

# 稳定性冠心病患者血糖管理的中国专家共识（修订版讨论稿）

糖代谢异常（糖尿病前期与糖尿病）与心血管疾病之间存在着密切的内在联系，二者互为高危人群。高血糖是最重要的心血管系统危险因素之一，对患者预后具有显著的不良影响。另一方面，冠心病患者或仅存在心血管危险因素的人群中高血糖的发生率显著高于一般人群。当冠心病患者并存糖代谢异常时，其不良心脑血管事件发生率进一步增高。因此，在冠心病患者中加强对糖代谢异常的筛查并予以合理干预，对于最大程度的改善患者预后具有重要意义。

为提高我国心内科医生对于冠心病患者糖代谢异常的重视程度与血糖管理水平，中国医师协会循证医学专业委员会于 2006 年组织有关专家制定了“冠心病患者合并高血糖诊治中国专家共识”。该共识颁布后引起了我国心血管内科及相关专业临床医生的广泛关注，使其认识到在冠心病患者中积极筛查糖代谢异常应成为心内科医生的重要职责之一。在此后的三年中，以 ACCORD、ADVANCE、VADT、Steno-2、SANDS 以及 UKPDS30 年随访结果为代表的诸多大型随机化对照试验相继结束，使我们对糖代谢异常与心血管疾病之间的关系有了更为深入的认识，并为冠心病患者的血糖管理策略注入了大量新观念。为充分体现最新研究成果并将其应用于临床实践，进一步改善我国冠心病患者中糖代谢异常的防治现状，中国医师协会循证

医学专业委员会会同中国医师协会心血管内科医师分会组织国内相关专家，结合新获取的循证医学证据，对 2006 版“冠心病患者合并高血糖诊治中国专家共识”进行了修订。更新后的专家共识仍以 2006 版共识为基础，分四部分对冠心病患者及其高危人群“糖代谢异常的流行病学特征”、“糖代谢异常对心血管系统的危害”、“干预高血糖对心血管事件的影响”、以及“稳定性冠心病合并高血糖患者血糖检查方法及处理原则”分别进行阐述。鉴于急性冠状动脉综合征患者的血糖管理策略有别于稳定性冠心病患者，拟将另行制定共识文件。本专家共识主要涉及稳定性冠心病患者血糖管理的相关问题。

#### 第一部分 冠心病患者及其高危人群中高血糖的流行病学特征

大量流行病学与临床研究显示，在冠心病患者中以及仅存在心血管病危险因素的人群中，糖代谢异常的发生率显著高于一般人群。欧洲心脏调查（the EuroHeart Survey）共纳入欧洲 25 个国家 110 家医疗中心的 4961 例冠心病患者，其中 2107 例因急性心血管事件入院，2854 例为稳定性冠心病[1]。除 1524 例已确诊糖尿病者外，其余患者均进行空腹血糖（FPG）检测，并对其中 1920 例进行口服葡萄糖耐量试验（OGTT）。结果表明，因急诊事件入院的患者中糖代谢异常的发生率高达 71%，稳定性冠心病患者中也高达 66%，亦即至少“2/3”的冠心病患者存在糖代谢异常。如果仅检测 FPG，将会漏诊“2/3”的高血糖患者。

随后，研究者分别采用 6.1 mmol/L 和 5.6mmol/L 两个界值做为空腹血糖受损(IFG)的诊断切点，对数据进行了再分析。结果显示，若采用 FPG 水平 6.1mmol/L 作为诊断切点，则漏诊 64%的高血糖；如果采用 FPG 水平 5.6mmol/L 作为诊断切点，仍会漏诊 48%的高血糖。这一结果提示，即使调低 IFG 的诊断切点，对糖代谢异常的漏诊率仍很高。因此，为有效提高冠心病患者中高血糖的检出率，应将 OGTT 作为常规检测项目之一。

急性心肌梗死患者中高血糖状况很常见，既往曾认为由应激机制所致。然而在 GAMI 研究 (Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction) 中，分别为急性心肌梗死患者在出院时、出院 3 个月和 12 个月时进行 OGTT，结果显示高血糖人群的比例分别占总人数的 67%、66%和 65%[2]。这一结果显然不能用心肌梗死急性阶段的应激状态解释，提示大约 2/3 的急性心肌梗死患者的确存在糖代谢异常。

