

糖代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病 临床诊断和治疗指南

中华医学会心血管病学分会流行病学组 中国医师协会心血管内科医师分会
中国老年学学会心脑血管病专业委员会

由于生活方式的改变和人口老龄化,我国糖代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者人数均明显增加。糖尿病是一种代谢性疾病,但主要损害表现为血管病变。流行病学研究显示,糖尿病是心血管疾病(CVD)主要的独立危险因素之一。无论是已经发生 CVD 的患者还是其高危人群,糖代谢异常均可显著增加心血管事件的风险。另一方面,同非糖尿病患者相比,糖尿病患者发生有明显临床症状的 CVD 后,其预后更差。ASCVD 风险早在糖尿病前期已增加,此时进行干预可减少糖尿病和心血管事件,并减少医疗费用。因此,应在糖代谢异常患者中尽早进行 ASCVD 风险的评估、筛查并干预;反之,ASCVD 患者合并糖代谢异常的危险极高,早期发现糖代谢异常也十分重要。

本指南专家组先后在 2006、2009 和 2012 年制定了《冠心病患者合并高血糖诊治中国专家共识》、《稳定性冠心病患者血糖管理的中国专家共识》及《心血管疾病患者血糖代谢异常的筛查中国专家共识》^[1-2]。这些共识的颁布与推广提高了广大临床医生对在冠心病患者中早期筛查与干预糖代谢异常的重视程度。但临床实践面临的问题仍然严峻,如 ASCVD 患者糖代谢异常的评估仍然不足,以及如何评估糖代谢异常患者,尤其是无症状时其 ASCVD 状况。

本指南参考 2013 年欧洲糖尿病、糖尿病前期和心血管病的诊断和治疗指南^[3],结合中国 ASCVD 和糖尿病的特点,由多学科专家联合制定,旨在加强心内科患者糖代谢异常的筛查和治疗,以及糖尿病患者 ASCVD 的筛查和治疗,为临床医生提供糖代谢异常与 ASCVD 协同防治的建议。

本指南对诊断和治疗的推荐以国际通用方式表示:Ⅰ类推荐指已证实和(或)一致公认某治疗措施或操作有益、有效,应该采用;Ⅱ类推荐指某治疗措施或操作的有效性尚有争论,其中Ⅱa 类推荐指有关证据和(或)观点倾向于有效,应用该治疗措施或操作是适当的,Ⅱb 类推荐指有关证据和(或)观点尚不能充分证明有效,需进一步研究;Ⅲ类推荐指已证实和(或)一致公认某治疗措施或操作无用和(或)无效,并对某些病例可能有害,不推荐使用。证据水平 A 级指资料来源于多项随机临床试验或荟萃分析;B 级指资料来源于单项随机临床试验或多项大规模非随机对照研究;C 级指资料来源于专家共识和(或)小型临床试验、回顾性研究或注册登记。

现状与问题

2007 至 2008 年,全国 14 个省市糖尿病的流行病学调查显示我国 20 岁以上的成年人糖尿病患病率为 9.7%,糖尿病前期患病率为 15.5%,其中 2/3 为糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)^[4]。2010 年中国疾病预防控制中心(CDC)检测点调查显示,18 岁及以上成人糖尿病估测患病率为 11.6%,糖尿病前期患病率高达 50.1%^[5]。尽管两次调查方法和诊断标准不同,前者为口服葡萄糖耐量(OGTT)试验,后者应用快速测定糖化血红蛋白(HbA1c)在内的多项血糖指标,但这些数据一致提示,中国糖代谢异常的患病率在持续增加。

一、ASCVD 患者合并糖代谢异常的流行现状

中国心脏调查^[6]结果显示,冠心病住院患者中糖尿病患病率为 52.9%,糖调节受损患病率为 24.0%,糖代谢异常总患病率为 76.9%。通过空腹血糖(FPG)和负荷后 2 h 血糖(2 hPG)检测中国门诊高血压患者的糖尿病患病率为 24.3%,其中有 34.7%为新诊断病例^[7]。高血压患者行 OGTT 筛

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.06.008

通信作者:胡大一,Email:dayi.hu@medmail.com.cn;潘长玉,
Email:panchy301@126.com

查,发现 53.4% 的患者为糖尿病前期,13.6% 的患者合并糖尿病,且糖代谢异常患者 ASCVD 风险高于血糖正常者^[8]。

急性卒中住院患者糖代谢异常患病率为 68.7%,其中糖尿病为 42.3%,新诊断糖尿病占 22.9%,糖耐量异常占 33.1%^[9]。且在不同类型卒中中均一致,高龄患者比例更高^[10]。糖代谢异常不仅在各种亚型脑血管病患病率高,而且糖代谢异常显著增加了卒中复发、死亡的风险。

二、糖代谢异常患者合并 ASCVD 的现状

糖代谢异常是心血管病的危险因素。Framingham 研究的事后分析结果显示,FPG 与女性冠心病风险增加相关,但未增加男性 ASCVD 的短期风险^[11]。另外,HbA1c 可预测男性冠心病风险^[12]。

DECODE 研究^[13-15]发现,糖尿病和 IGT 患者死亡率增高,但空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)者则没有增加。对比 3 项血糖参数(FPG、2 hPG 和 HbA1c)与死亡率和 ASCVD 风险的研究显示,2 hPG 的相关性最强。而调整 2 hPG 后,FPG 和 HbA1c 与死亡无相关性。中国卒中调查显示糖代谢异常的卒中患者 1 年后严重致残和死亡率较糖代谢正常患者更高(分别为 2.1% 和 6.8%)。另外,HbA1c 水平对卒中后的死亡及复发有重要预测价值^[16]。

糖代谢异常患者常常合并 ASCVD 危险因素。CCMR-3B 研究^[17]结果显示我国 2 型糖尿病患者同时合并血压、血脂升高者占 29.8%,而这些患者的血糖、血脂和血压均达标者仅占 5.6%。T2DM 患者合并冠心病占 14.6%,合并脑血管疾病占 10.1%。糖尿病患者并发高血压的危险也较高,高血压的累积患病率为 38.4%,且随年龄增加而升高^[18]。

心血管危险因素及糖代谢异常的评估

一、ASCVD 患者糖代谢异常的评估

2 型糖尿病是可预防或延缓的,因此早期检出糖代谢异常非常重要。建议不同人群采取不同筛查策略(表 1)。一般人群可使用糖尿病风险评分系统评估糖尿病的风险,如在欧洲最常用的芬兰糖尿病风险评分^[19-20]。基于中国人群资料的评分有青岛糖尿病积分^[21]和中国人群糖尿病风险评分^[22],可优先对 HbA1c 和(或)FPG 值较高的个体进行评估。

在 ASCVD 的高危人群(如肥胖、高血压或有糖尿病家族史)和患者,不需进行糖尿病风险评分,建

议依据以下流程(图 1)直接进行血糖异常的筛查,结合 OGTT、FPG 和(或)HbA1c 检出糖代谢异常。如果 HbA1c 和(或)FPG 正常,须行 OGTT,因很多患者仅表现为 2 hPG 升高。研究发现对门诊高血压患者行 OGTT 可提高 35.8% 糖代谢异常诊断率^[8]。

表 1 糖代谢异常的筛查和诊断

推 荐	推荐类别	证据水平
根据 HbA1c 与 FPG 联合筛查,如仍有疑问可行 OGTT	I	B
使用 FPG 和 OGTT 诊断糖代谢异常	I	B
对可能合并 2 型糖尿病的 ASCVD 患者进行筛查时,建议 HbA1c 和 FPG,如 HbA1c 和 FPG 不能确定则查 OGTT	I	A
重视伴有糖代谢异常的女性给予预防措施	II a	C
通过适当的生活方式干预预防糖尿病发生	I	A

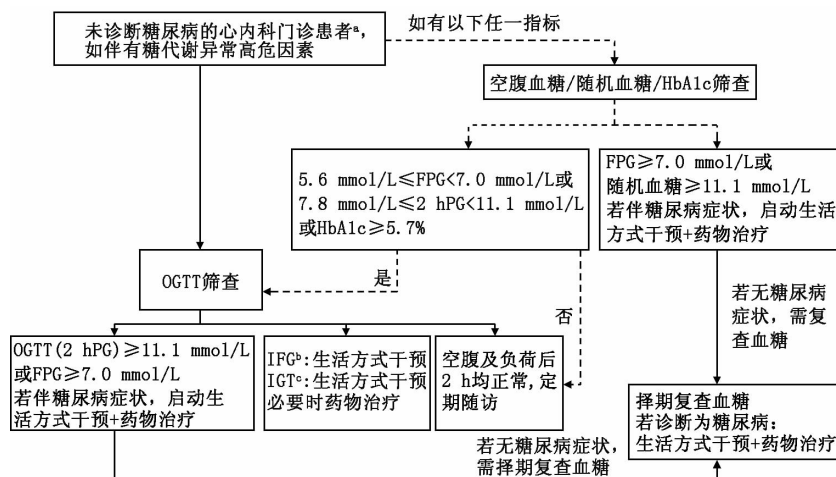
注:HbA1c:糖化血红蛋白,FPG:空腹血糖,OGTT:口服糖耐量试验,ASCVD:动脉粥样硬化性心血管疾病

本指南建议采用 WHO(1999 年)糖尿病诊断标准、糖代谢状态分类标准和糖尿病的分型体系^[23]。国外指南建议使用 HbA1c 作为诊断依据,但目前我国 HbA1c 检测方法的标准化程度不够,尚不能符合目前糖尿病诊断标准的要求。需要注意的是,糖尿病的诊断标准是依据视网膜病变的发生发展,但大血管并发症如冠状动脉、脑血管和外周动脉病变往往更早出现。因此,按目前血糖标准诊断为糖尿病的患者时,60% 以上已存在 ASCVD。

二、糖代谢异常患者 ASCVD 的评估

所有糖尿病患者均为 ASCVD 的高危人群,如伴至少 1 项其他心血管危险因素或靶器官损害归为极高危。临床危险因素包括:高血压、年龄(男性 ≥ 50 岁,女性 ≥ 60 岁)、高脂血症、超重或肥胖、早发心血管病家族史。靶器官损害的筛查包括:微量白蛋白尿、颈动脉内中膜增厚或斑块形成、脉搏波传导速度、臂-踝指数、血浆 B 型利钠肽和冠状动脉钙化积分。一般人群的 ASCVD 危险评分方法不能准确预测糖尿病患者的血管风险,不宜应用。糖代谢异常患者有条件需根据患者的症状、意愿、经济情况等综合评估以决策检查如下项目,但是否能够改变糖尿病患者的预后证据不多(表 2)。

1. 卒中风险评估:糖尿病是卒中的独立危险因素,尤其是缺血性脑血管病,而自发性脑出血与糖尿病的关系目前存在争议^[24]。目前还没有普遍适用、简单且被广泛认可的针对中国人群卒中风险评价工具。与冠心病的评估筛查原则一样,重点为神经系



