

2型糖尿病血脂异常的治疗进展

王学美

王学美, 北京大学中西医结合研究所、北京大学第一医院中西医结合研究室 北京市 100034

王学美, 女, 1964-09-10生, 天津市武清县人, 汉族, 1991年北京医科大学博士研究生毕业, 研究员, 主要从事中西医结合治疗糖尿病、高脂血症的临床研究。

通讯作者: 王学美, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学中西医结合研究所、北京大学第一医院中西医结合研究室, wangxueimei64@sohu.com

电话: 010-66551122-3053 传真: 010-66551328

收稿日期: 2005-12-22 接受日期: 2006-01-07

摘要

血脂异常是糖尿病并发大血管病变的主要危险因素之一。糖尿病血脂异常的特点为甘油三酯(TG)增高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)轻、中度增高, LDL-C亚型小而密LDL(sLDL-C)比例增高, 加之氧化的低密度脂蛋白(Ox LDL)增多。糖尿病已列为冠心病的等危症, 血脂异常的治疗目标等同于冠心病患者。糖尿病患者血脂异常的治疗首先应使LDL-C达到目标值, 即 $LDL-C < 2.6 \text{ mmol/L}$ (1 g/L), 糖尿病合并心血管疾病患者建议使用他汀类药物, 并建议将LDL-C降到较低水平 $LDL-C < 1.81 \text{ mmol/L}$ (0.7 g/L)。对糖尿病患者进行降脂治疗, 能显著降低心血管疾病风险。

关键词: 糖尿病; 血脂异常; 治疗进展

王学美. 2型糖尿病血脂异常的治疗进展. 世界华人消化杂志 2006;14(4):359-364

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/359.asp>

0 引言

糖尿病血脂代谢异常是目前国内外学者普遍关注的热点问题。目前, 我国现有糖尿病患者约5 000万, 且呈几何级数上升。2004年北京地区2型糖尿病患者中血脂异常患病率为48.0%^[1]。近年来, 许多大规模流行病学研究发现, 糖尿病患者冠心病(CHD)的发病危险为非糖尿病人群的3-4倍, 合并血脂异常者明显增加, 而且发现, 动脉粥样硬化是糖尿病的主要死亡原因之一, 其中糖尿病患者死于冠状动脉粥样硬化性心脏病约占75%。研究表明, 降低低密度脂蛋白胆固醇

(LDL-C)和甘油三酯(TG)水平和/或升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平, 可减少CHD事件的发生, 从而为糖尿病患者合理综合治疗, 严格控制血脂代谢异常提供了强有力的依据。

1 从循证医学看糖尿病血脂异常的干预治疗

英国2型糖尿病前瞻性研究(UKPDS)证实, 对糖尿病患者强化血糖控制, 可显著降低微血管并发症, 而大血管疾病的危险下降不明显。研究认为, LDL-C是糖尿病患者最强的冠心病危险预测因子, 可通过降低LDL-C来减少CHD危险^[2]。

进一步的流行病学研究则证实, 血脂异常不仅是糖尿病患者发生冠心病的独立危险因素, 而且是重要的危险因素。Laasko *et al*^[3]对313例2型糖尿病患者进行7 a随访研究, 发现低水平的HDL-C、高水平的极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、TG是2型糖尿病患者发生冠心病的独立危险因素^[3]。

通过对既往已完成的冠心病一级预防和二级预防试验的亚组分析发现, 使用他汀类药物对糖尿病患者进行降脂治疗, 和对所有人群一样, 同样能显著降低心血管疾病风险。

北欧辛伐他汀生存(Scandinavian Simvastatin survival study, 4S)中涉及4 444名冠心病患者, LDL-C水平高(平均 1.85 g/L), 随机分为辛伐他汀组与安慰剂组, 其中糖尿病亚组202例分析显示辛伐他汀使主要冠脉事件减少55%, 而非糖尿病组减少32%^[4]。胆固醇和心脏再发事件试验(cholesterol and recurrent events, CARE)对患者冠心病的LDL-C较低(基线 1.39 g/L)患者随机分为普伐他汀和安慰剂治疗, 对其中糖尿病亚组586例分析显示普伐他汀治疗使冠脉事件相对危险性减少25%, 非糖尿病患者减少23%^[5]。这两项研究结果表明糖尿病患者采用他汀类降低LDL-C的疗效大于(4S)或等于(CARE)非糖尿病人群。近年一项冠心病一级与二级预防试验, 为心脏保护研究(heart protection study, HPS)入组20 536例, 其中糖尿病患者5 963例占29%(主要为2型糖尿病), 随机服辛伐他汀(40 mg/d)组及安慰