GAMI 研究中，高血糖人群的比例一直维持在 2/3[2] NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research) 研究也有相似发现[3]。该研究在 43509 例冠心病及其高危人群中 进行 OGTT 检测，结果显示约“2/3”(62.5%)的受试者合并糖代谢异常(图 3)；在 9125 例合并任一心血管疾病、6641 例合并急性冠状动脉综合征史、2830 例接受过冠状动脉血管重建治疗、496 例合并周围血管疾病史、496 例因周围血管疾病接受血管重建治疗或截肢、1047 例合并脑卒中病史、31047 例仅合并心血管危险因素的患者中，存在糖代谢异常者分别占总人数的 65.8%、65.9%、68.7%、63.4%、63.4%、67.9%、61.6%，均大

致符合“2/3”的规律。

NAVIGATOR 研究中合并心血管疾病患者的糖代谢情况[3]除 NAVIGATOR 研究入选了部分中国受试者外，上述研究均是以欧美国家人口为基础所进行的。为了解我国冠心病患者中糖代谢异常的流行病学特征，2005年由胡大一和潘长玉教授等领导完成了中国心脏调查(the China Heart Survey) [4]。本研究共入选在三级甲等医院住院的患者 3513 例，入选标准为慢性稳定型心绞痛、陈旧性心肌梗死和急性冠状动脉综合征，除外心律失常和心力衰竭患者。对这些患者糖代谢状况的分析提示，在所有入组患者中，约 80%存在不同程度的糖代谢异常：其中糖尿病为 52.9% (1859 例：既往已诊断 1153 例，此次调查新诊断 706 例)，IFG 和/或 IGT 为 20.36% (926 例，除 1 例外均为新诊断)。

除既往已明确高血糖诊断和本次入院 FBG 水平 $\geq 8.0$  mmol/L (两次)的患者外，共有 2263 例患者接受了 OGTT 试验。分析这些患者的数据显示，如果单纯检测 FBG(以 5.6mmol/L 为切点)，将漏诊 80%的糖尿病患者和 70%的 IFG 和/或 IGT 者。

单纯检测 FPG，将漏诊约 80%的糖尿病和 70%的 IFG 和/或 IGT [4]上述研究结果表明，在冠心病患者及其高危人群中，糖代谢异常的流行趋势非常严重，但多数患者未得到明确诊断。与欧美国建人群相比较，中国冠心病患者中高血糖(特别是负荷后高血糖)的发生率更高、

而诊断率更低。单纯检测 FBG，将漏诊多数高血糖个体。调低 FBG 的正常界值（5.6 mmol/L）并不能有效提高糖代谢异常的诊断率。因此，OGTT 应成为冠心病患者甚至仅存在心血管危险因素者的常规检测项目。

## 第二部分 糖代谢异常对心血管系统的危害

### 一、糖尿病是冠心病的等危症

糖尿病是最重要的心血管危险因素之一，糖尿病患者发生致死性/非致死性心血管事件的危险性显著高于一般人群。为比较无心肌梗死病史的 2 型糖尿病患者与伴或不伴 2 型糖尿病的心肌梗死患者发生心血管事件的危险性，Haffner 等以芬兰人群为基础进行了研究（即 East-West 研究）[5]。共入选 1373 例非糖尿病患者以及 1059 例糖尿病患者，对其随访 7 年并比较两组患者致死性与非致死性心肌梗死的发生率。结果显示，在校正性别与年龄之后，先前无心肌梗死病史的糖尿病患者与具有心肌梗死病史的非糖尿病患者冠心病死亡的危险性相同，进一步校正总胆固醇水平、高血压与吸烟三项重要心血管危险因素后，两组患者中致死性/非致死性心血管事件的发生率仍然相同。此后，研究者对 East-West 研究受试者继续进行了长达 18 年的随访，其结果与先前报道的 7 年随访结果高度一致[6]

日渐增多的研究证据显示，糖尿病患者罹患心血管疾病的危险是无糖尿病者的 2~4 倍。无心肌梗死史的糖尿病患者未来 8~10 年发生心肌梗死的危险高达 20%，大约等同于已患心肌梗死患者再发心肌梗死的危险。而具有心肌梗死病史的糖尿病患者未来再发心肌梗死的危险超过 40%。基于上述

研究结论，2001年更新的美国国家胆固醇教育计划成人治疗指南 III

(NCEP-ATP III) 指出糖尿病是冠心病的等危症，应被视为冠心病二级预防的重要人群。

## 二、负荷后高血糖与心血管疾病

FBG 与负荷后血糖是反映血糖水平的两个重要参数。FBG 主要反映  $\beta$  细胞基础胰岛素分泌功能的状况和肝脏胰岛素抵抗的程度，负荷后血糖主要反映餐后  $\beta$  细胞早相胰岛素分泌的功能和外周组织（肌肉与脂肪等）胰岛素抵抗的程度（表 1）。研究显示，与 FBG 相比，负荷后血糖对于心血管事件、心血管死亡和总死亡危险方面具有更好的预测价值。