图中实线示内科患者如无特殊情况,均建议直接行口服糖耐量试验(OGTT)筛查,虚线示如因条件所限,也可选择虚线流程初筛后再行 OGTT;^a 除外严重心力衰竭、心肌梗死等急症期,^b IFG:空腹血糖受损,6.1 mmol/L ≤ FPG < 7.0 mmol/L 且 2 hPG < 7.8 mmol/L,^c IGT:糖耐量受损,FPG < 7.0 mmol/L 且 7.8 mmol/L ≤ 2 hPG < 11.1 mmol/L

图1 内科患者血糖代谢异常的筛查流程

表2 糖尿病患者心血管风险的评估

推荐	推荐类别	证据水平
根据有无其他危险因素和靶器官损害将糖尿病患者分为极高危或高危	II a	C
不建议使用针对一般人群的风险评分来评估糖尿病患者的 ASCVD 风险	III	C
对所有糖尿病患者检测尿白蛋白,有助于危险分层	I	B
一般不推荐糖尿病患者进行无症状性心肌梗死的筛查	II b	C

统症状、体征及恰当的辅助检查来综合评估,包括同型半胱氨酸、颈动脉及经颅多普勒超声、头颅 CT、磁共振及血管成像,部分患者需要进行心血管相关检查,以筛查高危心源性栓塞患者^[24]。

糖尿病患者是颈动脉病变的高危人群,而颈动脉病变是卒中发生的独立危险因素,应重视颈动脉听诊作为颈动脉狭窄的初筛手段。针对病程较长、高龄以及血糖控制不满意的糖尿病患者,应给予积极筛查。借助颅内血管超声、头部 CT 或磁共振及血管成像手段早期发现糖尿病患者无症状性颈动脉病变或无症状性脑梗死。但早期积极筛查是否有助于预防卒中或改善卒中预后目前尚无定论。应根据症状及血管病变的严重程度,在安全耐受前提下,可进行注射对比剂的强化血管检查或目标血管高分辨磁共振检查,甚至全脑血管造影。这些有创或费用高昂的检查手段,不应作为糖尿病患者卒中风险评价的常规筛查手段,应个体化选择。

2. 冠心病风险评估:对所有糖代谢异常的患者应注意询问有无冠心病的症状,有症状者及时进行相关检查及治疗。

糖尿病患者发生冠心病常无症状,对哪些患者进行筛查以及筛查是否能够改善预后尚无定论。无症状心肌缺血的筛查手段包括心电图运动负荷、试验、动态心肌显像或负荷超声心动图等,应根据患者的具体情况选用,单独动态心电图不能诊断无症状心肌缺血。上述检查提示无症状心肌缺血者,可酌情进行冠状动脉 CT 血管造影(CTA)并计算钙化积分,有利于预测预后和进一步选择治疗手段。FACTOR-64 研究对病程至少 3 ~ 5 年的无症状糖

尿病患者随机进行 CTA 筛查,与常规诊治比较,未能够减少死亡、非致死性心肌梗死和不稳定心绞痛住院^[25]。因此,有下述情况患者可考虑无症状心肌缺血的筛查:糖尿病病程长(如 10 年以上)或合并其他动脉粥样硬化性疾病(卒中、周围动脉粥样硬化等)。

3. 外周血管疾病(PAD)风险评估:PAD 又称为外周动脉闭塞性病变,是指外周血管的动脉粥样硬化而导致的动脉狭窄、闭塞、肢体远端组织缺血坏死。糖尿病患者是 PAD 的高危人群,其 PAD 发生率为 8.0% ~ 38.0%,远高于普通人群(3%)^[26]。糖尿病合并 PAD 是导致患者足部溃疡和下肢截肢的主要原因,同时 PAD 作为全身动脉硬化的标志,常与其他大血管并发症共存,PAD 并发心脑血管疾病的危险是普通人群的 3 ~ 4 倍^[27]。糖尿病合并 PAD 具有发病率高、发病年龄轻、无性别差异、进展速度快、多个节段发生病变以及病变发生在更远端等特点^[28],且致残率和病死率高。其临床表现各异^[29],大多数没有明显症状而不会主动就诊;对于无症状患者,临床医师往往没有意识到其可能罹患 PAD,而造成其诊断率、治疗率和知晓率均低^[30-31]。建议对于 50 岁以上的糖尿病患者,常规进行 PAD 筛查。伴有 PAD 危险因素(如高龄、男性、合并心脑血管疾病、血脂异常、高血压、吸烟或糖尿病病程 5 年以上)的糖尿病患者更应该每年至少筛查 1 次,旨在溃疡出现之前就能明确诊断。而对于有足溃疡、坏疽的糖尿病患者,不论其年龄,应进行全面的

动脉病变检查及评估^[32]。

糖代谢异常患者心血管危险因素的管理

糖尿病患者应采用综合管理策略,在控制血糖的同时应有效降压和降脂治疗,以最有效减少 ASCVD 风险。

一、血压的控制(表 3)

高血压与糖代谢异常常合并存在,并导致 ASCVD 风险增高 4 倍。肥胖、老年和肾病可增加高血压的患病率,而 T2DM 可使男性 ASCVD 风险增高 1 倍,使女性 ASCVD 增高 2 倍。

(一)降压目标

T2DM 患者随机对照试验显示,将血压降低至 140/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以下,对心血管预后积极的作用^[33-36]。在以白种人为主的 ACCORD 研究中,与标准治疗组(收缩压 134 mmHg)相比,强化治疗组(收缩压 119 mmHg)复合终点(非致死性心肌梗死、非致死性卒中或 CVD 死亡)虽未明显下降,但致死和非致死性卒中事件降低 41%^[35]。严重不良反应(低血压和肾功能减退)发生率从 1.3% 增加到 3.3%,与强化治疗组应用更多的降压药物相关。因此,该研究不支持将收缩压降至 120 mmHg 以下。荟萃分析提示与标准治疗比较(收缩压 ≤ 140 mmHg),强化血压控制(收缩压 ≤ 135 mmHg)可使全因死亡率降低 10%,卒中风险降低 17%,但严重不良事件增高 20%^[37]。收缩压 ≤ 130 mmHg 与卒中降低相关,但未降低其他心血管事件终点。ADVANCE ON 研究提示糖尿病患者治疗组(血压 136/74 mmHg)死亡率和心血管病死亡率均明显低于对照组(血压 140/75 mmHg)^[38]。

针对我国卒中高发特点,权衡改善远期预后和可耐受性,建议合并症较少或年轻糖尿病患者的血压目标为 <130/80 mmHg。对合并有明显蛋白尿肾病的高血压患者,也应考虑较低血压目标值(收缩压 <130 mmHg)。对 65 岁以上或合并疾病多的患者,可以考虑较高的血压控制目标值(<140/90 mmHg)。如上述患者应用降压药物治疗后血压在 130/80 mmHg 以下且耐受良好,也不需改变治疗方案并使血压目标回调。强化血压管理的风险-获益更应基于个体化的考虑。

(二)降压治疗

包括限盐和减重在内的生活方式治疗是所有高血压患者的治疗基础。糖尿病患者降压治疗的原则仍然是血压下降优先于药物选择,血压降低是糖尿

病合并高血压患者获益的根本。与钙通道阻滞剂(CCB)和肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)抑制剂相比,噻嗪类利尿剂和 β 受体阻滞剂与 T2DM 发病风险增高有关^[39],但后者对确诊的 T2DM 是否会导致重要的代谢相关不良事件尚未明确。无强适应证的情况下,糖尿病患者的降压治疗不首选 β 受体阻滞剂。

RAAS 抑制剂,即血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)对于心血管高危的糖尿病患者获益更多。RAAS 抑制剂可预防 T2DM 微量白蛋白尿的发生,ACEI 强化血压控制可延缓 T1DM 的肾病进展并降低终末期肾功能衰竭和减少心血管病事件;ARB 可延缓从微量白蛋白尿进展到蛋白尿,并改善肾病预后,但不能降低心血管死亡;糖尿病患者可选择所有一线降压药物,伴蛋白尿的患者强烈建议给予 RAAS 抑制剂,大多数患者需要联合两类以上不同机制药物治疗。但不建议联合应用 RAAS 抑制剂。

此外,因糖尿病患者常常存在夜间血压升高,经 24 h 动态血压监测评估后可考虑在睡前服降压药以控制血压。建议在患者能耐受的情况下尽早血压达标,并坚持长期达标。治疗 2~4 周后评估血压如未达标,应及时调整用药方案。

表 3 糖尿病患者血压控制的建议

推荐	推荐类别	证据水平
糖尿病合并高血压患者控制血压以降低心血管事件风险	I	A
对糖尿病合并高血压患者实施个体化治疗,合并症少或年轻患者血压目标 <130/80 mmHg,老年、合并多种临床疾病患者血压目标 <140/90 mmHg。	I	C
使用联合降压方案以达到血压控制的目的	I	A
选用 RAAS 抑制剂(ACEI 或 ARB)治疗糖尿病患者的血压,尤其是存在蛋白尿或微量白蛋白尿时	I	A
糖尿病患者避免联合使用 RAAS 抑制剂	III	B

注:1 mmHg = 0.133 kPa; RAAS:肾素血管紧张素醛固酮系统,ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂,ARB:血管紧张素 II 受体拮抗剂

二、血脂的管理(表 4)

T1DM 患者的甘油三酯(TG)水平正常,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)正常或略升高。T2DM 患者常合并多项血脂异常,主要为空腹和餐后 TG 中度升高和 HDL-C 降低,以及富含 TG 的脂蛋白升高,包括乳糜微粒和极低密度脂蛋白(VLDL)残粒和小而密的低密度脂蛋白颗粒。肝脏中脂质进出不平衡

引起肝脏脂肪累积(非酒精性脂肪肝病),导致大 VLDL 颗粒和 TG 水平增加。

(一)血脂异常与大血管病变

TG 升高和低 HDL-C 可导致 ASCVD 风险增加,但经 HDL-C 校正后,TG 与 ASCVD 的相关性降低,低 HDL-C 是预测 ASCVD 的独立危险因素。FIELD 研究和 ACCORD 研究结果表明:血脂异常($\text{LDL-C} \geq 2.6 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{TG} \geq 2.3 \text{ mmol/L}$ 和 $\text{HDL-C} \leq 0.88 \text{ mmol/L}$)患者 CVD 事件发生率显著增高^[40-41]。ERFC 研究^[42]提示 HDL-C 每升高 0.38 mmol/L ,冠心病风险降低 22%。

