

- 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

20%)，而安慰剂组仍为原先的百分率（分别为20%和19%）。在兰索拉唑和米索前列醇对比的研究中，根据病人日记评价症状（白天和夜间腹痛、抗酸药的使用），发现兰索拉唑组明显优于米索前列醇，但未做兰索拉唑两个剂量的对比。

2.9 在一对一比较中，在Hp感染的成年患者中，不同的PPI在提高清除率方面的相对有效性

一项近期的质量较好的系统评价回答了这个问题。文献检索从1986年到1998年。此meta分析共包括666项研究。涉及到的PPI包括奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑。经meta分析，无论联用的抗生素的种类，3种PPI之间治愈率无差别。另一项质量较好的系统评价分析了兰索拉唑对于Hp清除的疗效，未发现兰索拉唑和奥美拉唑在Hp清除率方面的差别。

在此项系统回顾之后，有17项研究直接比较PPI联用抗生素对Hp清除的效果，进行了如下比较：雷贝拉唑20mg对奥美拉唑40mg，加阿莫西林（1项研究）；兰索拉唑60mg对奥美拉唑40mg，加阿莫西林和甲硝唑（1项研究）；奥美拉唑40mg对泮托拉唑40mg，加克拉霉素和甲硝唑（1项研究）；奥美拉唑20mg对兰索拉唑30mg，加克拉霉素和替硝唑（1项研究）；不同剂量的兰索拉唑，雷贝拉唑，泮托拉唑和埃索美拉唑对奥美拉唑，加克拉霉素和阿莫西林（1项研究）；奥美拉唑20mg，兰索拉唑30mg，或雷贝拉唑10mg（均1天2次），都同阿莫西林和克拉霉素合用（1项研究）；雷贝拉唑10mg或20mg或兰索拉唑30mg 1天2次，都同阿莫西林和克拉霉素合用（3项研究）；兰索拉唑30mg或奥美拉唑20mg 1天2次，和阿莫西林合用，对兰索拉唑每天30mg，联合应用阿莫西林和克拉霉素（1项研究）。上述研究都不是在美国进行的。10项在日本，2项在意大利，1项在英格兰，1项在德国，1项在瑞典，2项在多个欧洲国家，1项在加拿大，另1项在哥伦比亚。

上述研究质量较好，只有1项未采用盲法。这些研究相互间存在异质性。一些PPI比较未使用等效剂量（如雷贝拉唑20mg对奥美拉唑40mg或奥美拉唑40mg对泮托拉唑40mg），还有一个比较时奥美拉唑未采用美国的标准剂量（60mg）。另外，克拉霉素、阿

莫西林和甲硝唑的剂量也不同。一些研究评价短期的治疗，而另一些评价在亚洲病人中应用较低剂量PPI的效果

评价Hp是否消除的方法在不同研究之间有差别，在研究中的其他治疗也有不同。因此，跨所有研究进行直接比较是不可能的。10项研究纳入有溃疡发作史的患者。5项研究纳入患有溃疡或非溃疡的消化不良患者。无溃疡患者的比例从12%到71%不等。1项在哥伦比亚低收入群体中进行的研究纳入的患者为“胃炎”，未确认是否有溃疡，1项研究纳入以前或现在溃疡复发的患者。

由于上述差异的存在，这些研究的清除率各不相同，从62.5%（雷贝拉唑20mg）到100%泮托拉唑（40mg），1项研究发现泮托拉唑（40mg）的清除率明显低于奥美拉唑（40mg），或高剂量泮托拉唑（80mg），另一项研究发现雷贝拉唑（20mg或40mg）清除率低于兰索拉唑30mg。其他研究未发现不同剂量或不同PPI之间存在显著性差异。

