

文章编号: 1672-3384 (2007) -04-0045-06

## 空腹血糖正常化的临床意义及临床对策

【作者】 李强 于萍

哈尔滨医科大学第二附属医院 (哈尔滨 150086)

【中图分类号】 R446.1

【文献标识码】 B

糖尿病是危害人类生命健康的常见病和多发病,其预防和治疗日益受到重视。对于糖尿病进行药物干预需要考虑:什么人群需要进行药物干预?什么时候开始进行药物干预?应用何种药物干预?干预要进行多久?卫生经济学效益比如何?等等,这些都是未来的二三十年我们将面临的巨大挑战和艰巨任务。

### 1 控制血糖的意义

#### 1.1 糖尿病患者的人数剧增

最近几十年中,全球糖尿病患者人数以惊人的速度迅速增长,糖尿病目前已经成为严重影响人类身心健康的主要公共卫生问题。世界卫生组织相关资料表明,在20世纪80年代中期,糖尿病患者总量在3000万人左右,至90年代中期10年间,增长4倍,达到1.2亿人。2003年的流行病学调查显示<sup>[1]</sup>,全球有近2亿糖尿病患者,估计到2025年将超过3亿,也就是说,糖尿病年平均增长率达到10%左右。

在世界糖尿病高发的态势之下,中国糖尿病防治工作同样面对巨大的挑战。调查表明,最近10年是中国居民糖尿病患者数量增长最快的10年。在改革开放刚刚开始1978年,我国居民糖尿病患病率仅为0.6%左右<sup>[2]</sup>。之后10年时间,患病率一直处于缓慢增长阶段,至1989年达到2.2%。自20世纪90年代以来,我国经济发展进入快速增长时期,居民糖尿病患病率也处于急剧上升阶段,1996年迅速增长至3.21%,2003年InterAsia研究结果显示中国成人的糖尿病患病率为5.5%<sup>[3]</sup>,目前我国约有4000万糖尿病患者,比1990年翻了一番还多,年增长率高达10%以上,已成为世界第二糖尿病大国。

#### 1.2 糖尿病并发症的危害巨大

由于糖尿病可以引起冠心病、脑卒中、失明、截肢等严重后果,糖尿病及其并发症的防治已经给各国造成了严重的经济负担和社会压力。2型糖尿病占我国糖尿病人群的90%以上,它的血管并发症使人们丧失劳动能力,预期寿命缩短8~12年。糖尿病治疗的花费也成为许多国家不堪重负的压力。美国1987年糖尿病治疗花费耗资204亿美元,而到2002年就高达1320亿美元<sup>[4]</sup>。我国城市治疗2型糖尿病及其并发症的年直接医疗费用也高达187.5亿元,这种花费有一半是用于大血管并发症治疗<sup>[5]</sup>。因此,糖尿病及其并发症的预防与治疗是摆在我们面前的一个重大社会卫生问题。

#### 1.3 糖尿病的控制现状不容乐观

糖尿病理想的血糖控制目标为:空腹血糖4.4~6.1mmol/L,非空腹血糖4.4~8.0mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)<6.5%。但是现实中许多国家的血糖控制并不理想,我国的糖尿病治疗状况更差。由于社会的不重视和医疗诊治的不规范,导致糖尿病的诊断率最终只占23.6%,将近90%的患者没有得到有效的治疗。即使是经过治疗的患者达标率也很低,仅有11.5%的患者血糖控制理想(HbA1c<6.5%),大部分的患者血糖控制仍然不达标,而且HbA1c>7.5%的患者占到了38.6%。这一治疗现状使得我国糖尿病患者的并发症发病率达到了70%。因此,积极采取规范的治疗措施才能有效治疗糖尿病,才能有效控制糖尿病的并发症。

### 2 控制空腹血糖在糖尿病治疗中的重要性

空腹血糖和餐后血糖孰轻孰重存在着较大的争议,但是随着对空腹血糖研究的深入,控制空腹血糖在糖

尿病治疗中的重要性也越来越被人们所认识。

## 2.1 空腹血糖可以预测餐后高血糖的升幅

DeFronzo RA 等<sup>[6]</sup>报告 2 型糖尿病患者由于基础胰岛素缺乏, 肝糖的产生增加而导致空腹血糖增高 ( $r=0.847$ ,  $P<0.001$ )。