■背景资料

长期以来对糖尿病(DM)的干预主要针对降低血糖, 但英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)结果显示, 强化降糖治疗虽然可以减少微血管病的发生, 但不能显著降低大血管病变的危险性, 其原因与忽视了对DM患者血脂异常的治疗有关。

■研发前沿

糖尿病已列为冠心病的等危症, 血脂异常的治疗目标等同于冠心病患者。在其他因素一致的情况下, LDL-C升高带来的心血管病危险远大于血压、糖化血红蛋白A1c(HbA1c)和HDL-C。

剂组, 经5.5 a观察药物使冠心病事件危险降低27% ($P < 0.0001$), 这种保护作用在无冠心病的糖尿病患者中更为显著^[6]。在用氟伐他汀(来适可)干预预防研究(Lescol intervention prevention study, LIPS)中糖尿病占202例(12%), 药物降低心血管事件亦多于非糖尿病^[7]。

2004年阿托伐他汀糖尿病协作研究(CARDS)是第一个设计在单纯的2型糖尿病患者中进行评估对主要心血管事件一级预防作用的前瞻性研究。共入选2 838例2型DM伴多种心血管危险因素患者, 阿托伐他汀10 mg治疗使主要终点事件减少37%, 所有心血管事件减少32%, 所有原因死亡减少27%, 脑卒中减少48%, 说明他汀类治疗有利于DM患者心血管病的一级预防, 目前认为DM患者使用他汀类药物不应仅仅遵循设定的LDL-C水平的阈值, 而应主要依据对心血管危险因素的全面评估。结果提示对于2型糖尿病患者合并心血管疾病发生风险大者应当早期运用他汀类药物治疗, 降低心血管疾病发生率。CARDS进一步支持了在糖尿病患者应更早进行调脂治疗^[8]。

在贝特类药物的临床研究中赫尔辛基心脏研究(Helsinki heart study, HHS)中以吉非贝齐作冠心病一级预防研究, HHS首次令人信服的证实贝特类药物可以降低心血管事件的发生率, 而且糖尿病患者和患有典型糖尿病性血脂异常者可从治疗中获得更大的益处。HHS中CHD事件减少被认为与吉非贝齐使LDL-C水平降低和HDL-C水平升高有关^[9]。美国退伍军人高密度脂蛋白胆固醇干预试验(veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial, VA-HIT)随机选取CHD确诊患者, 基线HDL-C低(≤ 1.03 mmol/L), LDL-C不高, 对比吉非贝齐和安慰剂, 历时7 a, 在627例DM亚组中, 联合终点(CHD死亡, 非致死性心肌梗死和确诊的脑卒中)的相对危险降低24%, 说明吉非贝齐对冠心病有糖尿病的患者有降低心血管事件作用^[10]。最近一项糖尿病动脉粥样硬化干预研究(diabetes arteriosclerosis intervention study, DAIS)中, DAIS的目的是检验非诺贝特能否延缓血管造影下冠脉病变进展, 参与者为418例2型糖尿病患者, 经过平均3 a的小量非诺贝特(200 mg/d)治疗, 比较狭窄冠脉节段阻塞面积的百分数和最小管腔直径, 结果表明药物可明显延缓冠状动脉狭窄的进展, 此作用与其升HDL-C、降TG、LDL-C密切相关。虽然DAIS没有明确的减