2.10 在PPI和H<sub>2</sub>-RA比较的研究中，在有Hp感染的成年患者中，不同的PPI在提高清除率方面的相对有效性如何

1项近期的质量良好的meta分析评价了14项一对一研究，均为PPI联合应用抗生素，进行清除Hp的三联治疗。用奥美拉唑作为对照药物，在各种PPI之间未发现清除率存在差异。4个质量较好的系统回顾评价了分别以PPI和H<sub>2</sub>-RA为基础的根除治疗方案的效果。结果均发现PPI和H<sub>2</sub>-RA清除率相似。

3 在治疗胃食管反流性疾病、消化性溃疡和NSAID引起的溃疡中，各种PPI之间，并发症的发生率和性质（严重，威胁生命或其他作用）的差别

### 3.1 副作用

无专门设计的一对一比较不同PPI长期副作用的研究。在3个长期（6个月或更长时间）维持治疗GERD的研究中，所报道的不良事件发生率无差别，在各个PPI治疗组之间，因不良事件而退出的人数也无差别。在1项GERD病人的研究中，248名患者中有9人（3.6%）在48周的治疗中因不良事件而退出，兰索拉唑组4%，而奥美拉唑组3.3%。在另一项比较

雷贝拉唑 10mg 或 20mg 和奥美拉唑 20mg 的研究中, 52 周时 243 名患者中有 13 名 (5.3%) 因副作用而退出, 而 26 名 (11%) 在 5 年时退出; 每个组退出的病例无明显差别。在第三个长期维持研究中, 埃索美拉唑 20mg 组 617 名患者中有 29 名 (4.7%)、兰索拉唑 15mg 组 32/614 (5.2%) 的人因不良事件而退出。无一对一比较溃疡维持治疗效果的研究, 但是 3 项十二指肠溃疡 12 个月维持治疗的研究中, 将 PPI 和安慰剂或其他抗溃疡药物相比, 在其中两项研究中, 安慰剂组的退出率比任何药物都高。在一项研究中, 由于不良事件而发生的退出率较高, 在 12 个月中, 15mg 兰索拉唑组为 17%, 30mg 兰索拉唑组为 5.3%, 安慰剂组为 21.5%。

几项单个 PPI (奥美拉唑、泮托拉唑和兰索拉唑) 的长期随访报告 (1 年或更多) 已经出版。该报告所关注的潜在不良反应包括高胃泌素血症相关的肠嗜铬样的细胞 (ECL) 增生和 ECL 瘤, 萎缩性胃炎和肠上皮化生, 胃肠菌群的过度增长和亚硝胺形成, 肠道感染, 吸收不良综合征以及腹泻。其中, 肠道感染的危险性可能由于长期的抑酸而增加, 但这是一个稀有事件。其他担心尚未在这些长期非对照研究中得到证实。当出现 ECL 过度增生时, 并未发现 ECL 瘤的危险性增加。相似的, 肥厚性胃炎由于长期 PPI 治疗而增加, 但并未显示进展成小肠上皮化生和胃癌。胃内细菌过度增生的确存在, 但并未发现与之相关的高比率的胃癌发生率。一项巢式病例对照研究纳入 10 008 名兰索拉唑使用者, 随访 4 年, 发现腹泻的发生有剂量依赖性的趋势, 在用 60mg 及以上, 30mg, 15mg 及以下的患者中的报道率分别为 5%, 3.7% 和 2.5% ( $P=0.08$ )。在报告腹泻的病人中, 42.1% 的患者减量或停用兰索拉唑。与无腹泻的对照组相比, 病例组并用口服抗菌药的比例更高 (调整后的 OR 2.7, 95%CI, 1.0~6.9)。没有埃索美拉唑和雷贝拉唑的长期研究。

一对一比较 PPI 短期治疗 GERD 和溃疡的研究中, 因不良事件而退出的患者比例非常低, 多数研究报道为 1% 到 3%。在治疗组之间, 未发现因不良事件而退出患者比例的明显差异。有一项研究属于例外, 比较雷贝拉唑 10mg 或 20mg 和奥美拉唑 20mg, 因不