表 1 FBG 与 OGTT 2 小时血糖

的比较

DECODE 研究旨在比较 FBG 与负荷后血糖对死亡的预测价值[7]。共纳入 10 项以欧洲人群为基础的前瞻性队列研究，包括具有基线 FBG 和 OGTT 2 小时血糖数据的 22514 例受试者，平均随访时间为 8.8 年。分别计算其全因死亡、心血管死亡、心脏性死亡以及脑卒中死亡的风险比。多变量 COX 回归分析显示，在 OGTT 2 小时血糖数值的基础上附加 FBG 数值不能提供更多的预测信息（各种原因导致的死亡均  $P > 0.1$ ），但在 FBG 的基础上辅以 OGTT 2 小时血糖，则可显著提高预测能力（全因死亡率  $P < 0.001$ ，心血管死亡  $P < 0.005$ ）。与 OGTT 2 小时血糖正常者相比，因 OGTT 2 小时血糖升高而诊断糖尿病者全因死亡的

风险比为 1.73 (95%CI 1.45-2.06)，心血管死亡为 1.40 (95%CI 1.02-1.92)，冠心病死亡为 1.56 (95%CI 1.03-2.36)，卒中死亡为 1.29 (95%CI 0.66-2.54)。与 FBG 正常的者相比，根据 FBG 确诊糖尿病者全因死亡、心血管死亡、心脏性死亡、以及脑卒中死亡的风险比依次为 1.21 (95%CI 1.01-1.44)、1.20 (95%CI 0.88-1.64)、1.09 (95%CI 0.71-1.67) 和 1.64 (95%CI 0.88-3.07)。DECODE 研究表明，与 FBG 相比，OGTT 2 小时血糖能够更为可靠的预测全因死亡与心血管性死亡。

随后报道的以亚洲人群为基础的 DECODA 研究再次证实，OGTT 2 小时血糖对心血管死亡具有更高的预测价值。在该研究中，经 OGTT 2 小时血糖校正后，FBG 不能预测心血管死亡 ( $P=0.83$ )；而经 FBG 校正后，OGTT2 小时血糖仍可有效预测心血管死亡 ( $P<0.001$ ) [8]。

GAMI 研究者对 168 例曾患心肌梗死但无糖尿病史的患者于出院前行 OGTT 试验，并随访 34 个月（中位数时间），主要观察指标为由心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或严重心力衰竭所组成的复合终点。结果显示，糖耐量异常的患者中复合终点事件的发生率显著高于糖耐量正常者。糖耐量异常是心肌梗死后患者未来发生不良心血管事件的重要危险因素[9]。

Nakamura 等所报道的研究则发现，负荷后高血糖也是引起冠状动脉支架再狭窄的独立危险因素。共入选 40 例接受冠状动脉支架治疗且 FBG 正常的

患者，根据 OGTT 试验情况将其分为两组，即正常血糖组（24 例，29 处病变）和 IGT 组（16 例，18 处病变），于置入裸金属支架半年后进行冠状动脉造影检查。结果显示，与 OGTT 试验正常者相比，IGT 组患者的最小管腔直径明显缩小，其管腔狭窄程度以及晚期管腔丢失明显增加。本研究提示负荷后高血糖可以增加冠状动脉支架术后再狭窄的危险性[10]。

由上述研究可见，高血糖是重要的心血管系统危险因素，可显著增加心血管疾病的发病率与死亡率。与 FBG 相比，负荷后血糖升高对患者预后的影响更为显著。因此，在临床实践中血糖水平（特别是负荷后血糖）应被视为冠心病患者风险评估的必要指标。

### 第三部分 干预高血糖对心血管事件的影响

如前所述，高血糖是心血管系统最重要的危险因素之一，对患者预后具有显著的不利影响，因此应在冠心病患者及其高危人群中加强对糖代谢异常的筛查与干预。近十余年来先后揭晓的一系列大型临床试验为冠心病患者的血糖管理策略注入了大量新观念，对于进一步改善心血管疾病防治现状具有重要意义。