(二)血脂异常与微血管病变

FIELD 研究中,非诺贝特可减少 T2DM 患者的蛋白尿并延缓估算的肾小球滤过率(eGFR)进展^[43]。FIELD 研究中非诺贝特组患者需激光治疗的视网膜病变下降,但与血脂水平无关。ACCORD 研究中他汀和非诺贝特联合治疗可减少视网膜病变的进展, $\text{TG} > 2.3 \text{ mmol/L}$ 的患者使用非诺贝特可减少视网膜病变和周围神经病变,但降脂治疗并不直接减少视网膜病变。

(三)血脂异常的治疗

1. T2DM 患者的一级预防:CARDS 中纳入 2 838 例糖尿病患者,因阿托伐他汀组主要终点(首次急性冠心病事件)降低 37% 而提前终止^[44],HPS 研究中辛伐他汀(40 mg/d)降低了 33% 主要终点事件^[45],ASCOT 研究糖尿病亚组中,阿托伐他汀降低 23% 主要心血管事件^[46]。ASPEN 研究^[47]随访 4 年发现,阿托伐他汀虽然降低了糖尿病患者血脂水平,但主要心血管事件下降不优于安慰剂组。

2. T2DM 患者的二级预防:他汀类药物在糖尿病二级预防人群的获益数据主要来自随机对照试验的糖尿病亚组。14 项随机对照试验(共纳入 18 686 例糖尿病患者)的荟萃分析提示,LDL-C 每降低 1 mmol/L ,主要血管事件降低 21%,全因死亡率降低 9%,糖尿病患者与非糖尿病患者获益相似^[48]。强化剂量他汀可降低冠心病复合终点 10%,但不能降低死亡率^[49]。

强化降低 LDL-C 可延缓糖尿病患者的粥样硬化斑块进展,他汀基础上加用依折麦布可进一步降低 LDL-C。IMPROVE IT 研究结果提示^[50],依折麦布联合辛伐他汀可进一步降低急性冠状动脉综合征(ACS)患者的 LDL-C 水平,主要终点事件下降 6%,糖尿病亚组患者更优。SHARP 研究结果显示与安慰剂相比,辛伐他汀联合依折麦布治疗的慢性肾脏

病患者,主要动脉粥样硬化事件降低了 17%^[51],且糖尿病患者与非糖尿病患者相似,但因糖尿病患者本身风险更高,其绝对获益更大。

3. T1DM:CTT 研究分析了 1 466 例多数伴有 CVD 史的 T1DM 患者,结果显示 CVD 事件风险降低与 T2DM 患者相似^[48]。尽管没有年轻 T1DM 患者的数据,但对有 CVD 高风险患者应考虑他汀治疗。

(四)他汀类药物的安全性

临床研究证明他汀类药物具有良好的耐受性和安全性,肌病和横纹肌溶解症主要与剂量有关。HPS2-THRIVE 研究^[52]的事后分析结果显示,在同等剂量他汀治疗下中国受试患者严重不良反应如肌病或肌溶解、糖代谢紊乱加剧或肝酶升高的发生率较欧洲受试患者更高,说明中国人群对他汀及联合应用烟酸的耐受性低于欧洲人群。

联合调脂治疗可增加不良反应风险。吉非罗齐和他汀存在药代动力学的相互作用,故应避免联合使用,但非诺贝特与他汀可以联合。对于甘油三酯水平极高的患者($\text{TG} > 5.65 \text{ mmol/L}$),应该采取降低 TG 为主的治疗,此后再起始他汀治疗。如需联合用药,要严密监测不良反应。

纳入 91 140 例患者的荟萃分析提示他汀类药物与新发 T2DM 相关($OR = 1.09$)^[53],即 255 例患者治疗 4 年可发生 1 例 T2DM。同时,他汀类药物每降低 LDL-C 1 mmol/L 可以预防 5.4 个心血管事件。5 项他汀试验的荟萃分析显示,与中等剂量(辛伐他汀 20 mg 或普伐他汀 40 mg)相比,新发糖尿病风险随他汀治疗强度增加而增高^[54]。强化治疗组每年每 1 000 人可见 2 例新发糖尿病,而 CVD 事件减少 6.5 例。纳入 27 项随机试验的荟萃分析证实,对于 5 年主要血管事件风险低于 10% 的个体,LDL-C 每降低 1 mmol/L ,每治疗 1 000 人 5 年减少 11 个 CVD 事件且并不增加癌症或其他原因所致的死亡。尽管研究发现他汀治疗与新发糖尿病风险相关,但他汀对糖尿病患者的获益大大超过风险。

(五)降低剩余风险

LDL-C 达标的 T2DM 患者的心血管病事件风险仍然较高^[55],治疗高 TG($> 2.2 \text{ mmol/L}$)和(或)低 HDL-C($< 1.0 \text{ mmol/L}$)可使患者进一步获益。FIELD 和 ACCORD 两项研究中,非诺贝特主要降低了 TG(22%),而 HDL-C 升高不明显(分别为 2% 和 2.4%)。荟萃分析证实贝特类可降低主要 CVD 事件,但未能降低心血管死亡率^[56-57]。

低 HDL-C 与高 TG 血症共存常见于代谢综合征

和糖尿病患者,但尚无证据支持升高 HDL-C 可减少心血管事件。胆固醇酯转运蛋白抑制剂使 HDL-C 升高了 30%~40%,但未能降低心血管事件^[58-59]。同样烟酸可升高 HDL-C (15%~30%),也未发现任何心血管获益^[60],且不良事件风险增高^[61]。

表 4 糖尿病患者血脂异常的治疗建议

推荐	推荐类别	证据水平
极高危[即如合并已确诊的 ASCVD、慢性肾脏病或有 1 项或多项心血管危险因素和(或)靶器官损害]的糖尿病患者接受他汀类治疗,目标 LDL-C < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dl),如不能达到该目标值则至少降低 ≥ 50%	I	A
高危(无其他心血管危险因素并无靶器官损害)的 2 型糖尿病患者接受他汀类治疗,目标 LDL-C < 2.5 mmol/L (< 100 mg/dl)	I	A
心血管事件高危的 1 型糖尿病患者,无论基线 LDL-C 水平如何,应考虑接受他汀类治疗	II a	C
将非 HDL-C < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dl) 设为极高危糖尿病患者的次要目标; < 3.3 mmol/L (< 130 mg/dl) 为高危患者的次要目标	II a	C
中等强度他汀治疗 LDL-C 未达标的患者,强化他汀治疗或联合依折麦布	II a	C
不建议 T2DM 患者使用升高 HDL-C 的药物来预防 ASCVD	III	A

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇

三、抗栓治疗(表 5)

血小板激活在动脉粥样硬化发生发展的过程中起着关键作用。T2DM 患者的餐后和持续血糖升高均是血小板激活的重要因素。

1. 阿司匹林:阿司匹林抑制血小板 A2(TXA2)依赖的血小板活化,不可逆的灭活血小板环氧酶 1(COX-1)活性而抑制血小板聚集^[62]。与非糖尿病患者相同,糖尿病患者长期治疗的推荐剂量为 75~100 mg/d。但研究发现,在糖尿病患者中上述常规剂量的阿司匹林不能完全抑制血小板 COX-1 活性和 TXA2 依赖的血小板功能,可能与糖尿病患者血小板更新过快有关^[61]。小规模研究提示阿司匹林每天 2 次更有效^[63-64]。

二级预防:有症状的 CVD 患者,无论是否存在糖尿病,抗血小板治疗(主要是用阿司匹林)效果相同^[65]。因此,对 ACS 和稳定性冠心病的二级预防,推荐小剂量阿司匹林^[62]。

一级预防:阿司匹林在 ASCVD 一级预防中的获益和风险存有争议。针对糖尿病患者的 3 项一级预防研究和另外 6 项研究中糖尿病亚组的荟萃分析发现,阿司匹林使冠心病和卒中风险分别非显著性降低 9% 及 15%^[66]。上述研究中糖尿病患者共 11

787 例,其 10 年预期冠心病事件发生率跨度大(从 2.5% 到 33.5%)^[66],阿司匹林仅能轻度降低心血管事件风险。因此,不推荐 ASCVD 低危的糖尿病患者使用阿司匹林^[67]。纳入 6 项一级预防试验的荟萃分析指出,阿司匹林治疗导致颅内出血(主要是胃肠道)增高 55%^[68]。这些研究排除了胃肠出血高风险患者,老年人也较少。合并糖尿病的患者,血管事件发生率增高 2 倍,同时颅内严重出血风险增高 50%^[68]。因此,建议糖尿病患者应充分平衡获益和出血风险,合理使用阿司匹林。合并下述 3 项及以上危险因素者,如无禁忌证建议服用阿司匹林 75~100 mg/d;男性 > 50 岁或女性绝经期后、高血压(血压控制到 < 150/90 mmHg)、高胆固醇血症、肥胖(体质指数 ≥ 28 kg/m²)、早发心脑血管疾病家族史(男 < 55 岁、女 < 65 岁发病史)、吸烟。30 岁以下或 80 岁以上人群缺乏阿司匹林一级预防获益的证据,需个体化评估。所有患者使用阿司匹林前应权衡获益/出血风险比。对于阿司匹林导致的消化道溃疡出血患者,不建议氯吡格雷替代阿司匹林,而应在阿司匹林基础上联合抑酸治疗。

2. P2Y₁₂受体拮抗剂:P2Y₁₂受体拮抗剂主要包括氯吡格雷、普拉格雷和替格瑞洛。氯吡格雷不可逆的阻断二磷酸腺苷(ADP)P2Y₁₂受体,可用于阿司匹林不能耐受,或伴有症状的 PAD 患者。ACS 和拟行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者需联合氯吡格雷(75 mg/d)与阿司匹林(75~100 mg/d)。在 TRITON-TIMI 38 研究中,普拉格雷预防 ACS 后复发性心肌缺血事件优于氯吡格雷,但大出血风险增高^[69]。但糖尿病亚组获益同时不伴出血风险的增高^[70]。PLATO 研究提示替格瑞洛降低 ACS 后 1 年的死亡率优于氯吡格雷^[71],减少糖尿病患者的缺血事件且不增加出血风险^[72]。对伴有肾损害的 ACS 患者,替格瑞洛优于氯吡格雷^[73]。合并糖尿病应考虑选择较强的 P2Y₁₂受体拮抗剂。

四、多重危险因素管理

存在糖代谢异常的患者需要尽早评估下列情况,并保证治疗达标:(1)危险因素(如生活方式包括吸烟、高血压和血脂异常);(2)微血管和大血管病变,包括自主神经病变;(3)合并症,如心力衰竭和心律失常;(4)心肌缺血:运动试验、负荷超声心动图或心肌核素显像;(5)左心室功能:超声多普勒、磁共振成像检查。

