

- 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2003, 5: 171-179
- [12] 冯绍津. 二甲双胍在肥胖型高血压患者中的降压、调脂作用观察. *中原医刊*, 2006, 33 (6): 23-24
- [13] 张守荣, 顾依群. 二甲双胍对自发性高血压大白鼠靶器官病变的影响. *高血压杂志*, 2000, 8 (2): 155-156
- [14] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. The DPP Research Group. *N Eng J Med*, 2002, 346: 393-403
- [15] 陆菊明, 潘长玉, 田慧等. 二甲双胍和食物纤维在糖耐量减低人群中向2型糖尿病发展中的干预作用. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10 (6): 340
- [16] Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue, 3, 2003. Oxford: (Update software)
- [17] Guideline CG11 Fertility, available at <http://guidance.nice.org.uk/CG11/niceguidance/pdf/English> (last accessed October 2007)
- [18] American Association of Clinical Endocrinologists. Position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. Available at www.aace.com/pub/pdf/guidelines/PCOS_positionstatement.pdf (last accessed October 2007)
- [19] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*, 2001, 358: 893-894
- [20] Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 284: 472-477
- [21] Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, et al. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res*, 2006, 66: 10269-10273
- [22] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia 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. *Diabetologia*, 2006, 49: 1711-1721
- [23] Bawan WA, Shaw S, Jayatilake E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1227-1230

文章编号: 1672-3384 (2009) -01-0023-04

糖尿病患者血脂异常的防治

【作者】 徐援

首都附属北京市朝阳区医院内分泌科 (北京 100020)

【中图分类号】 R589.2

【文献标识码】 B

近30年来,我国糖尿病的发病率与日俱增,人们对糖尿病的危害缺乏足够的认识,知晓率、治疗率和治疗满意控制率不足。糖尿病患者往往存在血脂异常、血糖、血压升高和体型肥胖等多种心血管病的危险因素,过多的脂肪组织和细胞分泌多种激素和脂肪因子,如瘦素、儿茶酚胺、抵抗素等,促发高凝、氧化应激和慢性炎症反应,导致血管内皮损伤、动脉粥样硬化和心血管事件的发生^[1]。其中血脂异常是影响糖尿病患者预后的关键因素之一。

糖尿病患者血脂异常的特点

糖尿病患者以混合性血脂异常为主,其中最

典型改变为血浆甘油三酯(TG)水平升高, TG激活脂蛋白酯酶(LPL)和肝脂酶,导致TG分解代谢加快,脂蛋白颗粒变小,高密度脂蛋白(HDL)代谢加快和HDL-C水平下降,小而密的低密度脂蛋白胆固醇(sLDL-C)水平升高,即糖尿病患者致动脉粥样硬化的脂蛋白表型-TG和sLDL-C升高、HDL-C降低。sLDL-C与受体结合力下降,更容易在血管内皮下沉积,导致动脉粥样硬化。

糖尿病患者的血脂控制目标

糖尿病患者与无糖尿病的冠心病患者比较,发生心绞痛和心肌梗死等心血管事件的几率相似,

因此糖尿病与冠心病同样高危。有研究比较7年心肌梗死发生率,糖尿病患者与无糖尿病的患者的心肌梗死发生率相似,提示糖尿病是冠心病的等危症,为心血管事件的高危人群,而糖尿病合并冠心病的患者与糖尿病患者比较,心血管事件发生率增加两倍,为心血管事件的极高危人群。

动脉粥样硬化的元凶是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),没有LDL-C就没有动脉粥样硬化。动脉粥样硬化的发生与LDL-C升高关系最密切,血脂异常的防治应重点关注LDL-C,发生心血管事件的风险越高,LDL-C水平控制的应越低,应根据不同的人群发生心血管事件的风险,制定LDL-C的控制目标水平:糖尿病患者LDL-C应控制在 $<100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ (理想目标 $<70\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$);如果糖尿病合并冠心病或合并多种危险因素,10年内发生心血管事件的风险大于20%,LDL-C应控制在 $<70\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ [2]。

血浆总胆固醇 $\geq 180\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,其心、脑血管病的发病危险就会增加。30年前,我国人均总胆固醇水平约 $170\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,心血管病的发病率很低,目前总胆固醇水平增加了约1/2,心肌梗死增加了数倍。应控制血浆总胆固醇 $\leq 220\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,血浆甘油三酯 $\leq 150\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,高密度脂蛋白 $\geq 40\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。

1 糖尿病患者血脂异常的防治

糖尿病患者血脂异常的治疗,必须首先采取治疗性生活方式干预,降低饱和脂肪及胆固醇摄入、限制热卡、坚持运动,并配合药物治疗[3]。

3.1 治疗性生活方式改变

糖尿病患者的血脂异常在一定意义上属于生活方式病。90%以上的血脂异常与生活方式有关。防治心血管病只有从源头抓起,才能收到事半功倍的效果。应当积极重视调整生活方式,治疗性生活方式改变为糖尿病患者治疗的根本和首要措施,改变饮食习惯和增加运动,关键在于热量摄入与热量消耗的平衡。控制体重,轻度降低体重 $\geq 5\%$,坚持规律性运动,经数年观察可使葡萄糖