#### 一、早期的降糖治疗试验



于 1993 年结束的 DCCT（糖尿病控制与并发症试验）研究是第一项评估强化血糖控制对心血管终点事件影响的随机化对照试验[11]。共入选 1441 例 1 型糖尿病患者，被随机分配至强化治疗组和常规治疗组，均用胰岛素治疗。强化治疗组将糖化血红蛋白(HbA1c)控制在 7%左右，常规治疗组控制在 9%左右，平均随访 6.5 年。结果显示，与常规治疗组比较，强化降糖治疗使糖尿病视网膜病变减少 76%，微量白蛋白尿的发生减少 39%，白蛋白尿的发生减少 54%，临床神经病变减少 60%。随后研究者以 DCCT 研究人群为基础进行了延长期随访，即 EDIC（糖尿病干预与并发症的流行病学研究）试验[12]，旨在观察严格控制血糖对大血管事件发生率的影响。结果发现强化治疗组所有心血管事件减少 42%，非致死性心肌梗死、卒中、心脏性死亡减少 57%。DCCT 与 EDIC 研究初步证实，1 型糖尿病患者应用胰岛素治疗使血糖水平接近正常范围可以显著降低微血管事件与大血管事件的危险性。然而，在临床实践中 2 型糖尿病更为多见，由于两种类型糖尿病在发病机制与治疗原则上均存在本质性区别，积极控制血糖能否使 2 型糖尿病患者同样获益仍需要相应的研究证实。

1998 年揭晓的 UKPDS（英国前瞻性糖尿病研究）研究是一项具有里程碑意义的临床试验[13]，旨在探讨强化血糖控制和严格血压控制能否预防 2 型糖尿病心血管并发症，并降低 2 型糖尿病的死亡率和致残率。该研究共入选 4209 例患者，分别接受常规降糖治疗或强化降糖治疗，中位数随访时间为 11.1 年。结果显示，强化降糖治疗组患者 HbA1c 水平较常规治疗组

显著降低（7.0%对 7.9%），各种微血管事件减少 25%，而大血管事件发生率却未见统计学显著性下降。对于这一结果，许多学者认为在 UKPDS 研究中强化治疗组与常规治疗组之间血糖水平差距较小（HbA1c 相差 0.9%），因此强化治疗组大血管事件的降幅未达到统计学显著性。如果更加严格的控制血糖使其接近甚至达到正常范围，其心脏与脑血管获益可能会更为显著。

## 二、强化降糖治疗的新证据

在 2008 年美国糖尿病协会年会上，相继公布了三项具有重要影响的强化降糖治疗试验，即 ACCORD（控制糖尿病患者心血管危险行动）[14]、ADVANCE（糖尿病与血管疾病行动）[15]与 VADT（退伍军人糖尿病试验）[16]。与 UKPDS 研究相比，这三项试验均采用了更低的血糖目标值，然而其结果却未如预期：接受强化降糖治疗的患者不仅未显示出大血管获益，其不良反应事件反而有所增加。

ACCORD 试验旨在评估对 2 型糖尿病患者强化血糖控制（HbA1c <6%）是否比标准血糖控制（HbA1c 7.0-7.9%）更大程度的减少心血管终点事件的发生。共入选 10251 例高危中老年 2 型糖尿病患者，随机分配至强化降糖组与标准降糖组。其主要终点为首次发生严重心血管事件，包括心血管死亡、心肌梗死或非致死性卒中，原计划随访 5 年。平均随访至 4 年时，强化血糖控制组患者 HbA1c 平

均达到 6.4%，标准治疗组平均为 7.5%。然而，强化血糖控制组每年每 1000 例患者比标准治疗组却多发生 3 次死亡事件，因此研究组织者决定提前终止研究。本研究提示对于高危心血管病患者，过于激进的降糖治疗对患者心血管预后不仅无益，反而有害。

ADVANCE 研究共入选 11140 例 2 型糖尿病患者，随机分为标准血糖控制组与强化血糖控制组（HbA1c 目标值 $\leq$ 6.5%），旨在评估强化血糖控制对糖尿病患者血管并发症的影响。其主要终点为主要大血管并发症与主要微血管并发症的复合终点。随访结束时，强化血糖控制组与标准血糖控制组患者的平均 HbA1c 水平分别达到 6.5%与 7.3%，强化血糖控制组微血管事件（主要是肾脏事件）显著降低，但大血管事件并未显著减少。两组间总死亡率相似，心肌梗死发生率亦相似，但强化血糖控制组患者任何原因住院的风险以及严重低血糖的发生率均显著增加。

VADT 研究共入选 1791 例受试者，随机分为强化降糖组（HbA1c 目标值 $<$ 6.0%）与标准治疗组（HbA1c 目标值 8.0-9.0%），平均随访 6.25 年。主要终点为由大血管事件组成的复合终点（包括心肌梗死、卒中或心血管死亡等）。初步的数据显示，两组间各种主要终点事件发生率均无统计学显著性差异。尽管 VADT 研究者充分重视了对低血糖的预防和监测，但研究过程中需要医疗救助的严重低血糖的发生率仍高出预期（强化治疗组 21%，