Steno-2 研究^[74]证实强化治疗组(目标 HbA1c < 6.5%、TC < 4.5 mmol/L 和血压 < 130/80 mmHg,

RAAS 抑制剂和小剂量阿司匹林)微血管和大血管事件降低约 50%。随访 13 年时,强化治疗组死亡风险减少 20%,心血管事件发生率下降 29%,糖尿病肾病和视网膜病变均显著降低^[75]。中国一项纳入 150 例患者的研究发现通过对病程较短的 T2DM 患者进行强化多因素干预,随访 7 年时,与常规治疗比较,强化治疗可明显减少亚临床大血管病变发病率^[76]。糖代谢异常患者合并 ASCVD 的治疗目标建议见表 6。

表 5 糖尿病患者抗血小板治疗建议

推荐	推荐类别	证据水平
不建议所有的糖尿病患者常规进行抗血小板治疗作为一级预防	III	A
根据个体化治疗原则,高危糖尿病患者可考虑抗血小板治疗作为一级预防,并针对消化道损伤进行筛查和预防	II b	C
糖尿病患者二级预防建议给予阿司匹林 75~100 mg/d	I	A
糖尿病合并 ACS 患者,建议 P2Y ₁₂ 受体阻滞剂治疗 1 年,而行 PCI 患者疗程视支架类型而定	I	A
如患者不能耐受阿司匹林,建议氯吡格雷替代	I	B

ASCVD 患者的血糖管理

一、糖尿病的预防

对 577 例糖耐量异常患者随访 23 年结果证明糖尿病前期人群坚持生活方式干预 6 年,20 年后不但可减少糖尿病与微血管病变的发生,还可显著降低全因死亡和心血管病死亡^[77]。预防糖尿病应首选生活方式干预。糖尿病前期人群严格执行强化生活方式干预至少 6 个月,如血糖仍控制不佳或高血糖进展,预期寿命长、有经济和医疗条件者可根据具体情况考虑使用合适的降糖药物。

二、生活方式治疗

糖代谢异常和 ASCVD 患者的生活方式治疗存在很多共同之处,改善生活方式是药物治疗的基础,包括戒烟、医学营养治疗和体力活动等(表 7)。饮食应限制总热量,并摄入适量水果、蔬菜、全麦谷物和低脂的蛋白质。不建议常规补充抗氧化剂,如维生素 E、维生素 C 和胡萝卜素。限制饱和脂肪酸、反式脂肪及酒精摄入,监测碳水化合物的消耗,增加膳食纤维。建议采用标准的戒烟方案并辅助药物治疗。

有氧运动和阻抗训练可改善胰岛素抵抗、血糖、血脂、血压和心血管风险。运动应坚持一定的频率

表 6 糖代谢异常患者合并 ASCVD 的治疗目标建议

项目	推荐
血压	合并症少或年轻患者血压目标 < 130/80 mmHg,老年、合并多种疾病的患者血压目标 < 140/90 mmHg,合并肾病患者收缩压 < 130 mmHg
血糖	一般 < 7.0
HbA1c(%)	个体化 < 7.0% ~ 8.5%
血脂	极高危患者 < 1.8 mmol/L 或至少降低 50%
LDL-C	高危患者 < 2.6 mmol/L
抗血小板	可用阿司匹林 75~100 mg/d
吸烟	戒烟,避免被动吸烟
体力活动	每周中等到高强度活动 ≥ 150 min
体质量	超重或肥胖的糖尿病患者应在热量平衡的基础上保持体质量稳定,IGT 患者应减重以预防发展为 T2DM
脂肪摄入(占膳食热量的%)	
总计	< 35%
饱和脂肪酸	< 10%
单不饱和脂肪酸	> 10%
膳食纤维摄入量	> 40 g/d (或每天 20 g/1 000 kcal)

表 7 糖代谢异常患者生活方式治疗

推荐	推荐类别	证据水平
合理指导下戒烟	I	A
总脂肪摄入应 < 总能量摄入 35%、饱和脂肪酸 < 10%、单不饱和脂肪酸 > 10%	I	A
膳食纤维摄入应 > 40 g/d (或每天 20 g/1 000 kcal)	I	A
低热量饮食以控制超重肥胖者体质量	I	B
每周进行 ≥ 150 min 的中度到剧烈程度的活动	I	A
建议进行有氧运动和抗阻训练,两者联合更佳	I	A
不建议补充维生素或微量营养素来降低 ASCVD 的风险	III	B

和时间。荟萃分析显示有计划的运动训练与对照组相比,可使 HbA1c 水平降低 0.7%^[78]。每周运动 > 150 min 可使 HbA1c 下降 0.9%^[79]。

三、血糖控制与血管并发症

微血管并发症是糖尿病的特异表现,降糖治疗能有效降低其发生率。DCCT 和 UKPDS 研究显示:HbA1c 增高与微血管并发症之间呈线性相关^[80-81]。DCCT 研究中,HbA1c 下降 2% 可显著降低视网膜病和肾病发生与进展的风险^[82]。

严格控制血糖可有效降低糖尿病微血管并发症,但单纯管理血糖对降低心血管病事件的作用较弱,即使对于 ASCVD 的一级预防也需较长时间(10

年以上);对 ASCVD 的二级预防尚缺乏有力证据。胰岛素与口服降糖药比较,对大血管病变发生率没有区别。回顾以往关于 T2DM 患者降糖药物心血管获益的众多随机对照研究,发现二甲双胍治疗使心血管获益相对较快。UKPDS 研究^[81]后续分析显示,HbA1c 每降低 1%,心肌梗死风险降低 14%。STOP-NIDDM 研究^[83]的次要终点分析显示,阿卡波糖可显著降低 IGT 患者 ASCVD 和高血压发生风险。

对新诊断的 T1DM 和 T2DM 患者的研究显示,降糖治疗 10 年以后可有效减少 ASCVD 事件。多项大规模随机对照研究评价了强化血糖控制对病程较长或合并 ASCVD 的糖尿病患者大血管事件的影响,目前未发现 7 年内有大血管获益。VADT、ACCORD 和 ADVANCE 研究的荟萃分析显示,HbA1c 每降低 1%,可使非致死性心肌梗死的相对风险降低 15%,但不影响卒中或全因死亡的发生率^[84]。强化治疗组低血糖更常见,但低血糖对 ASCVD 事件发生的作用并不明确,可能与血糖波动有关,多数血糖未达标。这些研究入选的糖尿病患者病程较长。ORIGIN 研究纳入 ASCVD 高危伴有 IFG、IGT 或 T2DM 的患者,随机分配到甘精胰岛素组(目标空腹血糖水平 5.3 mmol/L)和标准治疗组,随访 6.2 年,两组心血管事件发生率相同。

因此,血糖控制目标应综合考虑患者的年龄、糖尿病病程和 ASCVD 病史等因素,进行个体化治疗。总体建议 HbA1c 目标应控制在 7.0%~8.5%,但要个体化调整。一般情况下不应快速降糖,尽量避免低血糖;降糖治疗应尽量避免超重或肥胖患者的体重继续增加;降糖治疗的安全性比疗效更重要。

四、降糖药物的心血管安全性

总体而言,降糖药具有较好的心血管安全性,不会增加 ASCVD 风险。

(一)冠心病患者的血糖控制

1. ACS 患者的血糖控制:血糖升高是 ACS 患者预后不良的危险因素。DIGAMI 1 研究^[85]中,与常规降糖治疗比较,以胰岛素为基础的强化血糖控制组病死率较对照组明显降低(33%比 44%)。但其后的 DIGAMI 2 研究未见严格控制血糖带来生存获益^[86],可能的原因是 DIGAMI 1 研究中 HbA1c 从基线的 9.1% 降低了 1.5%^[87],而 DIGAMI 2 研究 HbA1c 从基线的 8.3% 仅降低了 0.5%^[86]。此外,DIGAMI 2 研究中患者接受 β 受体阻滞剂、他汀和血运重建等治疗率更高。HI-5 研究心肌梗死患者对照组与胰岛素组之间血糖水平的差异也不大,病死

率无降低^[88]。

血糖和心血管预后之间存在 J 形或 U 形曲线关系,即低血糖和高血糖都会产生负面影响。低血糖诱导儿茶酚胺释放增多加重心肌缺血和诱发心律失常^[89-90]。降糖治疗对急性心肌梗死患者的获益仅见于血糖显著升高的患者(>10 mmol/L),对于有严重合并症的患者不宜严格控制血糖。此时,建议使用胰岛素,将血糖水平控制在 6~10 mmol/L。

2. 冠状动脉造影和 PCI 围手术期的降糖治疗:目前尚无足够的证据支持在血管造影或 PCI 前常规暂停二甲双胍治疗 24~48 h^[91],但 PCI 指南建议服用二甲双胍的患者在介入围手术期暂停 48~72 h 并严密监测肾功能。

尚无足够的证据支持不同降糖药对 PCI 患者预后存在差异,针对直接 PCI 患者使用磺脲类药物的质疑没有一致的结论。研究发现噻唑烷二酮类药物可能降低 PCI 术后再狭窄率^[92],但液体潴留可导致心力衰竭风险增高。没有研究表明胰岛素或葡萄糖-胰岛素-钾极化液(GIK)可改善 PCI 术后急性心肌梗死患者的预后。观察性研究提示,严格血糖控制(<6.6 mmol/L)与宽松控制(>9.9 mmol/L)比较,连续静脉输注胰岛素适度控制血糖(6.6~9.9 mmol/L)可降低死亡率和主要并发症发生率^[93]。BARI 2D 研究中,胰岛素增敏剂与胰岛素治疗控制血糖的患者预后相似。有研究显示冠状动脉旁路移植术(CABG)亚组中接受胰岛素治疗的患者心血管事件发生率高于接受胰岛增敏剂治疗的患者,术后长期随访临床证据显示胰岛素治疗并不优于噻唑烷二酮,没有改善长期预后的优势^[94-95]。

(二)卒中患者的血糖控制

目前尚缺乏专门针对脑血管病伴糖尿病人群的大型随机对照二级预防研究。有研究提示,HbA1c $<6.0\%$ ~ 6.5% 的降糖策略对比目标 HbA1c $<7.0\%$ ~ 8.0% 的方案,并没有降低全因死亡或卒中事件的风险^[96-97]。强化降糖治疗导致严重低血糖风险增加,会部分抵消降糖带来的获益。脑血管病患者,特别是伴有严重的神经功能缺损、失语、意识障碍、谵妄、淡漠、焦虑抑郁、认知障碍等情况,低血糖带来的隐患尤为突出,这些患者的低血糖症状更隐匿,更容易被神经系统症状掩盖,更易被忽视。脑血管病伴有糖尿病的降糖方案,应该充分考虑卒中患者伴发的神经功能缺损的特点,制定个体化的血糖控制目标,要特别警惕低血糖事件带来的严重危害。基于 HbA1c 预期值、药物不良反应和花费等因素全面考