Carroll MF 等的研究<sup>[7]</sup>目的是了解空腹血糖水平与餐后血糖上升幅度的关系。如果空腹血糖对餐后血糖的波动起决定作用, 那么在控制餐后血糖之前就要先控制空腹高血糖。该研究入选 21 例 (11 例男性, 10 例女性) 不需要使用胰岛素的 2 型糖尿病患者 (2 例饮食、运动治疗, 19 例口服降糖药治疗), 年龄 ( $59.4\pm 11.11$ ) 岁, BMI ( $31.3\pm 3.5$ )  $\text{kg/m}^2$ , 受试者在临床研究中心过夜, 22:00 给每位糖尿病患者一份 5kcal/kg 体重的美国糖尿病学会点心, 然后空腹至次日早晨。在研究日停用口服降糖药, 8:00 至 8:15 进食 8kcal/kg 体重标准餐, 测 -0.05h、0h、0.5h、1h、2h、3h、4h 的血糖, 采用线性回归分析空腹血糖水平与餐后血糖波动的关系。结果显示平均空腹血糖是 ( $7.4\pm 2.4$ ) mmol/L, 范围是 4.3~14.3mmol/L。空腹血糖水平与 30min、1h、2h、3h、4h 的绝对餐后血糖水平密切相关, 与 1h、2h、3h、4h 的餐后血糖至基线的变化也密切相关。总体而言, 空腹血糖水平与餐后血糖波动 AUC 的相关性具有统计学意义 ( $r=0.71$ ,  $P<0.001$ )。因此空腹血糖的水平预测了餐后高血糖的程度和餐后血糖至基线的波动幅度。这项研究也提示临床医生和药师, 为改善总体血糖控制, 在降低餐后血糖之前, 应先控制空腹高血糖。

## 2.2 降低空腹高血糖可有效降低 24h 血糖谱

Polonsky KS 等<sup>[8]</sup>在 N Engl J Med 上发表的曲线显示出, 糖尿病患者的 24h 血糖谱显著高于正常个体, 包括空腹和餐后血糖。餐后血糖是在升高的空腹血糖的基础上更高, 即“水涨船高”。基础胰岛素的治疗不仅可以降低空腹血糖, 而且有效降低餐后血糖。从这一曲线可以看出, 使用基础胰岛素后患者空腹血糖降低, 即使餐后血糖相对于空腹血糖的数值没变, 但其绝对值也有明显的下降, 从而整个 24h 的血糖谱得以有效降低。

## 2.3 HbA1c 越高, 空腹血糖占整体血糖的比重越大。

降低空腹血糖是推动治疗达标  $\text{HbA1c}<7\%$  的核心

Monnier 研究<sup>[9]</sup>显示, 在血糖控制的不同阶段, 空腹和餐后血糖对整体血糖的贡献不同。随着  $\text{HbA1c}$  的升高, 空腹血糖对  $\text{HbA1c}$  的贡献也就越大。因此, 要治疗达标  $\text{HbA1c}<7\%$ , 控制空腹血糖是核心。在这种情况下, 可使用基础胰岛素治疗来进一步控制空腹血糖, 从而使糖化血红蛋白更好地达标。

值得注意的是, 随着人们对代谢综合征的认识, 越来越多的试验发现: 代谢综合征的发病率随空腹血糖的升高而增加。代谢综合征的分布基于空腹血糖。

## 2.4 空腹血糖是心血管疾病的重要危险因素

Fisman EZ 等的研究<sup>[10]</sup>, 其目的是探讨空腹血糖受损的非糖尿病患者中缺血性心脏病的预测因子。该项研究选择 11 853 例有冠心病病史、年龄 45~74 岁入组, 在筛选时根据血糖分为非糖尿病组 (血糖  $\leq 109\text{mg/dL}$ ): 9973 例, 空腹血糖受损 (IFG) (血糖 110~125mg/dL): 1258 例, 未诊断的糖尿病组 (血糖  $\geq 126\text{mg/dL}$ ): 822 例, 进行平均 7.7 年 (6.2~9 年) 的随访。全因死亡率和缺血性心脏病的死亡率在非糖尿病患者中为 14.3% 和 4.8%, 在 IFG 患者中为 20.1% 和 6.3%, 未诊断糖尿病的患者中为 14.3% 和 4.8% ( $P<0.001$ )。经多因素 (年龄、性别、总胆固醇、甘油三酯、心肌梗死病史、心功能分级、高血压、外周血管疾病、心绞痛、慢阻肺、吸烟和体重指数) 校正分析后显示, 非糖尿病患者生存率为 0.86, IFG 为 0.78, 未诊断的糖尿病为 0.75。