少CHD事件的结论, 但通过应用非诺贝特, 主要CHD事件减少了23%^[11]。另外, 正在进行的非诺贝特干预及减少糖尿病心脏事件的研究(FIELD), 是一个为期5 a的国际多中心随机、双盲、安慰剂对照试验, 有9 795例具有冠心病高危因素的2型糖尿病患者参与, 其研究结果将进一步证实贝特类药物对低LDL-C患者血脂和CHD事件的影响。

Grover *et al*^[12]对糖尿病血脂异常药物治疗的成本效益分析发现, 糖尿病患者无论有无冠心病或冠心病危险因素, 只要血脂异常达到治疗标准, 接受药物调脂治疗均可获得良好的远期疗效, 且具有合理的成本效益比。

2 糖尿病血脂异常的特点及发生机制

糖尿病血脂异常的特点为甘油三酯(TG)增高最为常见、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)轻、中度增高, LDL-C亚型小而密LDL(sLDL-C)比例增高, 加之氧化的低密度脂蛋白(Ox LDL)增多。上述脂质异常都有致动脉硬化的作用, 共同构成一组相关的危险因素。其中小而密LDL及LDL-C升高最危险。

糖尿病血脂异常的发生机制首先是糖尿病患者脂蛋白脂酶的活性降低。脂蛋白脂酶的活性不仅取决于基因的表达, 还主要依赖于胰岛素的作用。糖尿病患者由于其体内胰岛素水平低或产生胰岛素抵抗, 胰岛素作用减弱, 而脂蛋白脂酶的活性也相应降低。脂蛋白脂酶是水解甘油三酯的关键酶, 主要分布在脂肪、心肌、骨骼肌、胰腺B细胞以及巨嗜细胞等处, 脂蛋白脂酶活性降低, 会导致其水解甘油三酯的能力下降, 富含甘油三酯的颗粒水解减慢, 并导致高密度脂蛋白粒子生成减少。同时, 脂蛋白脂酶还可以促进脂蛋白颗粒的摄取, 并可以作为低密度脂蛋白的受体和其他几种低密度脂蛋白受体的配体, 随着脂蛋白脂酶活性的降低, 这几种作用也会下降^[13]。

其次, 糖尿病患者胆固醇酯转移蛋白(CETP)的活性升高。CETP的活性受甘油三酯的调控, 由于糖尿病患者体内甘油三酯水平升高, 则CETP的活性也相应升高。而CETP活性升高, 会导致极低密度脂蛋白向高密度脂蛋白传递的甘油三酯增多, 在肝脂酶的作用下, 高密度脂蛋白中的甘油三酯大量水解, 就会形成小而密的高密度脂蛋白, 在临床上我们发现糖尿病患者

体内存在大量小而密的高密度脂蛋白,而这种小而密高密度脂蛋白的肾脏清除速度加快,这样就会导致高密度脂蛋白数量降低;同时,极低密度脂蛋白向外传递的甘油三酯增多,这样就容易形成大量小而密的低密度脂蛋白颗粒。

3 糖尿病血脂异常的治疗目标

DM患者存在多种血脂异常,处理各种血脂异常原则亦不尽相同。根据各种血脂异常对DM患者发生CHD的危险性不同,应首先处理升高的LDL-C浓度及改变LDL的成分。

2001年美国国家胆固醇教育计划(NCEP)成人治疗组第三次制定的治疗指南(ATPIII)将糖尿病列为冠心病的等危症,对糖尿病患者的血脂异常的治疗目标值等同于无糖尿病的冠心病患者,LDL-C治疗目标值为 $<2.6\text{ mmol/L}$ (1 g/L)^[14]。2004年发表的NCEP ATPIII修订建议,将糖尿病合并心血管疾病患者定义为极高危,可选择将LDL-C水平降至 $<1.81\text{ mmol/L}$ (0.7 g/L)。糖尿病患者血脂异常的治疗首先应使LDL-C达到目标值,即LDL-C $<2.6\text{ mmol/L}$ (1 g/L);在TG $>2.26\text{ mmol/L}$ (2 g/L)时,而HDL-C为治疗的次要目标,即非HDL-C $<3.4\text{ mmol/L}$ (1.3 g/L)[LDL-C $<2.6\text{ mmol/L}$ (1 g/L)+VLDL-C $<0.8\text{ mmol/L}$ (0.3 g/L)];HDL-C $>1.04\text{ mmol/L}$ (0.4 g/L)(ATP III推荐)或 $>1.16\text{ mmol/L}$ (0.45 g/L)(ADA推荐)^[15,16]。