虑,为患者提供合理的降糖方案。

(三)心力衰竭患者降糖药物使用

因存在乳酸性酸中毒的风险,二甲双胍曾被禁忌用于心力衰竭患者。但研究发现二甲双胍治疗的糖尿病伴心力衰竭患者,病死率、住院率和不良事件均较低^[98-99]。磺脲类导致心力衰竭死亡率增加的研究结果不一致。噻唑烷二酮类可引起钠潴留和血容量扩张,并激发或加重心力衰竭和增加住院率^[100-102]。目前 GLP-1 受体激动剂类似物利拉鲁肽在纽约心脏病学会(NYHA)心功能 I ~ II 级的慢性心力衰竭患者中治疗经验有限,尚无在 NYHA III ~ IV 级的慢性心力衰竭患者中应用经验。胰岛素治疗不会增加心力衰竭患者的病死率^[103];ORIGIN 研究中合并 IFG、IGT 或 T2DM 的 CVD 高危患者接受甘精胰岛素或主要包括二甲双胍和磺脲类治疗的两组患者心力衰竭住院率的差异无统计学意义^[104]。SAVOR-TIMI 53 研究提示,对于有 CVD 病史或多重危险因素 T2DM 患者,在标准治疗基础上加用沙格列汀组因心力衰竭住院比例高于安慰剂组。FDA 近期针对沙格列汀和阿格列汀提出警示,应在说明书中增加对心力衰竭和全因死亡风险的标示。

(四)其他

1. 糖尿病合并慢性肾脏病:约 25% 的 T2DM 患者合并慢性肾脏疾病 3 ~ 4 期。除了心血管危险增加,合并慢性肾脏疾病的患者使用某些降糖药物需调整剂量或禁忌^[105-106]。eGFR ≥ 45 ml/min 的患者所有口服降糖药均可使用;服用二甲双胍患者 eGFR 30 ~ 45 ml/min 时应减量,eGFR < 30 ml/min 时禁用;eGFR < 25 ml/min 时阿卡波糖禁用。

2. 老年人:合并糖代谢异常的老年 ASCVD 患者的血糖管理目标应该个体化。病程长且存在并发症者的血糖目标应较年轻人宽松,如 HbA1c 控制在 7.5% ~ 8.5%,而且随着年龄增大以及自理能力、认知能力的减退,血糖目标值可进一步放宽;但宽松血糖控制应该避免高血糖,降低感染的风险。

3. 心脏起搏器术后:英国国家卫生系统(NHS)指南认为,最高血糖 < 12 mmol/L,不会增加切口感染机会。

合并糖代谢异常患者的 ASCVD 治疗

糖代谢异常患者的 ASCVD 发病早、病变广、程度重,是致死的最主要原因^[107-108]。其治疗原则是在生活方式治疗的基础上,全面控制各种伴随的心血管危险因素,积极规范心血管病二级预防药物治

疗,必要时进行血运重建,以改善患者的长期心血管预后^[109-110]。

一、脑血管疾病

对于合并糖尿病的卒中患者,除适度控制血糖外,生活方式干预、控制血脂和血压以及抗血小板治疗^[111-112]是预防脑血管病复发的重要手段。药物治疗是脑血管病二级预防的主要手段,但是部分患者可从颈动脉内膜剥脱术、血运重建术或血管内支架治疗中获益,适宜病例的筛选需多学科的严格评估,颅内外血管旁路移植术治疗颈内动脉狭窄的疗效仍有争议。

二、冠心病

(一)药物治疗(表 8)

对既往无糖代谢异常病史的冠心病患者,应当常规检测 HbA1c、FPG 和 OGTT 以明确糖代谢异常或糖尿病的诊断,对不能确诊糖尿病的患者须每年复查 OGTT。ACS 患者于发病后 4 ~ 5 d 行 OGTT。所有患者应该给予积极的药物治疗,优化管理血压、血脂,合理使用抗栓药物,以缓解症状并改善预后。

1. 降胆固醇治疗:合并糖代谢异常的冠心病患者是心血管事件极高危人群,调脂治疗的首要目标是采用合适强度的他汀治疗,在患者可以耐受的前提下,使 LDL-C 降至 1.8 mmol/L 以下或较治疗前基线水平下降 $\geq 50\%$ 。对所有无禁忌证的糖代谢异常合并冠心病患者,均应接受他汀类降胆固醇的治疗^[113]。对采用合适剂量的强效他汀治疗后 LDL-C 仍不能达标的患者,可联合使用他汀与胆固醇吸收抑制剂依折麦布。在 LDL-C 达标后,应注意使非 HDL-C 水平同时达标(降至 2.6 mmol/L 以下)。积极改善生活方式是降低非 HDL-C 的有效方法,必要时考虑联合贝特或烟酸类药物^[113]。

2. 抗血小板治疗:阿司匹林(75 ~ 100 mg)或氯吡格雷(单独或联合)抗血小板治疗可降低卒中、心肌梗死或心血管死亡的风险^[114],所有无禁忌证的冠心病患者均应使用。ACS 患者应联合 P2Y₁₂受体拮抗剂和阿司匹林。CAPRIE 研究^[115]中,与阿司匹林相比,氯吡格雷使糖尿病患者绝对风险降低 2.1%,相对风险降低 13%。由于糖尿病患者事件发生率较高,氯吡格雷治疗的绝对获益更大。TRITON 研究^[69]中,糖尿病亚组普拉格雷减少缺血事件更加显著,且大出血率并未增高。

3. β 受体阻滞剂:所有冠心病患者均应该使用 β 受体阻滞剂,对 ACS 患者的治疗价值更大。 β 受体阻滞剂可缓解心绞痛,预防再梗死、猝死和室性心

律失常,有效改善心肌梗死患者的预后。 β 受体阻滞剂可增加胰岛素抵抗和掩盖低血糖症状,而非扩张血管的 β_1 受体阻滞剂(如美托洛尔和阿替洛尔)和有扩血管特性的 β 受体阻滞剂(如卡维地洛、拉贝洛尔和奈比洛尔)对代谢的影响不同^[116]。总体上,对于合并糖尿病的冠心病患者 β 受体阻滞剂治疗的获益远大于其对糖代谢的负面影响。

4. RAAS 抑制剂:下列合并糖代谢异常的冠心病患者应该给予 RAAS 抑制剂:(1)左心室射血分数(LVEF) < 40%、高血压、慢性肾病患者,尽早开始并长期治疗。(2)所有 ST 段抬高型心肌梗死患者都应考虑。(3)糖尿病合并稳定性冠心病的患者。

HOPE 研究显示,雷米普利可降低心肌梗死、卒中或心血管死亡 25%,且糖尿病亚组的结果一致^[117]。EUROPA 研究^[118]中糖尿病亚组获益一致。ONTARGET 研究中,替米沙坦与雷米普利比较对心血管死亡、心肌梗死、卒中或心力衰竭住院的主要复合终点的作用相当^[119]。

5. 硝酸酯类药物:不能改善预后,主要用于缓解心绞痛症状^[120-122]。对无心肌缺血证据的稳定性冠心病患者,硝酸酯类药物的治疗价值不明。

6. CCB:主要用于控制心绞痛症状。非二氢吡啶类 CCB 维拉帕米和地尔硫草可预防再梗死和死亡,可作为 β 受体阻滞剂禁忌时的替代治疗,应避免与 β 受体阻滞剂联用对心脏收缩和传导功能产生明显的抑制作用。对 β 受体阻滞剂治疗后心绞痛或血压控制不满意的患者,可选择二氢吡啶类 CCB^[120-123]。

7. 伊伐布雷定:控制心绞痛症状。通过特异性的抑制 I_f 起搏电流降低窦房结节律而减慢心率^[123]。伊伐布雷定可用于治疗 β 受体阻滞剂禁忌或不能耐受的慢性稳定性心绞痛患者,如果症状仍未缓解或心率 > 70 次/min,尤其是存在左心室功能不全时,建议与 β 受体阻滞剂联用。非 ST 段抬高 ACS 患者,若不能耐受 β 受体阻滞剂或足量 β 受体阻滞剂仍不能使心率达标,可加用伊伐布雷定^[121]。

(二) 血运重建治疗(表 9)

与非糖尿病患者相比,合并糖尿病的冠心病患者其冠状动脉粥样硬化病变更加弥漫,PCI 后再狭窄、CABG 后桥血管再狭窄和动脉粥样硬化进展的风险更高,血运重建治疗的效果相对较差。

1. 稳定性冠心病:BARI 2D 研究^[95]提示与 PCI 比较,接受 CABG 患者主要心血管病事件减少,但生存率无差异。PCI 组患者心绞痛发作比单纯药物治

疗组减轻,但两组主要事件和生存率均无显著差异。除了左主干狭窄 $\geq 50\%$,前降支近端狭窄或三支病变伴左心室功能减低的患者,糖尿病合并稳定性冠心病患者进行血运重建与药物治疗比较生存率没有改善。

表 8 糖尿病患者冠心病的治疗建议

推荐	推荐类别	证据水平
对 ASCVD 患者进行糖代谢异常筛查	I	A
使用 β 受体阻滞剂降低糖尿病合并 ACS 患者的病死率	II a	B
ACEI 和 ARB 可用于降低糖尿病合并冠心病患者心血管事件的风险	I	A
他汀类可用于降低糖尿病合并冠心病患者心血管事件的风险	I	A
阿司匹林可用于降低糖尿病合并冠心病患者心血管事件的风险	I	A
建议糖尿病合并急性冠状动脉综合征患者在阿司匹林基础上加用血小板 P2Y ₁₂ 受体抑制剂	I	A
对于有血糖明显升高(> 10 mmol/L)的 ACS 患者,应考虑进行以胰岛素为基础的血糖控制治疗	II a	C
糖尿病合并 ACS 患者可考虑血糖控制,不同降糖药均可	II a	B

2. ACS:非 ST 段抬高 ACS 的糖尿病患者进行血运重建同样获益。TACTICS-TIMI 18 研究^[124-126]提示糖尿病患者接受早期介入治疗获益更多。19 项比较直接 PCI 与溶栓治疗对死亡率影响的研究显示,与非糖尿病患者相比,合并糖尿病的急性心肌梗死患者病死率更高,但溶栓治疗与直接 PCI 的获益一致^[127]。

3. 血运重建方法的选择:荟萃分析显示接受 CABG 治疗的糖尿病患者病死率较低^[128]。CARDia 研究^[129]提示与 CABG 比较,PCI 组死亡、心肌梗死和卒中的复合终点发生率无明显差异,但再次血运重建率增高(2% 比 12%)。SYNTAX 研究提示伴复杂病变的糖尿病患者,CABG 应作为血运重建的首选^[130]。与药物洗脱支架相比,接受 CABG 的患者卒中发生率较高,但远期病死率降低^[131]。