标准治疗组 10%)。

新近公布的 UKPDS 主体研究结束 10 年后的延长期随访结果，发现早期强化降糖治疗对于糖尿病主要终点事件甚至心肌梗死与全因死亡率具有持续有益的影响，而强化血压控制的获益却随着时间的推移而逐渐减弱。1998 年

UKPDS 主体研究结束后，该研究受试者的继续治疗方案不再受原研究设计的约束，研究者继续对存活的患者进行了 10 年的延长随访。结果显示，原强化降糖组患者任何糖尿病终点降低 9% ( $p=0.04$ )，微血管事件减少了 24% ( $p=0.001$ )，心肌梗死减少 15% ( $p=0.01$ )，全因死亡率降低 13% ( $p=0.007$ )。研究者认为无论主体试验结束后患者继续接受的降糖治疗方案如何，研究期间的降糖治疗的获益可以持续存在并可能具有放大效应。强化降压治疗则不具有“记忆效应”，为维持原有的获益，必须持续进行严格的血压控制。

### 三、负荷后高血糖干预研究

随着人们对负荷后高血糖危害性的认识逐渐加深，国内外学者日渐关注对 IGT 的检测与干预。现有研究更多地集中在降低 2 型糖尿病发病危险方面，如瑞典 Malmö 研究、中国大庆研究、芬兰 DPS 研究、中国多中心研究、美国 DPP 研究和多国 STOP-NIDDM 研究等。迄今关于干预 IGT 降低患者心血管事件危险性的研究尚少。

STOP-NIDDM[18]是一项多中心、双盲、安慰剂对照研究，1429例IGT患者随机接受安慰剂或阿卡波糖（100 mg，tid）治疗3年。研究的主要终点是观察阿卡波糖能否延缓或预防IGT患者发展至2型糖尿病，次要终点是评价阿卡波糖治疗对严重心血管事件和高血压的影响。结果显示，与安慰剂相比，阿卡波糖显著降低任何心血管事件的发生率达49%，其中对心肌梗死的降低最显著，对其他心血管事件也有降低的趋势。阿卡波糖组患者不仅新发高血压的发生率显著下降（相对风险降低34%，绝对风险降低5.3%），而且血压的总体水平也明显低于安慰剂组。阿卡波糖治疗组患者颈动脉内膜中层厚度的增厚明显低于安慰剂组。本研究结果提示，阿卡波糖可能具有一定的心血管保护作用[19]。

DPP研究[20]共纳入3234例IGT个体，随机分为三组，分别接受强化生活方式干预、二甲双胍治疗或安慰剂治疗，其主要目的在于探讨严格改善生活方式或服用降糖药物（二甲双胍）能否延缓或避免2型糖尿病的发生，同时也观察了受试者血压、血脂和心电图改变以及心血管事件的发生情况。由于强化生活方式干预组新发糖尿病的危险性下降显著，本研究于随访3年时提前终止。结果显示，与二甲双胍和安慰剂组相比，强化生活方式干预可以有效纠正受试者的心血管危险因素。虽然本研究中三组间心血管事件的发生率未见显著性差异，但其主要心血管危险因素都有明显改

善，由于本试验提前结束，推测延长干预时间可能会降低心血管事件的发生率。

MeRIA 研究[21]荟萃分析了 7 项双盲、随机、安慰剂对照试验，旨在探讨阿卡波糖治疗对 2 型糖尿病患者心血管事件的影响。所纳入的研究必须包括至少 50 例 2 型糖尿病患者，治疗时间不得短于 1 年。本荟萃分析共包含了 2180 例 2 型糖尿病患者，平均随访时间超过 400 天。分析显示，阿卡波糖显著降低任何心血管事件的发生率达 35%（图 7），其中心肌梗死的减少最显著，其他心血管事件的降低虽未达统计学差异，但呈现减少趋势。另外，与安慰剂相比，阿卡波糖治疗可显著降低 HbA1c、空腹和餐后血糖、甘油三酯和收缩压水平。

#### 四、糖尿病患者其他心血管危险因素的防控研究

2 型糖尿病患者常常并存多种其他心血管危险因素，其对心血管系统的危害可能具有叠加效应。在合理控制血糖的同时，积极干预其他危险因素有助于最大程度降低患者心血管危险水平，进而改善其预后。近年来许多研究表明，为 2 型糖尿病患者积极控制血压水平、应用他汀类调脂药物治疗、加强抗血小板治疗、有效改善生活方式可以显著降低患者心血管终点事件发生率。