2004年中华医学会糖尿病分会也提出了多发性硬化(MS)患者血脂异常治疗目标的建议:LDL-C $<2.6\text{ mmol/L}$ (1 g/L)、TG $<1.7\text{ mmol/L}$ (1.5 g/L)、HDL-C $>1.04\text{ mmol/L}$ (0.4 g/L)(男)或 $>1.3\text{ mmol/L}$ (0.5 g/L)(女)。

4 糖尿病血脂异常的药物治疗

糖尿病血脂异常的治疗应在强化血糖控制的同时进行积极的调脂治疗,包括治疗性生活方式改变和药物治疗两大类。改善生活方式(包括合理饮食、减轻体质量、运动和戒烟)是药物治疗的基础。合理饮食首先要限制每日总热卡摄入,要多食全谷类及富含纤维素食品,总脂肪酸的摄入量低于每日总热量的30%,以不饱和脂肪酸代替饱和脂肪酸或反式脂肪酸(如氢化植物油),每日胆固醇摄入量小于200 mg。限制脂肪摄入是治疗高TG有效的基本措施。

糖尿病患者经血糖控制、饮食及运动治疗,血脂仍未达标,则需应用调脂药物。尤其当患者

存在严重脂代谢异常或有发展至CHD的极高危因素时,应及早应用调脂药物。糖尿病患者已存在CHD或其他血管疾病,应该选择调脂药物与生活方式干预同时进行。

糖尿病患者的调脂治疗的首要目标是LDL-C,其次是HDL-C,然后是TG水平。血脂达标值在不同指南中稍有差异,但总体原则一致。

常用的4类调脂药物中,他汀类药物通过抑制HMG-CoA还原酶减少胆固醇的合成,并能上调肝脏LDL受体,加速LDL-C的降解,从而降低LDL-C的水平,还可通过减少VLDL的生成而降低TG水平。贝特类药物通过作用于过氧化物酶增殖体激活受体(PPAR) α ,从而减少肝脏VLDL颗粒生成并增加脂肪酶活性,主要作用是导致TG水平降低,也可轻度(5%-15%)升高HDL-C水平。烟酸可以显著升高HDL-C,也可降低TG,LDL-C和脂蛋白 α (Lp α)水平,但可以导致糖耐量恶化,在糖尿病患者属相对禁忌,所以只能作为二线药物。胆酸交换树脂通过在肠道中吸附从胆汁排除的胆酸,阻断胆固醇的肠肝循环,增加胆固醇从粪便排除,从而降低胆固醇。

根据4类调脂药物的不同药理作用和大型临床实验研究的结果,糖尿病患者的调脂治疗措施应当遵循下列原则选择药物。

4.1 降低LDL-C 首选HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类),次选胆酸螯合树脂类或非诺贝特。

4.1.1 他汀类药物 常用药物有阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、血脂康等。这些药物效果肯定,调脂能力为降低血清总TC水平22%-42%、降低LDL-C为23%-55%、降低TG水平为10%-45%、升高HDL-C水平4%-15%,安全性也很好。在医生指导下合理使用,不但能纠正血脂异常,还可以改善内皮功能、抑制血小板功能、抗血栓形成、抑制炎症反应,同时对已经形成的动脉硬化斑块有较好地稳定作用,防止进一步的斑块破裂造成心肌梗死或脑梗死有肯定的作用。多数研究结果提示,通过降低血中LDL-C、升高HDL-C、降低TG等水平,可明显减少包括急性心肌梗死及冠心病死亡的各种冠心病事件,还可减少总死亡率。使用中应注意检查肝功能和肌酶,如果肝功能正常,是非常安全的药物。目前临床上有5种他汀类药物,每mg降低LDL-C的程度稍有不同,此外,他们在体内的代谢清除途径也有所不同。他汀类药物一般在晚饭后或睡前服用(在晚上服用降低LDL-C的效果大于早晨),多数人有较好的耐受性。其主