Lawes CM 等的亚太地区人群中血糖和心血管疾病危险研究<sup>[11]</sup>, 评估亚洲和澳大利亚人群中, 校正其他心血管疾病危险因素后, 血糖与心血管疾病的关系及其程度。237 468 例受试者有空腹血糖资料的患者入组, 平均随访 5 年。发生了 1661 次卒中和 816 次缺血性心脏病。根据基线空腹血糖水平 ( $<5$ 、5~5.9、6~6.9、 $\geq 7\text{mmol/L}$ ) 分为 4 组, 观察空腹血糖与总的卒中和缺血性心脏病之间的关系。随访 5 年, 空腹血糖每降低 1mmol/L, 总的卒中风险降低 21%、缺血性心脏病风险降低 23%、心血管死亡风险降低 19%。亚太地区人群中血糖和心血管疾病危险研究表明: 空腹血糖是心血管疾病的重要决定因素。将日常血糖降低

至 4.9mmol/L, 能获得相当的潜在益处。空腹血糖除了作为糖尿病的诊断标准, 还可以作为一个持续的危险因素, 从而改善危险的预测手段。

鉴于空腹血糖在糖尿病控制中的重要作用, 空腹血糖与心血管疾病显著相关, 为了早期干预空腹血糖异常, 美国糖尿病学会 (ADA) 建议将空腹血糖受损的切点从 6.1mmol/L 下调至 5.6mmol/L<sup>[12]</sup>。

Ritzel RA 等的研究<sup>[13]</sup>显示, 空腹血糖控制在 100mg/dL 以下, 就可保持恒定的  $\beta$  细胞数量。总而言之, 如果我们想恢复胰岛素的生理性分泌, 就应该将空腹血糖控制在 100mg/dL 以下, 这一点非常重要。国际上提出 F.F.F 方针, 即 FIX FASTING FIRST (首先降低空腹血糖)。

### 3 高血糖的控制策略

2006 年发表的《美国糖尿病学会/欧洲糖尿病联合会 (ADA/EASD) 专家共识》(以下简称《共识》)<sup>[14]</sup>提出了高血糖的控制策略, 2007 年 ADA 糖尿病临床指南<sup>[15]</sup>中首次在控制高血糖的策略中推荐了具体的降糖药使用的前后顺序和路径。对于一贯严格遵循循证医学证据的 ADA 指南而言, 该高血糖治疗路径的出现标志着在 2 型糖尿病药物治疗学上, 已经有了大量循证医学数据来支持临床药物治疗路径的制定。

该高血糖治疗路径中,  $HbA_{1c} \geq 7\%$  被作为血糖控制不佳而需要采用进一步治疗措施的分界线。即如果当前的治疗不能使  $HbA_{1c}$  控制在 7% 以内, 则需要启动治疗路径中下一步的治疗措施。

指南明确推荐, 患者被诊断为糖尿病后立即开始生活方式干预和二甲双胍治疗。在此基础上, 如果  $HbA_{1c} \geq 7\%$  则可分别加用基础胰岛素 (主要指睡前使用长效胰岛素类似物甘精胰岛素)、磺酰脲类药物、格列酮类药物。在以磺酰脲类药物、格列酮类药物为二线治疗的路径上, 在使用胰岛素强化治疗 (指以基础胰岛素和餐前胰岛素为主的胰岛素治疗) 之前, 可进行 3 种口服药物的联合治疗。而在以基础胰岛素为二线治疗的路径上, 则在基础胰岛素和二甲双胍治疗的基础上直接进入胰岛素强化治疗。殊途同归, 各个治疗路径的终点是强化胰岛素 (指以基础胰岛素和餐前胰岛素为主的胰岛素治疗) 加二甲双胍为主的治

疗, 加或不加用格列酮类。

#### 3.1 生活方式干预+二甲双胍作为起始治疗

ADA 指南突破了传统指南中 2 型糖尿病治疗的流程, 把二甲双胍推荐为与生活方式干预共同开始的一线治疗药物, 建议新确诊的糖尿病患者应当在采取生活方式干预的同时应用二甲双胍。这是因为生活方式干预不能长期有效地控制血糖, 绝大多数患者需要药物联合治疗以维持良好的血糖控制。