良事件而退出的比例为 5% 到 7%。在这项研究中, 总体的病例丢失率也较高 (17%~24%)。严重不良事件的报道比较少, 而且一般在各个药之间是平均的。许多不良事件都是和以前存在的疾病有关。

几项研究监测了血浆胃泌素水平, 发现和基线相比明显升高, 尽管升高的程度很小, 一般并不认为其具有临床意义。在一些研究中, 发现剂量相关的差异, 但在两个药物之间无差异。同样, 在这些研究中, 单个 PPI 对于幽门螺杆菌相关的胃炎效果是相似的, 加重胃体处的胃炎, 改善胃窦处的胃炎。

有 1 项一对一研究, 研究设计是确定患者从一种 PPI 改为另一种时的倾向性。该研究纳入在开始研究前至少 56d 因任何适应证, 服用一种 PPI 的患者。所有患者每天服用奥美拉唑 20mg 或雷贝拉唑 20mg, 共 4 周, 采用交叉设计, 给药的顺序是随机的。进行双模拟给药, 对患者隐藏治疗方案。在每 4 周的治疗期间结束时, 要求患者指出所用药物的不良事件。这两种 PPI 的症状缓解率是相似的, 耐受性也相似。

### 3.2 药物相互作用

在酸相关疾病中, 无一对一的 PPI 药物相互作用比较研究。有在健康志愿者中进行的单个 PPI 相互作用研究。所有 PPI 都减少胃酸环境才达到最大吸收的药物的吸收, 如酮康唑。因此合用各种 PPI, 这些药物的剂量都需要增加, 或避免联合用药 (如地拉韦定和 PPI)。所有 PPI 都是被 CYP2C19 和 CYP2A4 代谢的, 可能和其他通过这两种酶代谢的药物发生相互作用。奥美拉唑可能和多种药物发生相互作用, 但只有 4 个需要处理 (卡马西平, 苯妥英钠, 地尔硫革和曲伐沙星)。推荐的处理方法是进行监测, 避免由于血药浓度升高引起的副作用。

较新的 PPI 药物相互作用方面的研究较少, 但在已经完成的研究中, 未发现具有临床意义的药物相互作用。一个可能的例外是兰索拉唑可降低茶碱的清除率。由于这些研究是在健康成人中做的, 当研究的结论为无临床意义时, 其外在真实性不能确定。

4 如果这些患者以人口学特征, 合并用药或并发症区分亚组, 是否对于某个亚组, PPI 疗效更好或副作用更少

在一对一比较中,未进行以人口学特征,合并用药或并发症区分亚组的研究。在纳入的一对一研究中,纳入人群为中年人,平均年龄从43岁到70岁。纳入的患者38%到89%为男性。只有4项研究说明了参与者的种族。在这些研究中(3个在美国完成,一个在欧洲和南非),纳入的患者76%到98%为白人。在其余研究中,25项是欧洲国家做的(包括5个在意大利),5项在日本,2项在美国,2项在台湾。这些研究未考虑共患疾病或合并用药的影响。在多数研究中,由于老年患者较少,不可能对治疗或预防效果进行以年龄为基础的分析。但有两项研究评价了年龄、性别和种族对于不良反应发生的影响。在这些方面,PPI(奥美拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑)之间无差别。在1项小规模,12个月,安慰剂对照的研究中,泮托拉唑20mg对于65岁以上GERD患者的维持治疗是有效的。

在将PPI和另一种药物比较的研究中,也进行了类似的分析,但几乎无有价值的发现。治疗及预防NSAID引起的溃疡的研究中,纳入的女性多于男性,女性的比例分别从62%到67%,从64%到83%。这可能是由于要求长期NSAID治疗的疾病中,女性的比例高于男性。然而,未进行以性别为基础的分析。