耐量受损进展发生糖尿病的危险下降 $>50\%$,其他多项临床研究亦表明降低体重、增加运动量可预防糖尿病并减轻胰岛素抵抗。

糖尿病患者饮食应强调“三低一高”。①“三低”即:低脂、低热量、低盐。宜少食高脂肪(肥肉和黄油等,瘦肉和牛奶也含一定量的脂肪)和高胆固醇的食物(动物内脏和蛋黄等);控制高热量食物的摄入,植物油含热量高,烹调应以蒸、煮和拌为主,尽量避免煎炸,油炸可使食物热量增加1倍,应当少用饮料、甜食和糖类,少吃零食(花生和炒葵花籽),少食汉堡包、炸鸡和冰激凌等高热量食品;目前北京每日人均摄入盐约14g,高出需要量近3倍。②“一高”即高纤维素:宜多食含纤维素、维生素、钾和钙等微量元素高、不含或少含热量和胆固醇的食物,如水果和蔬菜(糖尿病患者以绿叶蔬菜为主)。

缺乏锻炼是血脂异常的另一主要原因。经常参加体育锻炼,能够减少血脂异常及其带来的危害,改善肌肉组织对胰岛素的敏感性[4],减轻糖尿病患者体内的氧化应激和慢性炎症反应[5]。最好每日进行中等强度(快走、慢跑、骑车和打球等)的有氧户外运动30min以上,并充分利用工作场合及家务进行锻炼,减少静坐的不良生活方式,每天坚持锻炼半小时以上,可以减少冠心病发生的几率约50%。对患有慢性病者,锻炼前应查体,量力而行,从小量开始,循序渐进。

3.2 调脂药物的应用

3.2.1 羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂(他汀类药物) 大规模临床试验已经证实,糖尿病患者较无糖尿病的患者应用他汀类药物获益更大。糖尿病患者血脂异常的治疗应当根据危险分层,首先选用他汀类药物,使LDL-C水平达标,LDL-C水平已经达标的患者,也应当使用小剂量的他汀类药物,发挥其抗凝、抗氧化应激、抗炎和改善血管内皮功能等非调脂作用[6]。他汀类药物一般能使LDL-C降低30%~40%,可以降低心血管事件的发生约30%~40%。他汀类药物

还能够促进胆固醇的逆转运^[7]。他汀类药物能够控制经强调生活方式的改变仍难以控制的高胆固醇血症,减少冠脉事件的发生。致动脉粥样硬化的危险因素愈多者受益愈大。他汀类药物是动脉粥样硬化一、二级预防的无可替代的主要药物之一。他汀类药物应用时间越长,患者获益越大,因此主张患者应坚持长期服药。目前他汀类药物的使用存在有明显的服药率低、用药量不足、达标率低和患者依从性差的现象。有多种致动脉粥样硬化的危险因素而没有冠心病者,比有小面积心肌梗塞而危险因素得到很好控制的患者风险大。要教育患者坚持长期服药是获得最大受益的关键,不要因为“血脂正常”而停药,长期服药增加了经济负担,但效价比要经济的多。

他汀类药物主要有阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀,降低 LDL-C 的作用最强,同时能够中度降低甘油三酯和升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。他汀类药物疗效高,安全和耐受性好。用药时要定期复查血脂,并且注意有无副作用,主要为肝脏的毒性,表现为谷丙转氨酶 (ALT) 增高,增高超过正常 3 倍者约 1%,且与剂量相关,发生后应立即停药,一般停药 2~3 个月后即可恢复。开始用药前,用药后 1 和 3 个月应测定 ALT,以后每隔半年测定一次,禁用于活动型或慢性肝病患者。另一不良反应是骨骼肌损害,肌病的发生率低于 0.1%,表现为类似流感样的肌痛无力和压痛,开始于手臂和大腿,血清肌酸激酶 (CK) 升高超过正常值 10 倍,应立即停药,若未发现或未及时停药,可诱发急性肾衰竭,用药过程中有肌痛等症状者应监测 CK,若超过正常 3 倍者应密切观察,排除锻炼等引起,且进行性增高者,应将药物减量或暂时停用。其他不良反应包括胃肠道反应,恶心、腹痛、腹胀,皮肤潮红和头痛眩晕等,少见失眠,偶有白细胞、血小板减少、胆汁淤积和尿酸增加等。对本类药物过敏者禁用,慎用或禁用于酗酒、儿童、孕妇和严重肾功能减退的患者。

3.2.2 贝特类 贝特类药物降低甘油三酯和升高 HDL 作用强,而降低胆固醇作用相对较弱。通过激活过氧化体增殖体激活受体 α ,影响高密度脂蛋白代谢相关的基因表达。激活决定脂蛋白结构和功能的关键基因,进而对 HDL 的代谢产生影响,包括增加 HDL 合成与 HDL 功能,从而加速胆固醇从外周组织的清除和肝脏对胆固醇的摄取,降低富含甘油三酯的脂蛋白。同时在胆固醇酯转运蛋白活性增强的作用下,使 sLDL-C 比例减少。贝特类在降低心血管事件发生方面的作用明显劣于他汀类药物。