选择降糖药物是基于药物本身特点, 包括降糖效力、安全性、副作用、耐受性、依从性、病人负担、费用以及降糖外的作用等多方面因素才作出最适当的选择。

二甲双胍是经历了 50 多年的临床使用被证明具有良好降糖效果且对体重无影响、安全的药物。同时该药物还有明显的价格优势, 是目前唯一既兼顾疗效又兼顾费用及安全的降糖药物。此外二甲双胍具有降糖外的心血管保护作用。荟萃分析及英国糖尿病前瞻性研究 (UKPDS) 均显示, 二甲双胍能更有效地改善大血管病变的发生危险。二甲双胍单药治疗不会导致低血糖的发生, 最常见的不良反应是胃肠道副作用, 但通过指导调节剂量可以有效避免。二甲双胍导致的乳酸酸中毒非常罕见, 其发生率低于 1/10 万。因此, 对于同时具有微血管和大血管病变高危性的 2 型糖尿病患者, 二甲双胍是目前最理想的首选降糖药物。因此, 几乎各个糖尿病指南均将二甲双胍推荐为治疗 2 型糖尿病的一线用药。在 ADA 指南高血糖的各个治疗路径上, 二甲双胍一直被保留到最后。

《共识》没有选择磺酰脲类、噻唑烷二酮类 (TZDs) 作为高血糖起始治疗, 是综合考虑了药物疗效和安全性。首先, 磺酰脲类、TZDs 目前尚没有明确改善大血管并发症的循证医学证据。其次, 磺酰脲类药物降糖效力虽与二甲双胍相似, 但其严重的副作用—低血糖会在初诊的糖尿病患者中表现更为突出, 特别是在老年人中。再次, 磺酰脲类治疗后常见体重增加, 不利于已经处于超重和肥胖状态的 2 型糖尿病患者的体重控制。

从指南中看到, 在全部治疗过程中未出现格列奈类和  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂类, 是综合考虑到这两类药物

降糖效力相对较弱、临床支持证据少以及价格相对较高等因素。

### 3.2 基础胰岛素作为二线药物

在既往的治疗建议中,对生活方式和二甲双胍联合治疗不能达标的患者,建议加用第2种降糖药物,胰岛素往往被用作三线或四线药物。但在本指南中,基础胰岛素治疗方案(主要指睡前使用长效胰岛素类似物甘精胰岛素)被提高至与磺酰脲类药物和胰岛素增敏剂相同地位的二线治疗。

ADA指南将基础胰岛素治疗与磺酰脲类药物和胰岛素增敏剂同列为可供选择的二线治疗的主要依据是,目前没有确凿的循证医学证据显示在血糖控制、 $\beta$ 细胞保护和大血管保护等方面,磺酰脲类和胰岛素增敏剂比基础胰岛素更优越。相反,因新的长效胰岛素类似物甘精胰岛素导致低血糖的副作用明显减少,在许多糖尿病患者中,在没有明显低血糖发生的前提下可以使空腹血糖实现正常化,胰岛素的强大降糖作用就可以得到更好发挥。因此,随着甘精胰岛素的广泛应用,尤其是在HbA<sub>1c</sub>超过8.5%的患者中,基础胰岛素治疗往往比加用其他药物更能使血糖控制达标。因此,在《共识》中,对基础胰岛素治疗的评价是“最有效”。

Yki-Järvinen H等<sup>[16]</sup>的研究证实,应用甘精胰岛素治疗后,由于基础胰岛素有效抑制糖异生,导致肝糖输出减少,葡萄糖产生减少,血浆葡萄糖降低。因此基础胰岛素可以降低2型糖尿病患者的空腹血糖和肝糖输出。Taskinen MR等<sup>[17]</sup>的研究证实,患者在睡前加用基础胰岛素后,夜间葡萄糖的水平显著降低,夜间游离脂肪酸的水平显著降低。Scarlett、Andrews、Carvey等进行的3项使用基础胰岛素治疗前后的血糖钳夹研究表明,胰岛素治疗2~4周后胰岛素的敏感性显著增加,改善2型糖尿病的代谢。

2型糖尿病患者不仅存在代谢的异常,还有内皮功能的异常,内皮功能受损可以预测心血管事件,导致及加重糖尿病并发症的发生。正常情况下,乙酰胆碱和内皮细胞的乙酰胆碱受体结合后,通过一氧化氮合酶的作用生成一氧化氮,一氧化氮作用于鸟苷酸环化酶,使三磷酸鸟苷转化为环磷酸鸟苷,促进血管扩

张。一氧化氮的产生反应了血管的功能。Vehkavaara S等<sup>[18]</sup>的研究显示,应用甘精胰岛素治疗半年和3.5年后,内皮细胞依赖的血管扩张功能显著改善,表现为前臂血流量明显增加。