FREEDOM 研究结果提示 PCI 组主要终点(全因死亡率和非致死性心肌梗死/卒中的复合终点)事件发生率高于 CABG 组(26.6% 比 18.7%),CABG 的获益主要是心肌梗死和病死率下降,且不同 SYNTAX 评分患者之间无差异^[132-133]。因此,糖尿病合并复杂多支严重冠状动脉病变的患者,CABG 优于 PCI。临床中在决定血运重建策略时,必须进

行个体化的风险评估并告知患者^[91]。

4. 糖尿病患者血运重建的特殊问题:与金属裸支架相比,药物洗脱支架可减少糖尿病患者靶血管重建率,充足疗程的双联抗血小板治疗非常重要。与紫杉醇洗脱支架比较,第 2 代依维莫司洗脱支架靶病变失败率相当,而佐他莫司洗脱支架劣于西罗莫司洗脱支架^[134-135]。因稳定性心绞痛或 ACS 行血运重建的糖尿病患者抗栓治疗与非糖尿病患者相似。

表 9 糖尿病患者冠状动脉血运重建策略的建议

推荐	推荐类别	证据水平
对于合并稳定性冠心病的糖尿病患者,除非合并严重缺血或明显的左主干或左前降支近端病变,否则应首先考虑最佳药物治疗	II a	B
建议糖尿病合并多支血管病变或复杂病变 (SYNTAX 评分 > 22 分) 的冠心病患者行 CABG 以改善无心血管事件的生存率	I	A
对于需行血运重建治疗的糖尿病患者,如冠状动脉病变复杂程度较低 (SYNTAX 评分 ≤ 22 分) 可考虑行 PCI	II b	B
对于急性心肌梗死的糖尿病患者,如在建议的时间窗内应首选直接 PCI 而非溶栓治疗	I	B
在进行 PCI 的糖尿病患者中,血运重建时建议优选药物洗脱支架而非裸金属支架	I	A
对所有接受二甲双胍治疗的患者,应该暂停治疗并严密监测肾功能	I	C
如接受二甲双胍治疗的患者在冠状动脉造影或 PCI 后肾功能恶化,建议暂停治疗 48 h 或直至肾功能恢复到初始水平	I	C

三、心力衰竭

(一) T2DM 合并心力衰竭

Framingham 等研究显示, T2DM 患者合并心力衰竭的患病率随年龄迅速增高,在调整年龄因素后 T2DM 合并心力衰竭的相对风险在男性为 2.2,女性为 5.3;且女性射血分数保留的心力衰竭 (HF-PEF) 比男性更常见,26% 的女性糖尿病患者曾被诊断为左心功能不全,其中 25% 为 HF-PEF^[136-137]。心力衰竭患者也是糖尿病的高危人群,3 年中 29% 的患者新发 T2DM,远高于非心力衰竭人群 (18%)^[138]。症状性心力衰竭患者糖尿病的患病率为 12% ~ 30%,因心力衰竭住院患者中合并糖尿病者可高达 40%^[139],这些均提示心力衰竭是 T2DM 患者住院的主要原因,而 T2DM 又可使心力衰竭患者的住院风险增高。此外, T2DM 是心力衰竭患者,尤其是缺血性心力衰竭患者死亡的独立预测因素;而合并心力衰竭的 T2DM 患者的病死率比单纯 T2DM 患者高 11 倍 (36% 比 3%)^[140]。

(二) 糖尿病心肌病

长期高血糖可使心肌细胞钙稳态和胰岛素信号系统受损,导致心肌组织内糖基化终产物聚集、胶原形成和间质纤维化,进而引起心肌僵硬增加和左心室顺应性降低,后者正是糖尿病心肌病的早期表现^[141]。一般可通过传统多普勒测定跨二尖瓣血流或利用组织多普勒定量评估左心室舒张功能以鉴别 HF-PEF^[142],但因高血压与糖尿病常并存,很难单独评价糖尿病或高血糖状态对心室舒张功能的影响。

(三) 药物治疗 (表 10)

1. ACEI 和 ARB: ACEI 和 ARB 可改善患者的症状并降低死亡率,建议 T2DM 合并心力衰竭的患者选择其一。临床研究亚组分析表明,二者疗效一致^[143-146]。因此,ARB 可用作不能耐受 ACEI 患者的替代选择。不建议联合使用 ACEI 和 ARB。

2. β 受体阻滞剂:除了 ACEI 或 ARB 外,建议所有 LVEF ≤ 40% 的患者使用 β 受体阻滞剂。在合并 T2DM 的心力衰竭患者中 β 受体阻滞剂使用率低于不伴有糖尿病的心力衰竭患者,可能是担心 β 受体阻滞剂对糖代谢的影响。大量临床研究结果显示,无论是否合并糖尿病, β 受体阻滞剂可降低心力衰竭患者死亡率和住院率并改善患者症状^[147-149]。可选择药物包括缓释型琥珀酸美托洛尔、比索洛尔和卡维地洛等。

3. 盐皮质激素受体拮抗剂:对于已经接受 ACEI/ARB 和 β 受体阻滞剂优化治疗但仍然有症状 (纽约心功能分级 II ~ IV 级) 且 LVEF < 40% 的患者,应给予盐皮质激素受体拮抗剂,如螺内酯或依普利酮^[142]。糖尿病患者常并存肾脏损害,ACEI/ARB 和盐皮质激素受体拮抗剂联合用药期间必须监测肾功能和血钾浓度。

4. 利尿剂:可有效改善伴液体潴留的心力衰竭患者的呼吸困难和水肿。在合并糖尿病的心力衰竭患者建议用襻利尿剂而非噻嗪类利尿剂。

5. 伊伐布雷定:在一项纳入了 6 558 例窦性心律、心率 ≥ 70 次/min 的心力衰竭患者 (T2DM 占 30%) 的研究中,伊伐布雷定能显著降低患者的心血管死亡率和因心力衰竭恶化的住院率,其中合并糖尿病患者与非糖尿病患者的获益相似^[150]。

(四) 非药物治疗

经过优化药物治疗后 NYHA 心功能 III ~ IV 级、LVEF ≤ 30% ~ 35%, 窦性心律并伴左束支传导阻滞 (QRS > 120 ms) 的患者,心脏再同步化治疗可降低病死率^[151],尽管目前缺乏亚组分析,但没有证据显示心脏再同步化治疗的疗效在糖尿病患者和非糖尿

病患者中存在差异。心脏移植是治疗终末期心力衰竭患者的选择之一,合并糖尿病不是心脏移植的禁忌证,但却是接受心脏移植患者 10 年生存率降低的独立危险因素。

表 10 糖尿病患者心力衰竭治疗建议

推荐	推荐类别	证据水平
T2DM 合并射血分数减低心力衰竭患者在 β 受体阻滞剂的基础上加用 ACEI	I	A
如 T2DM 合并射血分数减低心力衰竭患者明显不能耐受 ACEI, 可以使用 ARB 替代 ACEI	I	A
所有 T2DM 合并射血分数减低心力衰竭患者在 ACEI (或如果 ACEI 不能耐受, 用 ARB) 的基础上加用 β 受体阻滞剂以降低病死率和住院率	I	A
所有心力衰竭症状持续存在 (NYHA II ~ IV 级) 且 LVEF < 40% 的患者, 在 ACEI/ARB 和 β 受体阻滞剂治疗的基础上加用盐皮质激素受体拮抗剂	I	A
对于窦性心律且 LVEF < 40% 的 T2DM 合并心力衰竭患者, 在充分的 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB 和盐皮质激素受体拮抗剂治疗的基础上, 如心力衰竭症状持续存在 (NYHA II ~ IV 级) 且心率 > 70 次/min, 可考虑加用伊伐布雷定	II b	B
T2DM 合并心力衰竭的患者不应使用噻唑烷二酮类降糖药	III	B

四、心律失常

(一) 糖尿病与心房颤动 (房颤)

糖尿病和房颤存在共同的致病或危险因素, 如高血压、动脉粥样硬化和肥胖。社区研究表明 13% 的房颤患者合并糖尿病^[152]; 而房颤是 T2DM 患者最常见的心律失常, 两者共存时, 患者发生卒中和心力衰竭的风险更大^[153], 全因死亡率和心血管死亡率更高。在糖耐量降低的人群中, 空腹血糖每升高 1 mmol/L, 罹患房颤的风险就增高 33%, 且应用降压药物 (缬沙坦) 和降糖药物 (那格列奈) 均不能降低此风险^[154]。在年轻 (60 岁以下) T2DM 患者中, 无症状性房颤发生率约是正常人群的 7 倍, 后者是糖尿病患者发生无症状性卒中 (发生率可高达 61%) 和新发卒中的独立预测因子^[155]。但也有研究发现, 随着时间推移, 二者的关联逐渐淡化消失。糖尿病患者房颤患病风险增高可能的原因是糖尿病相关其他危险因素所致 (如肥胖和高血压); 因此对糖尿病合并房颤的患者进行治疗时, 要同时兼顾控制体质量和血压等干预措施^[156]。

建议对所有怀疑存在阵发性或持续性房颤的 T2DM 患者, 可通过脉搏触诊、心电图或动态心电图等方法进行房颤的筛查, 并积极干预所有心血管危险因素 (表 11)。

表 11 糖尿病患者心律失常的治疗

推荐	推荐类别	证据水平
糖尿病患者中心房颤动较为常见并可增加病死率和致残率, 应考虑进行心房颤动的筛查	II a	C
糖尿病合并心房颤动患者如无禁忌证, 使用维生素 K 拮抗剂或新型口服抗凝药物	I	A
对糖尿病合并心房颤动患者进行抗凝治疗前, 采用 HAS-BLED 评分评估出血风险	II a	C
对糖尿病患者进行心脏性猝死危险因素的筛查	II a	C
对合并缺血性心肌病、且 LVEF < 35% 和心室颤动或持续性室性心动过速复苏后存活的糖尿病患者, 推荐植入型心律转复除颤器	I	A
对合并心力衰竭或急性心肌梗死后的糖尿病患者, 使用 β 受体阻滞剂	I	A

糖尿病是非瓣膜病房颤患者发生卒中的独立危险因素, 目前有 2 种评分系统可对房颤患者进行卒中危险分层即 CHADS₂ 或 CHA₂DS₂-VAS 评分。同时, HAS-BLED 评分系统可对患者的出血风险进行评估。合并糖尿病的房颤患者, 在进行卒中 (CHADS₂ 评分 ≥ 1 分或 CHA₂DS₂-VAS 评分 ≥ 2 分) 和出血风险评估后, 推荐维生素 K 拮抗剂或新型口服抗凝剂进行抗凝治疗, 华法林目标强度是维持国际标准化比值 (INR) 范围在 2.0 ~ 3.0, 新型口服抗凝药物包括口服直接凝血酶抑制剂 (如达比加群酯) 和口服 Xa 因子抑制剂 (例如阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班), 这些药物可用于不能耐受或不适合华法林的患者以及初治患者, 安全性更优。

