. Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy [S/OL]. (2011-06-17) [2014-07-18]. [http://www.car.ca/uploads/standards%20guidelines/20110617\\_en\\_prevention\\_cin.pdf](http://www.car.ca/uploads/standards%20guidelines/20110617_en_prevention_cin.pdf)
- [21] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013 [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 Suppl 1: S11-66.
- [22] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35: 1364-1379.
- [23] Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. Joslin 糖尿病学 [M]. 潘长玉, 主译. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [24] 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, et al.

2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. Circulation, 2012, 126:875-910.

[25] Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism [J]. Circulation, 2008, 117: 1610-1619.

[26] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012[J]. Diabetes Care, 2012, 35 Suppl 1:S11-63.

[27] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62:e147-239.

[28] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药用药原则中国专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21:865-870.

[29] Avogaro A, Schemthaler G. Achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes and renal impairment [J]. Acta Diabetol, 2013, 50:283-291.

[30] International Diabetes Federation. Managing Older People With Type 2 Diabetes Global Guideline 2013 [S/OL] [2014-07-19]. [http://pic1.cmt.com.cn/newspic/files/IDF% 20Guideline% 20for% 20Older% 20People.pdf](http://pic1.cmt.com.cn/newspic/files/IDF%20Guideline%20for%20Older%20People.pdf).

[31] 中华医学会内分泌学分会. 中国糖尿病患者低血糖管理的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28:619-623.

(收稿日期:2014-07-21)

(本文编辑:侯鉴君)

## · 医海拾贝 ·

近日,一项前瞻性研究评价了慢性阻塞性肺疾病(COPD)的诊断和轻度认知障碍(MCI)风险之间的关联。结果表明 COPD 的诊断与非遗忘型轻度认知障碍(NA-MCI)风险增加显著相关。研究还发现 COPD 持续时间与 MCI 事件发生存在剂量-反应关系。这些发现可能有助于 MCI 的早期干预与预防(JAMA Neurol, 2014, 71:581-588)。

一项随机对照 II 期试验探究了重组人类白细胞介素-1 受体拮抗剂(rhIL-1ra)对重度颅脑损伤患者的疗效,结果显示 rhIL-1ra 治疗组巨噬细胞衍生趋化因子显著更低。研究结果为 rhIL-1ra 作为首选疗法提供了支持数据(J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34:845-851)。

近期一项随机对照试验就隐球菌性脑膜炎诊断后应何时启动抗逆转录病毒疗法(ART)进行了探究,试验比较了接受早期 ART(诊断后 1~2 周)或接受递延 ART(诊断后 5 周)患者的生存率。结果表明,递延 ART 与早期 ART 相比显著改善生存率,尤其是在脑脊液白细胞缺乏的患者中(N Engl J Med, 2014, 370:2487-2498)。

日前两项平行的随机对照 III 期双盲试验对比了 naloxegol 每日 12.5 mg、25 mg 或安慰剂治疗阿片样药物引起的便秘的疗效和安全性。研究显示, naloxegol 25 mg 组应答率要显著高于安慰剂组,且第一次给药后自发排便所需时间更短,每周一次或多次自发排便平均天数更多,疼痛评分 3 组间差异无统计学意义(N Engl J Med, 2014, 370: 2387-2396)。

近日一项多中心、双盲试验比较了第二代长效注射抗精神病药帕利哌酮棕榈酸酯与老药氟哌啶醇癸酸酯的有效性。结果显示,两组治疗失败率差异无统计学意义,帕利哌酮棕榈酸酯组参与者平均体重增加,血清催乳素水平较高,氟哌啶醇癸酸酯更容易发生静坐不能,不排除帕利哌酮棕榈酸酯具有临床优势的可能性(JAMA, 2014, 311: 1978-1987)。

一项随机对照试验评估聚乙二醇干扰素 β-1a 治疗复发-缓解型多发性硬化症的安全性和有效性。结果显示,治疗 48 周后,聚乙二醇干扰素 β-1a 显著降低

复发率,但其出现不良反应比率也高于安慰剂组,提示这种药物可能是复发-缓解型多发性硬化症的有效治疗方法,且比现有的治疗方法给药频率低(Lancet Neurol, 2014, 13:657-665)。

一项多中心随机对照临床试验评估了职业疗法对于改善帕金森病患者的日常活动的有效性。试验选用加拿大职业绩效衡量作为日常活动自我认知表现的评价。研究结果显示,职业疗法组得分显著高于对照组,由此可见,以家庭为基础的个性化职业疗法可改善帕金森病患者的日常活动自我感知能力(Lancet Neurol, 2014, 13:557-566)。

一项双盲、随机、安慰剂对照、III 期临床试验评价了芬戈莫德用于复发-缓解型多发性硬化症(FREEDOMS II)患者的疗效和安全性。结果表明,芬戈莫德每日 0.5 mg 组年化复发率显著低于安慰剂组,在确诊的残疾病情发展方面组间差异无统计学意义(Lancet Neurol, 2014, 13:545-556)。

(中国医科大学医学信息学系  
隋明爽 黄亚明 编译)