McEwan P<sup>[19,20]</sup>的研究显示,不论是在1型还是在2型糖尿病患者中应用甘精胰岛素可带来更多的健康益处。Rosenstock等<sup>[21]</sup>进行的二联用药研究显示,甘精胰岛素使患者达标HbA<sub>1c</sub><7%,更有效地降低FPG,与TZDs相比不增加体重。Rosenstock等<sup>[21]</sup>进行的三联用药研究显示,甘精胰岛素组更有效地降低了FPG,对于基线A<sub>1c</sub>越高获益越大,治疗费用更低,体重增加较少,并且可改善血糖控制。Riddle M等<sup>[22]</sup>进行的“治疗达标”研究显示,干精胰岛素(来得时)组比NPH组多25%的患者达到“安全达标”的目标,各种类型的症状性低血糖发生率显著低于NPH治疗组。

因此,随着甘精胰岛素的广泛应用,尤其是在HbA<sub>1c</sub>超过8.5%的患者中,基础胰岛素治疗往往比加用其他药物更能使血糖控制达标。

### 3.3 强化胰岛素+二甲双胍±格列酮类作为最终治疗

胰岛素与二甲双胍联合治疗,两者在作用机制上有协同作用,在临床研究中已经被证实是一种较为理想的胰岛素和口服药联合治疗方案。首先,胰岛素直接补充外源性胰岛素,二甲双胍则通过改善胰岛素敏感性、减少肝糖输出起作用。其次,二甲双胍与胰岛素的联合使用可以减少胰岛素导致体重增加的趋势。此外二甲双胍还可降低心血管疾病发生危险,降低大血管病变发生危险。在强化胰岛素治疗的基础上,联合一种以上的口服药物治疗方案的费用/效益比尚未得到很好的评估。对于一些有严重胰岛素抵抗而需要大量注射胰岛素但血糖控制仍不满意的患者,可考虑加用胰岛素增敏剂格列酮类药物。

糖尿病患者胰岛素治疗流程图(见图1)中的胰岛素治疗方案包括两个步骤,即前述的基础胰岛素治疗和强化胰岛素治疗方案,没有将预混胰岛素建议为主要的控制高血糖的手段。有关详细的胰岛素治疗路径,ADA建议参考2006年ADA和EASD共同发表的共识。在该共识中,强化胰岛素治疗方案是指在基础胰岛素治

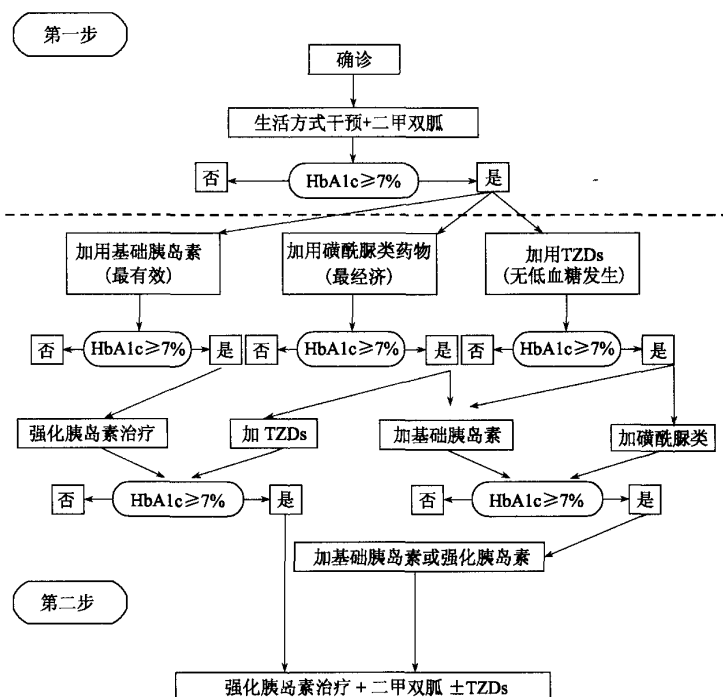


图1 糖尿病患者胰岛素治疗流程图

疗的基础上, 根据餐前血糖的控制水平依次在每餐前加用常规或速效胰岛素类似物的治疗方案。该治疗方案血糖检测点为空腹、三餐前和睡前。是否在餐前使用胰岛素应根据下一餐前和睡前血糖的水平而定。