UKPDS 研究显示，严格控制血压使糖尿病相关性死亡率降低 32%，使任何与糖尿病相关的终点事件减少 24%，脑卒中减少 44%[22]。IDNT（厄贝沙坦糖尿病肾病试验）[23]与 ABCD（糖尿病患者适宜的血压控制）研究[24]均显示，严格控制血压可以显著降低糖尿病患者心血管终点事件危险性。新近揭晓的丹麦 Steno-2 研究显示[25]，与常规治疗组相比，在积极控制糖尿病患者血糖的同时加强降压、调脂以及抗血小板治疗，可使其全因死亡率下降 20%，心血管性死亡降低 13.0%。SANDS（终止糖尿病动脉粥样硬化病变）研究[26]也证实，将糖尿病患者的血压及低密度脂蛋白胆固醇降至目标水平以下，可以逆转其动脉粥样硬化病变的进程，使患者更多获益。

## 五、现有循证医学研究结果的启示

现有研究证据提示，糖尿病是一种慢性疾病，高血糖对于心血管系统的危害是一个非常缓慢、进行性累积的过程。由于早在 IGT 阶段高血糖对于大血管的危害即已启动，随着糖尿病的形成及其病程的逐渐延长，这种损害将逐渐加重并可能进入难以逆转的阶段。这一病理生理学机制提示，预防糖尿病心血管并发症的关键在于早期发现、早期干预。干预的时机越早，越能及时阻断动脉粥样硬化性大血管病变的发生发展。

已经确诊糖尿病者，可能多数患者已经发生临床型或亚临床型心血管靶器官损害，此时通过严格控制血糖以降低心血管危险性的难度将显著增加，短期的降糖治疗更难以降低患者心血管危险性。这可能是 UKPDS 主体研究以及 ACCORD、ADVANCE 与 VADT 研究中受试者未出现明显大血管获益的重要机制之一。更为重要的是，对于已经发生冠心病的 2 型糖尿病患者，过于激进的降糖治疗策略可能对心血管系统具有潜在的危害，进而抵消或掩盖其心血管获益。如前所述，ACCORD 研究显示强化降糖组患者死亡率显著高于标准治疗组。尽管其确切原因尚未最后确定，但鉴于该研究所入选者均为高危心血管病患者，降糖治疗所诱发的低血糖显然是最值得关注的因素之一。越来越多的证据显示，对于缺血性心脏病患者，每一次严重低血糖事件均可能为患者带来致命性的影响。倘若最终确定低血糖是导致 ACCORD 试验受试者死亡率增加的原因（或其原因之一），那么在将来的旨在评估降糖治疗与心血管获益的研究设计中则应重新调整思路，针对冠心病及其高危患者选用更少导致低血糖的降糖治疗方案。

在此背景下， $\alpha$ -糖苷酶抑制剂日益受到关注。由于此类药物很少被吸收入血液循环，且单独应用不会引起低血糖事件，因此可以最大程度的避免降糖治疗相关性心血管危害。刚刚启动的以我国人群为基础的 ACE (Acarbose Cardiovascular

Evaluation, 阿卡波糖心血管评估) 研究将为我们提供有价值的信息。该研究旨在评估阿卡波糖治疗对于合并糖尿病前期的冠心病患者心血管终



点事件的影响。计划纳入 7500 例年龄 $\geq 50$  岁且已明确诊断冠心病的糖尿病前期患者，将其随机分为两组并分别接受阿卡波糖或安慰剂治疗。其主要终点为首次发生心血管死亡、心脏停搏复苏、非致死性心肌梗死、致死性或非致死性脑卒中的复合终点。整体研究预期于 2013 年结束。本研究结果对于探讨冠心病患者新的血糖管理模式、进一步完善心血管疾病的血糖管理策略将具有重要价值。更为重要的是，这一研究将以我国大陆与香港居民为主要研究对象，因此对于我国的心血管疾病防治将具有更为独特的意义。

#### 第四部分 稳定性冠心病合并高血糖患者血糖检查方法及处理原则

与无明显并发症的患者相比，伴有冠心病的糖代谢异常患者的降糖治疗具有许多特殊性。只有遵循循证医学证据，采取积极筛查、早期干预、平稳降糖、综合防控的血糖管理策略，方能最大程度的降低患者心血管事件危险性并改善其预后。