■ 相关报道

- 1 Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-828
- 2 Collhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696

■创新盘点

总结了糖尿病血脂异常的特点,强调了糖尿病患者血脂异常的治疗首先应使LDL-C达到目标值,即LDL-C<2.6 mmol/L(1 g/L),并介绍了获得过确切临床证据的调脂中药。

要副作用是肝酶升高和肌病,副作用的发生随剂量的增大而增加。为防止出现严重副作用,在使用8-12 wk左右,应监测ALT和AST,以后可每年监测1次或多次,禁用于活动性和慢性肝病患者。在患者开始服药时先告知如有肌痛、肌无力或酱油色尿要立即报告,并查CK,CK升高是肌病的最好指标。肌病的发生多与老年患者、合并多种疾病或使用多种药物有关。必须注意他汀类药物与烟酸、贝特类药物(尤其是吉非贝齐)、环孢霉素、红霉素及CYP3A4抑制剂合用可能引起横纹肌溶解症,如果临床需要联合用药则尽可能小剂量联合使用,并且密切监测肝功能、血肌酶及肾功能等指标。一旦出现严重不良反应,应及时停药并做对症处理。

4.1.2 胆酸结合树脂 此类药物也有降低TC的效果,但由于作用 and 安全性较他汀类药物差,所以仅作为必要时的联合用药。胆酸结合树脂与他汀类药物合用可加强其降低LDL-C的作用。该药禁用于家族性异常 β -脂蛋白血症,由于有升高TG的倾向,禁用于TG>4.5 mmol/L的患者,对于TG>2.3 mmol/L者相对禁忌。药物的主要副作用包括胃肠道症状(便秘、腹痛、腹胀等)以及减少某些同时服用药物的吸收。

4.2 升高HDL-C 任何改善胰岛素抵抗的措施都有轻度升高HDL-C的作用,例如增加体力活动、减肥等,都应该作为基础治疗的方法之一。选用的药物有贝特类和烟酸类。

4.2.1 贝特类药物 主要作用为降低TG、LDL-C,升高HDL-C。特别是在TG>4.5 mmol/L,而LDL-C正常或轻度增高时。该类物质同样具有较好的耐受性和安全性,主要副作用有胃肠道症状、胆石、可逆性伴CK升高的肌病,不适用于有严重肝肾损害的患者,对伴有肾功能损害的糖尿病患者要慎用或避免使用。常用药物有非诺贝特、吉非贝齐等。调脂能力为降低血清TG水平20%-60%、降低总TC水平10%-30%、升高HDL-C水平10%-30%。

4.2.2 烟酸类及其衍生物 烟酸可降低TG、LDL-C和Lp α ,同时能升高HDL-C,也可将小LDL转变成正常大小LDL,因此能有效的改善致动脉粥样硬化性血脂紊乱。在所有调脂药物中,烟酸是最有效的升HDL-C和降Lp α 药物。烟酸也有较多的副作用,有些患者不能耐受,副作用包括面部潮红,胃肠道症状等,主要副作用是肝毒性、高尿酸血症以及升高血糖,这些副作用随剂量的增加而增加。一般认为2型糖尿病患者应避免

使用高剂量烟酸(>3 g/d),可考虑用小剂量烟酸(<2 g/d),小剂量可有效治疗致动脉粥样硬化性血脂异常而不会明显加重高血糖,使用中注意经常监测血糖和调整降糖药物。烟酸禁用于有慢性肝病和严重痛风患者,相对禁用于高尿酸血症,烟酸衍生物阿西莫司副作用较轻,可用于2型糖尿病患者。

4.3 降低TG 对糖尿病患者而言,虽然高TG血症是其血脂异常的特征之一,但多数患者的TG水平在血糖控制满意后得到明显改善,所以轻度升高的TG水平,不要在血糖未控制前立刻使用降低TG的药物。