PPI是全部代谢的,大部分通过肝CYP2C19和CYP3A4。据估计这些酶3%的白人和非裔美国人、17%~25%的亚洲人中是缺乏的。这导致半衰期明显增加,尽管并未显示这些药物的蓄积存在临床意义。尽管不需调整剂量,且药物的副作用种类并无不同,但有证据表明在这些人中,低剂量同样有效,而快代谢者可能Hp清除的失败率更高。在一项埃索美拉唑和兰索拉唑治疗糜烂性食管炎的研究中,亚组分析的结果未发现种族的影响。

老年患者对PPI的代谢更慢,导致药物浓度和半衰期明显增加。然而,未显示存在蓄积,不推荐调整剂量。对奥美拉唑和雷尼替丁或西咪替丁对比,治疗反流性食管炎的两项研究进行再分析,观察对于65岁以上老年人和65岁以下老年人的效果。此分析中,4到8周的治愈率或症状缓解无显著差别,但在年龄

较高组,较高比例的患者治愈或症状消失。在年龄较高组,由于不良事件而退出的比例较高,为7.6%对2.5%。无对照研究,对于其他PPI,未得到类似数据。

## 5 总结和讨论

总之,一般而言,很少有证据表明,在一般人群中或相关的亚组,5种PPI之间在疗效或安全性上存在重要的差别。多数研究有较好的内在真实性,但由于高度选择的病人群体,外在真实性较差。

### 5.1 GERD

存在较好的证据,在奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑之间,治疗食管炎或缓解GERD症状方面,不存在差异。12项一对一研究,20项PPI对H<sub>2</sub>-RA的研究,以及3个系统评价发现这4个PPI是同样有效的。埃索美拉唑有效性的证据较佳。两个研究发现埃索美拉唑40mg比奥美拉唑20mg更有效。在这些研究中应用埃索美拉唑40mg而不是20mg的理由是这些是FDA推荐的剂量,而不一定是等效剂量。无一对一比较奥美拉唑40mg和埃索美拉唑40mg的研究。1项研究发现,当用生命表分析法(或调整基线严重性)表示结果,埃索美拉唑40mg比兰索拉唑30mg的治愈率更高。尽管差异有统计学意义,但相对较小。用生命表分析,8周时的绝对危险度减少为3.8%,调整原始率分析后,为3.2%(NNT26和29)。绝对危险度差异和烧心症状缓解的比例为2.7%(NNT37)。第二个兰索拉唑30mg对埃索美拉唑40mg的研究发现他们在治愈率和症状缓解方面都是一致的。由于埃索美拉唑的研究使用不同的方法报告和分析数据,对于食管炎的治疗,很难对不同研究之间的结果进行比较。

### 5.2 十二指肠溃疡

不同PPI对于治疗十二指肠溃疡相对有效性的数据较好,有9项一对一研究。奥美拉唑每日20mg通常作为对照药。无论是在内镜治愈率还是症状缓解方面,奥美拉唑和兰索拉唑的有效性相似,证据较佳。5项研究中,兰索拉唑30mg对奥美拉唑20mg的集聚危险度差异为-0.2(95%CI, -3.0~2.6)。转化为NNT为-5,意思是对于每个用奥美拉唑治愈的患者,需要有5个更多的患者接受兰索拉唑治疗,以获得其中一

个在4周时获得治愈。泮托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑的证据强度较低,因为每个药物和另一个PPI比(都和奥美拉唑比),都只有1项研究。没有研究发现治愈率方面的明显差异。比较PPI和H<sub>2</sub>-RA的研究数据也提示4种PPI之间无明显差异(无埃索美拉唑的研究)。

在溃疡性疾病中,症状缓解是重要的测量指标,并且并不总是和内镜治愈率相关。症状缓解的评价方法在各项研究中不一致,结果的报告通常限定在早期,而且只测定了几项结果。很少有研究报告在任何一种症状缓解的测定中发现差异,在较晚的时间点缺乏数据可能提示症状缓解在不同治疗组中是均衡的。

### 5.3 胃溃疡

对于胃溃疡治疗,仅有较少的PPI一对一比较数据,只有1项比较雷贝拉唑和奥美拉唑的研究。在治愈率方面没有发现明显的差异。从奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑和H<sub>2</sub>-RA比较的研究中,未发现4周时治愈率方面的差异。

