

为促进国内内分泌和心血管领域的学术交流，5月21日，由国家心血管病中心、中国循环杂志社和武田共同主办的“明糖证道·智藏心声——第三届糖心语路高峰论坛”在京召开。国家心血管病中心、中国医学科学院阜外医院刘力生教授、高润霖院士，解放军总医院母义明教授和首都医科大学附属北京安贞医院马长生教授担任大会主席。大会邀请到数十名国内外专家作专题演讲，内容涉及非酒精性脂肪肝、高血压、降糖药物应用、胰岛素抵抗、餐后血糖管理等方面，来自全国各地的450余位心内科、内分泌科、肾内科等医生共享学术盛宴。



与会专家现场合影，包括母义明教授、高润霖院士、Michael J Bloch 教授、刘力生教授、马长生教授、翟所迪教授、天津医科大学第二医院刘彤教授，以及武田公司商业运营副总裁王卫、心血管和肿瘤事业部负责人崔一

明糖证道·智藏心声

第三届糖心语路高峰论坛联动多学科 携手慢病管理

▲ 本报记者 牛艳红

高润霖院士致辞：

心血管病是我国疾病死亡的主要原因，占死亡原因构成的41%~43%，而且心血管病死亡仍呈不断上升趋势。根据《中国心血管病报告2015》，我国心血管病患者人数约2.9亿，即每10个成年人中就有2个人患心血管病。

高血压是心血管病最重要的危险因素。2012年国家卫生计生委公布的成年人高血压患病率为25.2%；“十二五”第五次高血压普查显示，我国15岁以上人群高血压患病率超过27%，可见高血压患病率仍在不断增加。据统计，每年由血压升高而导致的过早死亡达200多万人，直接经济损失达到360多亿。高血压防治至关重要。

糖尿病是冠心病的等危症，也是冠心病的危险因素，而我国现在已经成为糖尿病大国，糖尿病患病率仍呈上升趋势。因此高血压和糖尿病综合管理对医务工作者，特别是心血管、内分泌生来说任重而道远。由于心血管病治疗需要时间窗，危险因素控制后，需要一定的时间心血管病死亡才会下降。因此临床医生要做好预防工作，将时间窗提前，使心血管病死亡拐点早日实现。

非酒精性脂肪肝患者糖尿病风险不容忽视

复旦大学附属中山医院高鑫教授指出，非酒精性脂肪肝患者是2型糖尿病高危人群。肝脏脂肪含量超过10%时，多种代谢异常明显增加，降低肝脏脂肪含量对预防2型糖尿病有积极意义。

糖尿病防治应提前至NAFLD阶段

非酒精性脂肪肝（NAFLD）是多系统疾病，而且发生的时间点比糖尿病高凝状态和动脉粥样硬化更早，可以说处于启动地位。研究显示，NAFLD是糖尿病和心血管病的预测因子，重点防治阶段应前移到NAFLD阶段。

研究发现，NAFLD可使2型糖尿病发生风险增加2倍，而且与NAFLD的严重程度有关。肝脏过量脂质沉积主要是由于二脂酰甘油和乙酰辅酶A的过量，从而导致胰岛素信号传递增加，增加了肝脏和外周组织的胰岛素抵抗。

此外，NAFLD的存在与严重程度，不仅与心血管病和慢性肾脏病风险增加独立相关，而且在肝外慢性并发症、肥胖、糖尿病胰岛素抵抗、代谢紊乱的发病机制中也起着非常重要的作用。因此，更加关注NAFLD早期诊断和干预，使更多人群在降低心血管病、2型糖尿病、慢性肾脏病、肝癌风险方面获益。

NAFLD患者肝脏脂肪含量应降至<10%

脂肪肝定义为肝脏脂肪含量>5%，而当前常用的超声诊断脂肪肝的肝脏脂肪含量为>30%，导致肝脏脂肪含量5%~30%无法

早期诊断，因此及早对肝脏脂肪含量定量。

肝穿刺是NAFLD诊断的金标准，但其作为一项有创方法，难以用于常规诊断和监测。2006年，高教授课题组在国内首次建立了质子磁共振波谱方法，其是无创定量的金标准，但由于设备和技术条件要求高，以及价格因素，难以开展大样本研究。2011年，高教授团队建立了标化超声定量方法，该方法可靠、稳定、检测时间短，可以在大样本人群研究中探索肝脏脂肪含量和代谢异常的量效关系。

采用该方法，高教授团队对上海长风社区人群分析发现，

肝脏脂肪含量分布的中位数是5.6%，与美国Dallas研究采用磁共振波谱分析测定的结果一致。

进一步分析显示，肝脏脂肪含量>10%时，糖代谢风险明显升高。肝脏脂肪含量每增加1%，糖尿病前期风险增加3.2%，2型糖尿病风险增加1.7%。此外，肝脏脂肪含量>10%时，多代谢紊乱风险明显增加；肝脏脂肪含量>20%时，动脉粥样硬化风险明显增加。因此，初步确定引起多代谢异常的肝脏脂肪含量的切点为10%。NAFLD治疗应至少将肝脏脂肪含量降至10%以内，降低肝脏脂肪含量对预防2型糖尿病有积极意义。