在血糖控制满意后,TG水平仍然未达标时,可以选用贝特类药物,此类药物降低TG水平为首选,降低血清TG水平在20%-60%,效果及安全性见上述。另外大剂量他汀类药物也有较好的降低TG的效果。治疗应首先控制血糖,同时减轻体质量、运动和戒酒;TG>11.3 mmol/L者有发生急性胰腺炎的危险,应严格限制脂肪摄入(<总热量的10%);推荐使用吉非罗齐、非诺贝特(肾脏病时应慎用)或大剂量他汀类药物。

4.4 混和血脂异常治疗 如果LDL-C增高为主,首选他汀类药物,此时TG和HDL-C异常得到部分改善,且距离达标差距不大,可进一步加大他汀类药物的用量。

如果LDL-C增高为主,但是TG和HDL-C异常也十分显著,单纯他汀类药物的使用不能完全纠正上述异常时,可考虑他汀类药物联合贝特类药物,但需密切观察毒副作用。

4.5 调脂中药 目前中医对血脂代谢异常有了深入的研究。从大量的临床研究资料证明,各医家对血脂异常的认识都比较一致。其标为痰湿与瘀血,其本涉及到心肝脾肾四脏的功能失调。目前用于降脂治疗的中药制剂较多,但大多同时具有调脂、抗血小板聚集、抗衰老等多种功能,且大多数品种的调脂作用尚需临床作进一步验证,仅有少数制剂在CHD1,2级预防中获得过确切疗效的证据。

陈巧云 *et al*^[17]对国内杂志报道的脂必妥临床试验结果进行Meta分析,并与洛伐他汀进行对比,同时采用专家评分法对脂必妥与洛伐他汀进行总体评价的结果表明,两者分别在3.15 g/d、20 mg/d的剂量下,均可有效治疗高胆固醇血症,其中他汀类药物降TC、LDL-C的作用略强,但脂必妥降低TG和升高HDL-C的作用较好。脂必妥发生ALT升高等严重副作用较洛

伐他汀少,且更廉价。此外,脂必妥还具有明显的降低红细胞聚集和血液黏滞性作用,可显著改善患者的血流变及微循环^[18]。

近年来,国内将血脂康对CHD2级预防的研究结果进行了公布^[19],结果显示,服用血脂康1.2 g/d剂量后,可使TC血浆浓度下降13.2%,LDL-C下降20.2%,TG下降15%,HDL-C升高4.9%;CHD事件发生率减少45.1%,次要事件发生率减少31%。此外,还显示血脂康常规剂量下不仅可获得明显的临床疗效,且疗效优于同等剂量的化学他汀类药物,这可能与含有其他具有协同作用的成分的综合作用有关。长期服用血脂康安全性好,副作用少,不良反应临床表现仅见胃痛、乏力等。临床研究中还发现血脂康对糖尿病患者糖、脂代谢有明显的作用,在服用降糖药物的同时,加服血脂康,可使血糖及糖化血红蛋白值均较治疗前明显降低。对伴有高脂血症的糖尿病患者,降糖药物与血脂康联合应用,可获得降糖、降脂临床药理相加的作用^[20]。

近年来对于糖尿病高脂血症的治疗,调脂西药均不同程度存在着横纹肌溶解、肝肾损害及停药后易反弹等副作用,相比之下,中医药安全性高,因而具有一定的优势。目前存在的主要问题是中药制剂临床研究缺少多中心、大样本的严格随机对照研究,可信度较低;临床评价标准不一致,难以判断不同剂型的优劣。今后应重视基础研究,建立公认的动物模型,从生物学分子水平评价中医药的疗效;将糖尿病、高脂血症看成一个整体,从中医辨证论治的观点出发,本着“异病同治”、“同病异治”的治疗原则,拓展中医学学术发展空间,亦将有助于中医学向个体化医疗目标发展,这对预防和阻止糖尿病患者血脂异常的发生和发展具有积极作用。

纵观多年的大型临床试验,糖尿病患者受益于降低LDL已经有充足的循证医学证据。首选他汀类药物治疗,可减少糖尿病患者心血管事件的发生。然而,在应用调脂药物的同时,应权衡调脂药物的疗效、安全性和费用,并应坚持治疗性生活方式改变,控制其他危险因素如血糖等,配合中医中药起到减毒增效的作用。