对于抗心律失常药物治疗无效的房颤患者, 可进行导管消融^[157]。与无血糖异常的患者相比, 血糖异常患者心房内传导延迟, 心房肌电压降低, 术后房颤复发率更高 (18.5% 比 8.0%)^[158]。在合并糖尿病的房颤患者中, 与药物治疗相比, 导管消融术能明显提高窦性心律维持率 (80.0% 比 42.9%) 和生活质量, 降低患者住院率 (8.6% 比 34.3%)^[159]。国内经验表明, 是否合并糖尿病并不影响房颤导管消融的预后, 但有糖尿病者手术并发症 (尤其是出血和栓塞) 发生率更高 (29.0% 比 8.2%)^[160]。

合并糖尿病的房颤患者在接受消融术治疗房颤后, 应用胰岛素增敏剂 (吡格列酮) 可提高窦性心律维持率, 减少术后房性心动过速的发生, 并降低再次消融比例, 可能与该药物的抗炎、抗氧化和抑制 RAAS 作用有关^[161]。

(二) 糖尿病与心脏性猝死

心脏性猝死约占糖尿病患者所有心血管病相关死亡的 50%, 多由急性心肌缺血后的室性心律失常

所致。Framingham 研究结果显示,糖尿病使所有年龄段患者的心脏性猝死风险增高近 4 倍,且女性高于男性^[162]。心肌梗死后 LVEF > 35% 的糖尿病患者与非糖尿病但 LVEF ≤ 35% 的患者发生心脏性猝死的风险相当。因此,伴有慢性心力衰竭或心肌梗死后的 T2DM 患者应测定 LVEF,以评估是否应植入心律转复除颤器(ICD)。

糖尿病患者血糖水平越高心脏性猝死风险越高,即使是边缘性血糖异常的患者(血糖 7.7 ~ 11.1 mmol/L)心脏性猝死的风险亦高于普通人群。糖尿病微血管病(如糖尿病视网膜病变或蛋白尿)与心脏性猝死危险呈线性相关^[163]。

Framingham 研究发现血糖升高可使心率变异性降低^[164],即使处于糖尿病前期的患者也存在心脏自主神经功能障碍^[165]。血糖水平是影响心脏自主神经调控的一个连续变量,24 h 心电图记录到的心率震荡和心率减速能力等指标可预测近期发生心肌梗死的糖尿病患者心脏性猝死的风险^[166]。

中国糖尿病患者中 QTc 延长的发生率高达 30.1%,相关危险因素包括收缩压增高、餐后血糖升高、空腹胰岛素水平增高和微量蛋白尿等,这可能也是糖尿病自主神经病变的反映,而 QTc 延长与心律失常事件和心脏性猝死关系密切^[167]。MONICA/KORA 研究表明,糖尿病患者 QTc 间期延长使心脏性猝死的风险增加 3 倍,而在无糖尿病史患者 QTc 间期延长使心脏性猝死的风险增加 2 倍^[168]。检测心率变异性及 QTc 间期对于预测糖尿病患者的的心脏性猝死可能有价值,但仍缺乏足够的研究证据支持常规临床应用。

五、下肢动脉疾病

糖尿病患者血管闭塞的典型部位通常在血管远端,可导致足部溃疡和坏疽,最终导致截肢。65 岁以上患者队列研究中,下肢动脉病变的患病率为 1/5,但其中仅 10% 有症状^[169]。下肢动脉病变的发病率和患病率随年龄和糖尿病病程的增加而增加。多数老年患者在确诊糖尿病时就已罹患下肢动脉病变。糖尿病占有非外伤截肢原因的 50%,且截肢后 3 年生存率小于 50%^[170]。下肢动脉病变患者心血管事件发生风险和病死率明显增加,在确诊 1 年后心血管事件发生率高达 21.14%^[171]。

早期诊断对预防下肢动脉病变的进展和降低总体心血管病风险至关重要。踝-臂指数(ABI)是下肢动脉病变的一项重要客观指标,ABI ≤ 0.9 有意义,特别是有症状或出现杂音或脉搏消失时。无论

有无症状如 ABI < 0.8 可诊断外周动脉疾病。ABI > 1.30 提示因动脉壁僵硬(动脉中层硬化)导致管壁不能压迫而影响动脉压力的评估。所有糖尿病患者每年应针对不同部位血管进行临床筛查,并给予改变生活方式治疗^[172],充分降脂、降压和抗血小板治疗,优化血糖控制(表 12)。

表 12 糖尿病患者外周动脉疾病的管理

推荐	推荐类别	证据水平
糖尿病患者每年筛查外周动脉疾病及行踝-臂指数检查以筛查下肢动脉疾病	I	C
力劝所有糖尿病合并外周动脉疾病的患者戒烟	I	B
糖尿病合并外周动脉疾病患者将其 LDL-C 降低至 < 1.8 mmol/L 或降低 ≥ 基础值的 50%	I	A
糖尿病合并外周动脉疾病患者将血压控制在 < 140/85 mmHg	I	C
所有无禁忌证的糖尿病合并症状性外周动脉疾病患者接受抗血小板治疗	I	A

以患者为中心的治疗

生活方式治疗(包括饮食和运动)和多重因素风险管理对糖尿病和 ASCVD 的预防和治疗均非常重要。但是,保证患者能长期坚持生活方式治疗并使各项危险因素达到理想目标较为困难。建议采取以患者为中心,并允许患者在符合其文化背景下调整和实施生活方式治疗。应考虑到糖尿病和 ASCVD 在不同年龄、种族和性别人群的区别,应尽可能让患者基于自己的喜好、需求和利益,参与到评估与治疗决策。例如个体化的血糖目标和降血糖治疗方案;对于一级预防中他汀和阿司匹林的使用,应该充分与患者讨论其获益和可能存在的风险。此外,对于冠心病患者血运重建策略也应该在内科和外科团队的共同建议下与患者共同决策。

多学科团队合作能最有效的实施多重因素干预策略。以患者为中心的认知教育,简化联合给药方案和方便患者的措施等,可提高患者服药和治疗依从性。培养患者解决问题能力、自我监测、以个体或者小组为基础的长期干预支持等,可有效促进行为改变。然而,针对增加体力活动研究的系统性综述发现这些干预策略所带来的作用往往是短期内的,需要在 6 个月后进行多次交流和监督。以患者为中心的医疗护理所强调的是个体,患者的经验和经历,患者的倾向和对各种危险因素管理不同目标,医务工作者和患者之间的合作关系等(表 13)^[173]。

表 13 以糖尿病患者为中心的治疗路径

推荐	推荐类别	证据水平
采用以患者为中心的认知行为策略,帮助患者实现生活方式改变和自我管理	I	B
以患者为中心的认知行为策略结合简化的用药方案,以改善患者依从性	II a	B
采用多学科团队和以护士为主导的项目来支持患者的生活方式改变和自我管理	II a	B

糖尿病管理的目的是改善预后,ASCVD 又是其重要死因,因此必须高度重视血糖以外的 ASCVD 风险因素的防控,这些因素的管理甚至比血糖的管理更重要。

写作组成员:孙艺红(北京大学人民医院),童南伟(四川大学华西医院),白融(首都医科大学附属北京安贞医院),王春雪(首都医科大学附属北京天坛医院),王鸿懿(北京大学人民医院),张宇清(中国医学科学院阜外心血管病医院)

专家组成员(按姓氏拼音排序):董吁钢(中山大学附属第一医院),郭小梅(华中科技大学同济医学院附属同济医院),郭艺芳(河北省人民医院),胡大一(北京大学人民医院),李勇(复旦大学附属华山医院),李虹伟(首都医科大学附属友谊医院),陆菊明(解放军总医院),潘长玉(解放军总医院),孙宁玲(北京大学人民医院),田慧(解放军总医院),许樟荣(解放军第三〇六医院全军糖尿病诊治中心),严晓伟(北京协和医院),杨文英(中日友好医院),赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院)

参 考 文 献

- 胡大一,郭艺芳,孙艺红,等. 稳定性冠心病患者血糖管理的中国专家共识[J]. 心脑血管病防治, 2010, 10(1): 4-9.
- 心血管内科糖代谢异常早期筛查及管理专家组. 心血管内科糖代谢异常早期筛查及管理专家共识[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(7): 574-578.
- Lars Rydén, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD-summary[J]. Diab Vasc Dis Res, 2014, 11(3): 133-173.
- Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- Hu DY, Pan CY, Yu JM. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey[J]. Eur Heart J, 2006, 27(21): 2573-2579.
- Liu J, Zhao D, Liu J, et al. Prevalence of diabetes mellitus in outpatients with essential hypertension in China: a cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2013, 3(11): e003798.
- Sun N, Wang H, Sun Y, et al. Detecting diabetic risk using the oral glucose tolerance test in Chinese patients with hypertension: a cross-sectional study[J]. Hypertens Res, 2014, 37(1): 82-87.
- Jia Q, Zheng H, Zhao X, et al. Abnormal glucose regulation in patients with acute stroke across China: prevalence and baseline patient characteristics[J]. Stroke, 2012, 43(3): 650-657.
- 吴硕林,石玉芝,王春雪,等. 高龄脑卒中患者糖代谢异常对不良预后的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(2): 163-166.
- Levitzyk YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(3): 264-270.
- Simmons RK, Sharp S, Boekholdt SM, et al. Evaluation of the Framingham risk score in the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk cohort: does adding glycated hemoglobin improve the prediction of coronary heart disease events[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(11): 1209-1216.
- Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe[J]. Lancet, 1999, 354(9179): 617-621.
- DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases[J]. Diabetes Care, 2003, 26(3): 688-696.
- Ning F, Tuomilehto J, Pyörälä K, et al. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2211-2216.
- Wu S, Wang C, Jia Q, et al. HbA1c is associated with increased all-cause mortality in the first year after acute ischemic stroke[J]. Neurol Res, 2014, 36(5): 444-452.
- Ji L, Hu D, Pan C, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients[J]. Am J Med, 2013, 126(10): 925.
- 孙静,黄玉艳,吴雷,等. 糖尿病人群高血压的发病率及影响因素[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(7): 654-658.
- Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk[J]. Diabetes Care, 2003, 26(3): 725-731.
- Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, et al. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice[J]. Horm Metab Res, 2009, 41(2): 86-97.
- Gao WG, Dong YH, Pang ZC, et al. A simple Chinese risk score for undiagnosed diabetes[J]. Diabet Med, 2010, 27(3): 274-281.
- 黎衍云,李锐,张胜年,等. 无症状糖尿病不同筛查方法效果评价[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(6): 687-689.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[M]. Geneva: World Health Organization, 1999.
- LeFevre ML. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. Ann Intern Med, 2014, 161(5): 356-362.
- Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 312(21): 2234-2243.
- Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review[J]. Diabet Med, 2010, 27(1): 4-14.
- Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction[J]. Circulation, 2008, 118(9): 961-967.
- Foster A. An evaluation of NICE guidelines on foot care for patients with diabetes[J]. Nurs Times, 2004, 100(22): 52-53.