预混胰岛素的概念起源于血糖的强化治疗时代之前, 其主要的特点是每天只需注射两次胰岛素, 适合于不能接受强化治疗的病人。但是, 因为在制剂中胰岛素的比例固定, 因此无法做到胰岛素剂量的个体化。此外, 在晚餐前注射中效胰岛素也不符合中效胰岛素的药效动力学。因此, 使用预混胰岛素晚餐后和睡前血糖控制好的糖尿病患者, 出现夜间低血糖的危险性明显增高。因此, 在最近制定的加拿大糖尿病治疗指南中, 预混胰岛素已经被禁用于1型糖尿病患者。

总之, 根据具有循证医学证据的指南进行临床处理, 必将规范地指导临床实践, 有助于积极有效地控制糖尿病, 使糖尿病患者治疗达标, 从而预防糖尿病并发症的发生。

#### 【参考文献】

[1] Sauvanet JP. Congress of the International Diabetes Federation

(IDF-Paris 2003). Presse Med, 2003, 32 (39): 1864-1868

[2] Pan XR, Yang WY, Li GW, et al. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group. Diabetes Care, 1997, 20: 1664-1669

[3] Gu D, Reynolds K, Duan X, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the Chinese adult population: International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterASIA). Diabetologia, 2003, 46 (9): 1190-1198

[4] Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. Diabetes Care, 2003, 26: 917-932

[5] 唐玲, 陈兴宝, 陈慧云等. 中国城市2型糖尿病及其并发症的经济负担. 中国卫生经济, 2003, 22 (12): 21-23

[6] DeFronzo RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes, 1988, 37 (6): 667-687

[7] Carroll MF, Izard A, Riboni K, et al. Fasting hyperglycemia predicts the magnitude of postprandial hyperglycemia: implications for diabetes therapy. Diabetes care, 2002, 25 (7): 1247-1248

[8] Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 1988, 318: 1231-1239

[9] Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hy-

- perglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes care*, 2003, 26 (3): 881-885
- [10] Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, et al. Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: a marker for a worse prognosis. *Am Heart J*, 2001, 141 (3): 485-490
- [11] Lawes CM, Parag V, Bennett DA, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care*, 2004, 27 (12): 2836-2842
- [12] Resnick HE, Harris MI, Brock DB, et al. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 2000, 23 (2): 176-180
- [13] Ritzel RA, Butler AE, Rizza RA, et al. Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans. *Diabetes Care*, 2006, 29 (3): 717-718
- [14] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29 (8): 1963-1972
- [15] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2007 a) *Diabetes Care*, 2007, 30 (Suppl), S4
- [16] Yki J rvinen H, Esko N, Eero H, et al. Clinical benefits and mechanisms of a sustained response to intermittent insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary drug failure. *Am J Med*, 1988, 84: 185-192
- [17] Taskinen MR, Sane T, Helve E, et al. Bedtime insulin for suppression of overnight free-fatty acid, blood glucose, and glucose production in NIDDM. *Diabetes*, 1989, 38: 580-588
- [18] Vehkavaara S, Yki J rvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 325-330
- [19] McEwan P, Poole CD, Tetlow T, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23 (Suppl.): S7-S19
- [20] McEwan P, Poole CD, Tetlow T, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23 (Suppl.): S21-S31
- [21] Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care*, 2006, 29 (3): 554-559
- [22] Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, 26: 3080-3086

文章编号: 1672-3384 (2007) -04-0050-06

## 质子泵抑制剂临床应用的循证医学证据

在泮托拉唑和安慰剂比较的研究中,应用了生命表分析,而不是未患溃疡的患者的比例,因此,难以和其他的安慰剂对照研究比较。4周时,泮托拉唑溃疡的危险度降低17%,在12周时,降低27%,因副作用而退出作为治疗失败纳入上述结果中。

在Hp阳性、有溃疡并发症的研究中,主要终点是预防溃疡并发症,次要终点是复发率。平均随访12个月后,兰索拉唑组溃疡的复发率为1.6%,安慰剂组为14.8%。安慰剂组的两个病人也服用NSAID。

在Hp阳性而无溃疡史的患者中,所有3种活性治疗药物在减少溃疡复发和消化不良症状方面都优于安慰剂,在治疗组中未见明显差异。

在这些研究中症状评价和报告的方法存在异质性。泮托拉唑和安慰剂比较的研究未描述用于评价症状的方法和量表,而是报道了“消化道症状”,但两组基线时的消化道症状并不相同;泮托拉唑组43%有消化道症状的主诉,而安慰剂组只有18%。第4和12周,泮托拉唑组症状改善(分别为17%和