5 参考文献

- 1 尹香君,焦淑芳,李红,谢瑾,王瑜,吴立军.北京地区2型糖尿病代谢异常及血压控制情况.中国慢性病预防与控制 2004;12:57-58
- 2 Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley

- SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-828
- 3 Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88: 1421-1430
- 4 Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-620
- 5 Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519
- 6 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016
- 7 Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215-3222
- 8 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696
- 9 Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245
- 10 Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, McNamara JR, Kashyap ML, Hershman JM, Wexler LE, Rubins HB. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1585-1591
- 11 Genest J, Frohlich J, Steiner G. Effect of fenofibrate-mediated increase in plasma homocysteine on the progression of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93: 848-853
- 12 Grover SA, Coupal L, Zowall H, Dorais M. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes: who should be treated? *Circulation* 2000; 102: 722-727
- 13 Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N*

■应用要点

糖尿病患者血脂异常首选他汀类药物,可减少糖尿病患者心血管事件的发生。然而,在应用调脂药物的同时,应权衡调脂药物的疗效、安全性和费用,并应坚持治疗性生活方式改变,控制其他危险因素如血糖等,配合中医中药起到减毒增效的作用。

■名词解释

1 NCEP: 为National Cholesterol Education Program的缩写, 中文译为美国国家胆固醇教育计划。
2 ATPⅢ: 为Adult Treatment PanelⅢ缩写。NCEPATPⅢ是指美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次制定的治疗指南。

- 14 *Engl J Med* 1989; 320: 1060-1068
Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
- 15 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-732
- 16 Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S36-S46
- 17 陈巧云, 魏水易, 陆晓和. 脂必妥与洛伐他汀用于治疗高胆固醇血症的对比分析. *医学研究生学报* 2004; 17: 233-239
- 18 孙桂芬, 刘淑贤, 夏圣梅. 脂必妥治疗老年高脂血症前后血液流变性的观察. *中国微循环* 2002; 2: 110-111
- 19 陆宗良. 血脂康调整血脂对冠心病二级预防的研究. *中国医学论坛报* 2004; 30: 211
- 20 孙美珍, 田林华, 迟家敏. 血脂康对2型糖尿病糖、脂代谢的影响. *中华内科杂志* 1998; 37: 374-376

电编 张敏 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

我国科技论文总数连续三年世界第五

本刊讯 2004年度中国科技论文统计结果于2005-12-06在北京揭晓, 与上一年度相比, 我国科技论文SCI论文数增长15.2%, 论文被引用篇数和次数分别增长4.4%和4.3%。更可喜的是, 在过去十年间, 我国论文被引用数已排在世界第14位, 与上一年同一数据相比, 位次提高了4位。

据介绍, 2004年度《科学引文索引》(SCI)、《工程索引》(EI)和《科学技术会议录索引》(ISTP)共收录我国作者的论文111 356篇, 比上年增加93 352篇, 增长率为19.3%。我国科技论文占世界论文总数的6.3%, 较上年增加1.2%, 连续3年保持在世界第5位, 前4位国家是美国、日本、英国和德国。根据生物医学专家的建议, 今年在统计中新增加了美国《医学索引》(MEDLINE)检索系统, 该系统是当今较权威的生物医学文献检索系统, 我国大陆75种期刊被收录其中。

2004年度我国国内论文最多的学科仍是临床医学, 基础医学名列第六。国内被引用次数最多的学科也是临床医学, 基础医学名列第五。国际被引用论文篇数, 基础医学与临床医学名列第八和第九。由于综合大学并校, 高校论文产出前20位排名榜中已不见了医学院校, 但在MEDLINE收录的高等院校排名中, 仍可看到医学科技论文对综合大学论文排名的贡献。2004年排在SCI收录论文数第一的医疗机构是北京大学第一医院, 解放军总医院在国内论文被引用次数、国内论文数和国际国内论文总数三个统计项目中, 均名列医疗机构第一。

在同时公布的第四届中国百种杰出学术期刊中, 22种医药卫生类期刊榜上有名。[摘自《健康报(记者张荔子)》]