- [29] Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care[J]. *JAMA*, 2001, 286(11):1317-1324.
- [30] Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, et al. Gaps in public knowledge of peripheral arterial disease: the first national PAD public awareness survey[J]. *Circulation*, 2007, 116(18):2086-2094.
- [31] Lovell M, Harris K, Forbes T, et al. Peripheral arterial disease: lack of awareness in Canada[J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(1):39-45.
- [32] 中华医学会糖尿病学分会. 2 型糖尿病患者合并下肢动脉病变的筛查及管理规范[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(2):82-88.
- [33] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK prospective diabetes study group[J]. *BMJ*, 1998, 317(7160):703-713.
- [34] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on microvascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9590):829-840.
- [35] Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17):1575-1585.
- [36] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15):1565-1576.
- [37] Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials[J]. *Circulation*, 2011, 123(24):2799-2810.
- [38] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15):1392-1406.
- [39] Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Exploring the optimal combination therapy in hypertensive patients with diabetes mellitus[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, 7(11):1349-1361.
- [40] Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9 795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(3):493-498.
- [41] Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17):1563-1574.
- [42] Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease[J]. *JAMA*, 2009, 302(18):1993-2000.
- [43] Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(2):280-290.
- [44] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9435):685-696.
- [45] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5 963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9374):2005-2016.
- [46] Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2 532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA)[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5):1151-1157.
- [47] Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN)[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(7):1478-1485.
- [48] Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2008, 371(9607):117-125.
- [49] Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of 740 000 patients[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11):1409-1415.
- [50] Kohno T. Report of the American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2014, Chicago[J]. *Circ J*, 2015, 79(1):34-40.
- [51] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9784):2181-2192.
- [52] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(17):1279-1291.
- [53] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials[J]. *Lancet*, 2010, 375(9716):735-742.
- [54] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(24):2556-2564.
- [55] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11):1345-1361.
- [56] Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(2):267-272.
- [57] Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9729):1875-1884.
- [58] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21):2109-2122.
- [59] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22):2089-2099.
- [60] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24):2255-2267.
- [61] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):203-212.
- [62] Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(22):2373-2383.
- [63] Rocca B, Santilli F, Pitocco D, et al. The recovery of platelet

- cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(7):1220-1230.
- [64] Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease[J]. *Am Heart J*, 2012, 164(4):600-606.
- [65] Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration[J]. *BMJ*, 1994, 308(6921):81-106.
- [66] Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation[J]. *Circulation*, 2010, 121(24):2694-2701.
- [67] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(13):1635-1701.
- [68] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9678):1849-1860.
- [69] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20):2001-2015.
- [70] Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 [J]. *Circulation*, 2008, 118(16):1626-1636.
- [71] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1045-1057.
- [72] James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(24):3006-3016.
- [73] James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial[J]. *Circulation*, 2010, 122(11):1056-1067.
- [74] Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(5):383-393.
- [75] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6):580-591.
- [76] Yang Y, Yao JJ, Du JL, et al. Primary prevention of macroangiopathy in patients with short-duration type 2 diabetes by intensified multifactorial intervention: seven-year follow-up of diabetes complications in Chinese[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4):978-984.
- [77] Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(6):474-480.
- [78] Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(17):1790-1799.
- [79] Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(6):357-369.
- [80] The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial[J]. *Diabetes*, 1996, 45(10):1289-1298.
- [81] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. *BMJ*, 2000, 321(7258):405-412.
- [82] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):977-986.
- [83] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(4):486-494.
- [84] Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(11):2288-2298.
- [85] Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group[J]. *BMJ*, 1997, 314(7093):1512-1515.
- [86] Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26:650-661.
- [87] Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, et al. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study[J]. *Cardiovasc Res*, 1997, 34(1):248-253.
- [88] Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4):765-770.
- [89] Fisher M. Impact of hypoglycaemia on coronary artery disease and hypertension[J]. *Diabetes Nutr Metab*, 2002, 15:456-459.
- [90] Heller SR. Cardiac arrhythmias in hypoglycaemia [J]. *Diabetes Nutr Metab*, 2002, 15(6):461-465.
- [91] Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(20):2501-2555.
- [92] Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, et al. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study)[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2(6):524-531.
- [93] Bhamidipati CM, LaParo DJ, Stukenborg GJ, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(2):543-551.
- [94] Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(24):2503-2515.
- [95] Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction [J].

- Circulation, 2009, 120(25):2529-2540.
- [96] Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes[J]. Ann Intern Med, 2009, 151(6):394-403.
 - [97] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Lancet, 2009, 373(9677):1765-1772.
 - [98] Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review[J]. BMJ, 2007, 335(7618):497.
 - [99] Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2011, 4(1):53-58.
 - [100] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2005, 366(9493):1279-1289.
 - [101] Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2006, 368(9541):1096-1105.
 - [102] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis[J]. N Engl J Med, 2007, 357(1):28-38.
 - [103] Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study[J]. Circulation, 2005, 111(5):583-590.
 - [104] Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia[J]. N Engl J Med, 2012, 367(4):319-328.
 - [105] Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice[J]. Curr Drug Metab, 2011, 12(1):57-69.
 - [106] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药用药原则中国专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(10):865-870.
 - [107] Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2004, 25(22):1990-1997.
 - [108] Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart[J]. Heart, 2007, 93(1):72-77.
 - [109] Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD; the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European association for the study of diabetes (EASD)[J]. Eur Heart J, 2013, 34(39):3035-3087.
 - [110] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(18):1929-1949.
 - [111] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013[J]. Diabetes Care, 2013, 36 Suppl 1:S11-S66.
 - [112] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2007, 30(1):162-172.
 - [113] Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia--full report[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(1):29-60.
 - [114] Antithrombotic trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324(7329):71-86.
 - [115] Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(6):625-628.
 - [116] Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(3):615-629.
 - [117] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators[J]. N Engl J Med, 2000, 342(3):145-153.
 - [118] Daly CA, Fox KM, Remme WJ, et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy[J]. Eur Heart J, 2005, 26(14):1369-1378.
 - [119] Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. N Engl J Med, 2008, 358(15):1547-1559.
 - [120] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2007, 28(13):1598-1660.
 - [121] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2011, 32(23):2999-3054.
 - [122] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2012, 33(20):2569-2619.
 - [123] Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2006, 27(11):1341-1381.
 - [124] Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study[J]. Lancet, 2006, 368(9540):998-1004.
 - [125] Damman P, Hirsch A, Windhausen F, et al. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(9):858-864.
 - [126] Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein II b/III

- a inhibitor tirofiban[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(25):1879-1887.
- [127] Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the primary coronary angioplasty vs thrombolysis-2 trial [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(13):1353-1359.
- [128] Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9670):1190-1197.
- [129] Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (coronary artery revascularization in diabetes) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(5):432-440.
- [130] Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(5):1006-1013.
- [131] Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(10):961-972.
- [132] Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(25):2375-2384.
- [133] Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: results from the FREEDOM trial [J]. *Circulation*, 2013, 127(7):820-831.
- [134] Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ, et al. Outcomes in diabetic and nondiabetic patients treated with everolimus- or paclitaxel-eluting stents: results from the SPIRIT IV clinical trial (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(25):2084-2089.
- [135] Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, et al. Outcome of sirolimus-eluting versus zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a SORT OUT III Substudy) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(9):1232-1237.
- [136] Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 53(1):45-51.
- [137] Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8):2154-2162.
- [138] Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group [J]. *Diabetes Metab*, 1997, 23(3):213-218.
- [139] MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(10):1224-1240.
- [140] Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular Events and Ramipril) study [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3):855-860.
- [141] Jarnert C, Melcher A, Caidahl K, et al. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes [J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(11):1080-1087.
- [142] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14):1787-1847.
- [143] Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan [J]. *Lancet*, 2002, 360(9335):752-760.
- [144] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(20):1893-1906.
- [145] Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial [J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):772-776.
- [146] McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(16):1477-1490.
- [147] Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF [J]. *Am Heart J*, 2005, 149(1):159-167.
- [148] Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials [J]. *Am Heart J*, 2003, 146(5):848-853.
- [149] Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(9):1529-1538.
- [150] Browne SK, Holland SM. Anticytokine autoantibodies in infectious diseases: pathogenesis and mechanisms [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12):875-885.
- [151] Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(11):1143-1153.
- [152] Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists [J]. *Circulation*, 1999, 99(23):3028-3035.
- [153] Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9):1128-1135.
- [154] Latini R, Staszewsky L, Sun JL, et al. Incidence of atrial fibrillation in a population with impaired glucose tolerance: the contribution of glucose metabolism and other risk factors. A post hoc analysis of the Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research trial [J]. *Am Heart J*, 2013, 166

- (5):935-940.
- [155] Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, et al. Brief episodes of silent atrial fibrillation predict clinical vascular brain disease in type 2 diabetic patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(6): 525-530.
- [156] Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(15):1421-1428.
- [157] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Europace, 2010, 12(10):1360-1420.
- [158] Forleo GB, Mantica M, De Luca L, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009, 20(1):22-28.
- [159] Forleo GB, Mantica M, De Luca L, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009, 20(1):22-28.
- [160] Tang RB, Dong JZ, Liu XP, et al. Safety and efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus--single center experience [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2006, 17(1):41-46.
- [161] Gu J, Liu X, Wang X, et al. Beneficial effect of pioglitazone on the outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus[J]. Europace, 2011, 13(9):1256-1261.
- [162] Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, et al. Sudden coronary death in women[J]. Am Heart J, 1998, 136(2):205-212.
- [163] Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, et al. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death[J]. Eur Heart J, 2005, 26(20):2142-2147.
- [164] Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study)[J]. Am J Cardiol, 2000, 86(3): 309-312.
- [165] Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Diabetes Care, 2005, 28(3):668-674.
- [166] Barthel P, Bauer A, Müller A, et al. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction[J]. Diabetes Care, 2011, 34(8):1833-1837.
- [167] Li X, Ren H, Xu ZR, et al. Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval among Chinese patients with type 2 diabetes[J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012:234084.
- [168] Ziegler D, Zentai CP, Perz S, et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study[J]. Diabetes Care, 2008, 31(3):556-561.
- [169] Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease [J]. Circulation, 2009, 120(21): 2053-2061.
- [170] Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2000, 19(2):174-177.
- [171] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis [J]. JAMA, 2007, 297(11):1197-1206.
- [172] Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003, 26(4):341-347.
- [173] Lindström J, Louheranta A, Manninen M, et al. The Finnish diabetes prevention study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity [J]. Diabetes Care, 2003, 26(12):3230-3236.

(收稿日期:2015-02-12)

(本文编辑:干岭)