和奥美拉唑相比,3周时,雷贝拉唑的症状缓解在12项指标中的3项占优势;或3周时雷贝拉唑的症状缓解在2项上占优势,第3项在第6周显出优势(但此时第3周时有显著性差异的指标已无差别)。其他药物的症状缓解很难比较,因为无一对一研究。从PPI和H<sub>2</sub>-RA比较的研究中,未能发现重要的差异。

### 5.4 NSAID引起的溃疡

无一对一研究,因此比较PPI的证据强度较弱。只有3项研究将PPI和其他药物进行比较,2项是奥美拉唑,1项是兰索拉唑。从这些研究中无法推出PPI之间的重要差别,因为治愈率的置信区间是重叠的。然而,同一治疗的成功率在不同实验之中存在明显差别,因此这一发现的可信度较低。

### 5.5 预防 NSAID 引起的溃疡

无一对一研究。有一个质量较好的系统评价及之后发表的6项研究对PPI和安慰剂或其他药物进行比较。只有1项研究的结果测量包括了严重溃疡并发症,一些患者胃镜检查为阳性结果,但并无症状。在新的溃疡发生或严重溃疡,以及症状改善方面,几种PPI(奥美拉唑,兰索拉唑,泮托拉唑)之

间未显示出差别。然而,由于患者人群、对照组和结果测量方面的差异,这些研究的可信度较低。

### 5.6 幽门螺杆菌的清除

评价各种PPI清除幽门螺杆菌有效率的数据质量较好,有两项系统评价,16项近期的一对一研究。各研究之间存在明显的差异性,包括实验设计、受试者以及测量结果的方法等,这些都减弱了证据的强度。这些研究通常未发现PPI之间的清除率存在差异,除了低剂量泮托拉唑和高剂量泮托拉唑或高剂量奥美拉唑比较的研究,以及1项雷贝拉唑和兰索拉唑比较的研究。这些研究未评价症状缓解的情况。

### 5.7 并发症

长期副作用相互比较的证据较有限。2项长期(48周到5年)维持研究未发现奥美拉唑和兰索拉唑之间的不良事件,或由于不良事件引起的退出率有差别。1项6个月的研究比较埃索美拉唑20mg和兰索拉唑15mg,未发现不良事件的发生率存在差别。无长期的专门设计用来观察不良事件的一对一比较研究(临床研究或观察性研究)。在单个药物的长期随访研究中,未发现远期的明显的重要差异,但不同研究之间的比较不清楚。短期一对一比较研究提示,对于所有PPI,严重不良事件的发生,以及由于不良事件造成的失访率均较低。在这些研究中,未见到PPI之间的明显差异。

所有PPI都有共同的相互作用,因其可通过升高胃肠道pH改变一些药物的吸收。已知奥美拉唑和一些通过CYP2C19和CYP2A4代谢的药物有相互作用。需采取的措施是进行监测以确定其他药物是否需要调整剂量。兰索拉唑可能和茶碱相互作用。泮托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑没有已报道的有临床意义的相互作用。

### 5.8 亚组

一对一比较研究并不足以描述或分析亚组之间有效性方面的差异。尽管有两项研究评价不同年龄、性别和种族之间副作用方面的差异,无阳性发现。有一些研究提示低剂量的PPI在老年病人或缺乏CYP2C19肝药酶(白人和非裔美国人中占3%,亚洲人中占

(下转第37页)