3.2.3 烟酸类药物 烟酸类药物升高 HDL-C 的作用最强,同时可以降低 TG 和中度降低 LDL-C。通过增强 LPL 活性,抑制肝脏富含 TG 的脂蛋白合成,使 LDL 及 TG 下降。其中中效缓释型烟酸副作用较少。烟酸类药物副作用主要有面红,皮肤麻刺感、痒和头痛,少见的副作用有加重胰岛素抵抗及升高血糖。烟酸类药物对降低临床心血管事件的影响,有待大规模临床试验证实。

3.2.4 胆固醇吸收抑制剂依折麦布 (ezetimibe) 通过抑制肠黏膜胆固醇转运子的活性,减少肠道和经肠肝循环至肠道的胆固醇的吸收,单药剂量 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗可降低 LDL-C 约 18%,与他汀类药物合用调脂作用增强,达标率增加。与他汀类药物合用耐受性好,能减少他汀类药物的用量,是很有前景的一种新药^[8]。

3.2.5 联合用药 对胆固醇和甘油三酯同时增高者,应首先选用他汀类药物使 LDL-C 达标,如 LDL-C 达标后甘油三酯仍高,可考虑联用烟酸或贝特类药物,但应从小剂量开始,并注意药物的不良反应。他汀类药物与贝特类和烟酸类药物合用会增强其调脂作用,特别是降低甘油三酯的效应增强,但亦增加肌病的发生率。贝特类和烟酸类药物可能损害肝功能,且有与他汀类药物相似的致肌病的作用,与他汀类药物合用应注意检测,3 类药物中烟酸类药物对肝功能的影响最小。当他汀类药需同贝特类药联用时,应选择安全性相

对较好的微粒化非诺贝特,禁与吉非贝齐联用。当甘油三酯重度增高 $\geq 500\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,有可能诱发急性胰腺炎,应首选中效烟酸类或贝特类药物降低甘油三酯。高甘油三酯和低 HDL-C 患者多与肥胖有关,更应强调平衡膳食、坚持锻炼、戒烟、控制体重等生活方式的改变^[9]。

糖尿病患者应当根据其危险分层,制定血脂控制的靶目标,治疗达标能明显降低心脑血管卒中,宜首选他汀类使 LDL-C 水平达标。糖尿病患者血压应当低于 $130/80\text{mmHg}$ ^[10],通过强化生活方式干预、平衡膳食、坚持锻炼、戒烟、药物和健康教育等综合防治措施,使血脂、血糖和糖化血红蛋白、血压等异常指标达标,能够避免多数血管事件的发生,改善患者的预后^[11]。

【参考文献】

- [1] Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, et, al. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation*, 2008, 118 (2): 124-130.
- [2] Gadi R, Samaha FF. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*, 2007, 7 (3): 228-234.
- [3] Bourassa MG, Berry C. Prevention and noninvasive management of coronary atherosclerosis in patients with diabetes. *Curr Atheroscler Rep*, 2008, 10 (2): 106-116.
- [4] Colberg SR. Physical activity, insulin action, and diabetes prevention and control. *Curr Diabetes Rev*, 2007, 3 (3): 176-184.
- [5] Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, et, al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14 (6): 837-843.
- [6] Dandona P. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83 (3): 333-342.
- [7] Guan JZ, Tamasawa N, Murakami H, et, al. HMG-CoA reductase inhibitor, simvastatin improves reverse cholesterol transport in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15 (1): 20-25.
- [8] Hildemann SK, Barho C, Karmann B, et, al. Dual cholesterol inhibition with ezetimibe/simvastatin in pre-treated hypercholesterolaemic patients with coronary heart disease or diabetes mellitus: prospective observational cohort studies in clinical practice. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23 (4): 713-719.
- [9] Ribeiro IC, Iborra RT, Neves MQ, et, al. HDL atheroprotection by aerobic exercise training in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc*, 2008, 40 (5): 779-786.
- [10] Bray K, Turpin RS, Jungkind K, et, al. Defining success in diabetes disease management: digging deeper in the data. *Diabetes Manag*, 2008, 11 (2): 119-128.
- [11] Higgins GT, Khan J, Pearce IA. Glycaemic control and control of risk factors in diabetes patients in an ophthalmology clinic: what lessons have we learned from the UKPDS and DCCT studies? *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85 (7): 772-726.

文章编号: 1672-3384 (2009) -01-0026-04

浅谈中药的合理使用

【作者】 王丽霞

中国中医科学院广安门医院 (北京 100053)

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

中药的合理使用,关系到临床疗效和患者用药安全。由于目前很多因不合理使用中药导致的不良后果均以中药不良反应的形式报告出来,不利于正确评价中药的安全性,对中医药的声誉以及中医药

事业的发展造成了不良影响。因此合理使用中药,保证临床用药安全是当前亟待解决的问题。本文针对目前存在的问题,从用药的各环节探讨使用中药需注意的问题,为合理使用中药提供参考。