##### 一、大力提倡在冠心病及其高危人群中常规筛查糖代谢异常

在临床工作中，应将血糖检测做为冠心病及其高危人群的常规检查项目之一。考虑到临床实际工作中的可操作性，对于在心内科住院的稳定性患者可采用简化的口服糖耐量试验（仅检测 FBG 与负荷后 2 小时血糖）进行筛查，门诊患者可应用快速血糖检测仪进行筛查。确诊糖尿病的患者应进一步检测 HbA1C，为确定治疗方案以及疗效监测提供依据，并视具体情况转

由糖尿病专家诊治。

根据患者血糖增高的特征，可将其分为糖代谢正常、FBG、I G T、糖尿病四种情况。其定义及分类如下：

糖代谢正常：FBG<6.1mmol/l，且 OGTT2h 血糖<7.8mmol/l；

I G T：FBG<6.1mmol/l，OGTT2h 血糖 $\geq 7.8 \sim < 11.1$ mmol/l；

I F G：FBG $\geq 6.1 \sim < 7.0$ mmol/l，且 OGTT2h 血糖<7.8mmol/l；

糖尿病：1. 糖尿病症状+任意时间血浆葡萄糖水平 $\geq 11.1$ mmol/l，或  
2. 空腹血浆葡萄糖水平 $\geq 7.0$ mmol/l，或 3.  
OGTT2h 血糖 $\geq 11.1$ mmol/l（确诊无症状患者，需要不同时间 2 次检验结果异常）。

二、早期干预与平稳降糖应成为稳定性冠心病患者血糖管理的核心策略

如前所述，早期干预冠心病患者的糖代谢异常是改善患者预后的关键措施。对于存在 I F G 和/或 I G T 的冠心病患者，应采取以改善生活方式（合理饮食、增加运动、控制体重等）为基础的干预措施，并视患者具体情况酌情应用 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂或双胍类药物进行降糖治疗。

糖尿病患者的降糖治疗目标值是目前争论的热点问题之一。对于一般糖尿病患者，多数学术机构推荐将 HbA1c 控制在 6.5-7.0% 以下。然而如前所述，低血糖事件对心血管病高危患者预后可产生显著的不利影响，因此对于此类患者应采取较宽松的降糖治疗策略，并根据其整体危险水平确定个体化

的血糖目标值。追求过低的血糖水平可能会显著增加低血糖事件的发生率而对患者预后产生不良影响。对于高龄、糖尿病病史较长、心血管整体危险水平较高、具有严重低血糖事件史、预期寿命较短以及并存多种疾病的患者，建议血糖目标值为 FBG<140mg/dl (7.8mmol/L)，负荷后 2 小时血糖 <200mg/dl (11.1mmol/L)。对于此类患者，应慎重对待低于 7.0%的 HbA1C 目标值。

### 三、多重危险因素综合干预是改善患者预后的有效手段

对于伴有糖代谢异常的稳定冠心病患者不应仅仅关注其血糖水平，应在积极稳妥的控制血糖的同时，认真筛查患者可能存在的其他危险因素并予以积极有效的干预。

1. 严格控制血压水平：大量研究表明，严格控制糖尿病患者的血压（目标值<130/80 mmHg）可以有效减少心血管事件的发生。对 2 型糖尿病患者而言，降压治疗与降糖治疗同样重要，甚至有研究显示对糖尿病患者积极有效的降压治疗所带来的大血管获益比严格的血糖控制更为显著。由于血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂对糖代谢可能具有有益的作用，可首先考虑用于糖尿病患者的降压治疗。对于一般高血压患者，单种降压药物只能使不足 1/3 的高血压患者血压达标（140/90mmHg 以下），故多数患者均需要联合应用降压药物。对于伴发糖尿病的冠心病患者，因其降压目标值更低（130/80 mmHg 以下），因此更多患者需要联合用药方能使血压达标。除血管紧张素

转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂可以优先选用外，也可考虑单独或联合应用钙通道阻滞剂、噻嗪类利尿剂和 $\alpha$ -受体阻滞剂，但由于后两类药物对糖代谢具有潜在的不良影响，应避免大剂量联合应用。

## 2.

**积极控制血脂达标：**血脂异常是糖尿病和冠心病患者最常伴随的代谢紊乱，并可显著增加心血管终点事件危险性。调脂治疗应当根据糖尿病患者异常血脂谱合理选用血脂异常治疗药物。对于 LDL-C $>2.6\text{mmol/L}$  冠心病糖尿病患者，积极使用他汀类药物降低胆固醇水平，LDL-C 水平控制于 70-80mg/dl，有助于减少心血管事件并改善患者预后；对于 LDL-C $<2.6\text{mmol/L}$  的冠心病伴糖尿病患者，如果存在 TG $>2.3\text{mmol/L}$  或 HDL-C $<0.91\text{mmol/L}$ ，宜选用贝特或烟酸类药物；对于使用了他汀的冠心病糖尿病患者，如果 LDL-C 已达标、TG $>2.3\text{mmol/L}$  或 HDL-C $<0.91\text{mmol/L}$ ，可以考虑联合应用贝特类或烟酸类药物。