动速率均低于正常对照组；早期 DR 组经怡开治疗后视盘及黄斑部视网膜的血流量、流速及红细胞移动速率均较治疗前明显改善。

### 2.3 怡开对糖尿病神经病变的影响

糖尿病神经病变是糖尿病患者常见的慢性并发症之一，其中又以糖尿病周围神经病变最常见。微血管病变是引起糖尿病神经病变的一个重要因素。怡开可通过改善微循环，纠正神经细胞的缺血、缺氧状态，改善神经营养，使部分神经传导速度提高，一定程度上改善神经髓鞘功能，从而起到防治糖尿病神经病变的作用。刘玉婷等用怡开治疗 30 例糖尿病周围神经病变，皮肤感觉异常明显改善，有效率达到 90% 以上；运动神经传导速度亦明显增快。自主神经病变也较常见，影响胃肠道、心血管、泌尿系统和性器官功能。沙文荣等用怡开治疗 32 例糖尿病肠病 60d，总有效率 93.8%，明显优于对照组 36.4%。糖尿病心脏自主神经病变表现为持续性心动过速、心搏间距延长、体位性低血压等，心率变异性 (HRV) 是最敏感的衡量指标。林甲宜等观察怡开治疗 46 例糖尿病自主神经病变 60d，怡开治疗组 HRV 各参数有明显好转。糖尿病神经原性膀胱主要表现为残尿量增加、尿失禁和尿潴留。刘波等用怡开治疗 66 例糖尿病神经原性膀胱 8 周后，膀胱壁厚度较治疗前明显下降，残余尿量较前亦明显下降。糖尿病勃起功能障碍在糖尿病患者中患病率在 50% 左右。林甲宜等给予 46 例糖尿病勃起功能障碍者怡开治疗 6 个月后，患者勃起功能国际问卷 (IIEF-5) 评分显著提高，阴茎动脉与肱动脉血压指数测定 (PBI) 明显上升。

### 2.4 怡开对糖尿病心脑血管病变的影响

糖尿病心脑血管病变是 T2DM 致死的最主要原因。李丽疆等通过建立大鼠糖尿病心肌病模型，

发现 6 个月时糖尿病大鼠血压有增高趋势，但无显著性差异，心脏收缩和舒张功能均已受累，心脏重量指数明显增高，提示心肌肥厚持续存在。经怡开干预治疗 3 个月后，收缩压明显减低，舒张压无明显改变，心脏重量指数明显减轻，心脏收缩和舒张功能明显好转。研究表明怡开能扩张血管，降低血管阻力，在降压的同时改善患者血液高凝状态，降低心肌负荷及心肌耗氧量，同时还能增加心肌收缩力，改善左心室舒张功能，并在一定程度上抑制心肌重构。因此糖尿病心脏病早期应用怡开能够部分改善心肌微循环从而改善心功能。

糖尿病脑血管病以缺血性病变为主。丛林等研究发现糖尿病患者脑血管各分支血流速度高于正常表现，提示大脑中动脉、大脑前动脉、椎动脉都存在轻中度狭窄或痉挛，经怡开治疗 3 月后上述动脉内血流速度有所下降，以大脑中动脉尤为明显。以上研究提示怡开可增加糖尿病患者脑血供，改善脑缺血。

### 2.5 怡开对糖尿病足的影响

糖尿病足是糖尿病截肢的主要原因。糖尿病足的发生是基于下肢动脉供血不足、周围神经病变、细菌感染等多种因素。怡开具有改善血液循环，改善神经营养的作用。吴汉妮等用怡开治疗 38 例糖尿病足 3 个月后，患者下肢血管血流明显增快，神经电生理异常均有不同程度改善，血液粘度明显下降，足部症状明显缓解，总有效率 89.47%。怡开干预治疗糖尿病足，对预防糖尿病足进展、早期康复、提高患者生活质量有积极作用。

综上所述，怡开具有扩张血管、改善微循环的作用，对糖尿病引起的肾病、视网膜病变、神经病变、缺血性心脑血管病及糖尿病足等慢性并发症有较好的疗效。

(上接第 54 页)

17%~25%) 中可能同样有效。这些研究中只有一个是一对比较，即奥美拉唑对兰索拉唑，但未见到差

异。尽管以人口学特征区分，PPI 之间可能存在差异，但目前缺乏足够的证据。

(北京大学第三医院 刘芳编译 姚炜审校)