## 3.

**合理应用阿司匹林：**许多随机化对照试验证实，长期服用小剂量阿司匹林（每日 75-150mg）可以有效降低糖尿病患者心脑血管事件发生率，加之其低廉的价格和良好的安全性，应在临床上大力推广应用。

## 4.

**积极改善生活方式：**积极改善生活方式可以有效降低伴有糖代谢异常的冠

心病患者心血管事件的危险性，被视为心血管疾病一级与二级预防的基石。其主要内容包括合理的饮食结构与热量摄入、增加体力运动、控制体重、戒烟等。对于轻度的糖代谢异常（特别是 I F G 与 I G T），有效改善生活方式可以延缓甚至避免糖尿病的发生。对于已经发生糖尿病者，改善生活方式可以增进药物治疗效果并减少用药剂量。然而在临床实践中，这些措施远未受到充分重视，故今后应努力提高医生与患者对改善生活方式重要性的认识。

## 结 语

糖尿病或糖尿病前期在冠心病患者中广泛存在，并可显著影响其预后。与 FBG 相比，负荷后血糖能够更为可靠的预测全因死亡与心血管性死亡。在临床实践中，需加强在冠心病患者或仅存在冠心病危险因素的人群中筛查糖代谢异常，FBG 与 OGTT 试验应作为冠心病患者的常规检测项目。伴有冠心病的糖尿病患者的降糖治疗措施与目标有别于单纯糖尿病患者，积极筛查、早期干预、平稳降糖、综合防控多重危险因素是其核心策略。加强冠心病患者及其高危人群的血糖管理是心血管科医生与内分泌科医生的共同使命。

## 参考文献

1. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-1890
2. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, et al. Abnormal glucose tolerance—a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med* 2004;256:288-297
3. Presentation of Novartis Satellite symposium during ESC 2004, Munich, Germany and Poster on the 1st international prediabetes and metabolic

syndrome congress

in Berlin, April 2005

4. Hu DY, Pan CY, Yu JM, for the China Heart Survey Group. The relationship

between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the

China Heart Survey. *Eur Heart J* 2006;27:2573 - 2579

5. Haffner SM, Lehto S, Rönkä T, et al. Mortality from coronary heart disease

in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without

prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234

6. Juutilainen A, Lehto S, Rönkä T, et al. Type 2 diabetes as a "coronary

heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in

Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901-2907

7. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group.

Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour

diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397 - 405

8. The DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385 - 394
9. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990-1997
10. Nakamura N, Ueno Y, Tsuchiyama Y, et al. Isolated post-challenge hyperglycemia in patients with normal fasting glucose concentration exaggerates neointimal hyperplasia after coronary stent implantation. *Circ J* 2003;67:61 - 67
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986
12. de Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, et al., on behalf of the



Diabetes Control  
and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes  
Interventions and  
Complications (EDIC) Study Research Group. Insulin Therapy,  
Hyperglycemia, and  
Hypertension in Type 1 Diabetes Mellitus. Arch Intern Med  
2008;168:1867-1873

13. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose  
control with  
sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and  
risk of  
complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet  
1998;  
352:837-853

14. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study  
Group. Effects  
of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med  
2008;358:2545-59

15. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose  
Control and  
Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med

2008;

358:2560-2572

16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators.

Glucose control

and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl*

*J Med*

2009;360:129-139

17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of

intensive glucose

control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589

18. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and

risk of

cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired

glucose

tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.

19. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, et al. Acarbose slows

progression of

intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with

impaired glucose

tolerance. *Stroke* 2004;35:1073-1078.

20. DPP research group. Impact of intensive lifestyle and metformin

therapy on

cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes*

*Care* 2005;28:888-894

21. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for

myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven

long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-16

22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients

with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865

23. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al; Irbesartan Diabetic Nephropathy

Trial. Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan

Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt

nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542-549

24. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control

on diabetic microvascular complications in patients with

hypertension and type 2

diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B54-B64

25. G&aelig;de P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a Multifactorial

Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591

26. Howard BV, Roman MJ, Devereaux RB, et al. Effect of Lower Targets for Blood

Pressure and LDL Cholesterol on Atherosclerosis in Diabetes: The SANDS

Randomized Trial. *JAMA* 2008;299:1678-1689