高鑫 教授



翟所迪 教授



Michael J Bloch 教授



张志远 主任

纳入和排除标准，包括研究人群（P）、干预措施（I）、对照措施（C）、结局指标（O）和研究类型（S）。然后进行数据提取、质量评价和数据合并。

有效性评价 ENDURE 研究显示，阿格列汀持久有效控制血糖，2年疗效优于格列吡嗪，阿格列汀降低空腹血糖优于格列吡嗪，显著增加糖化血红蛋白（HbA_{1c}）达标率。阿格列汀Ⅲ期研究也显示，阿格列汀治疗26周后显著降低HbA_{1c}，使患者达标（HbA_{1c} ≤ 7.0%）比例显著增加，而且HbA_{1c}降低迅速并能持久有效。

安全性评价 EXAMINE 研究显示，阿格列汀不增加主

要心血管不良事件风险，而且不增加心衰住院发生风险，心衰住院风险低于（或无显著差异）磺脲类药物。此外，一项纳入62项随机对照研究、包括61 681例患者的网络Meta分析显示，与安慰剂相比，阿格列汀不增加心血管死亡、心肌梗死、卒中、全因死亡、心衰和不稳定型冠心病风险。另一项纳入5项观察性研究、涉及12万例患者的Meta分析也发现，DPP-4抑制剂与心衰风险无相关性。2015年美国糖尿病学会年会上报告的一项真实世界研究证据显示，DPP-4抑制剂的心衰住院风险低于（或无显著差异）磺脲类药物。近期发表

于《新英格兰医学杂志》的一项回顾性队列分析也显示，有/无心衰2型糖尿病患者使用肠促胰素类药物，心衰住院发生风险并未增加。此外，对9项大型流行病学研究、130余万例患者、5000多例急性胰腺炎的分析显示，肠促胰素类药物不增加急性胰腺炎风险。

经济性评价 研究显示，与其他DPP-4抑制剂相比阿格列汀带来显著的医疗费用减少，可降低2型糖尿病相关并发症，减少进阶治疗需求，不良事件等相关的费用。

总体而言，DPP-4抑制剂阿格列汀具有良好的有效性、安全性和经济性。

与《新英格兰医学杂志》的一项回顾性队列分析也显示，有/无心衰2型糖尿病患者使用肠促胰素类药物，心衰住院发生风险并未增加。此外，对9项大型流行病学研究、130余万例患者、5000多例急性胰腺炎的分析显示，肠促胰素类药物不增加急性胰腺炎风险。

经济性评价 研究显示，与其他DPP-4抑制剂相比阿格列汀带来显著的医疗费用减少，可降低2型糖尿病相关并发症，减少进阶治疗需求，不良事件等相关的费用。

总体而言，DPP-4抑制剂阿格列汀具有良好的有效性、安全性和经济性。

高血压诊疗目标再探析

高血压患者应早期达标

2014年美国成人高血压治疗指南（JNC 8）提出，起始降压药物可考虑噻嗪类利尿剂、钙拮抗剂（CCB）、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）。但实际上，多数情况下均需降压药物联合治疗才能使血压达标。降压药物的联合应用需要根据患者的具体情况进行选择。

个体化制定血压目标值

JNC 8提出，大部分人的血压控制目标为140/90 mmHg；若年龄>60岁，不伴慢性肾脏病或糖尿病，则为150/90 mmHg。但近期研究对此提出挑战。

SPRINT 研究显示，与收缩压降至<140 mmHg相比，收缩压降至<120 mmHg可使心血管事件风险下降25%，死亡风险下降27%。然而，Michael J Bloch教授提出，该研究存在入选偏倚：如研究入选较大比例的黑人；患者基线血压水平不高（139 mmHg），且90%服用降压药物，包括阿齐沙坦、氯噻酮和氨氯地平，而氯噻酮的不良反应较大，导致研究人群更加严格。此外，SPRINT研究采用血压测量方式为诊室自动血压。与常用的诊室血压相比，诊室自动血压测量的收缩压相对低5~7 mmHg，舒张压低5 mmHg左右。因此，SPRINT研究结果可能并不适用于临床。

HOPE-3研究纳入12 705例心血管病中低危人群，采用2x2析因分析，评估降压联合治疗、降脂治疗及降压联合治疗与降脂治疗对于中低危人群的心血管事件的影响。结果显示，与安慰剂比较，坎地沙坦+氢氯噻嗪联合治疗可显著降低血压并降低卒中风险20%（图1）。虽然总体人群的心血管事件未明显降低，但对于基线血压>143.5 mmHg亚组患者的

心血管事件显著降低（图2）。该研究表明，对血压>140/90 mmHg心血管中低危患者，启动降压治疗是获益的，而且起始采用复方联合治疗安全、有效。

Bloch教授认为，对于高血压治疗的靶目标值采取个性化治疗方案，根据患者不同年龄、总体心血管风险、需要的药物种类，调整治疗方案。对于大部分患者，血压应降至<140/90 mmHg；对于老年体弱患者，血压应降至<150/90 mmHg；对于心血管高危的患者，若联用2~3种降压药可达标，且可密切监测不良反应，血压应降至<130/80 mmHg。

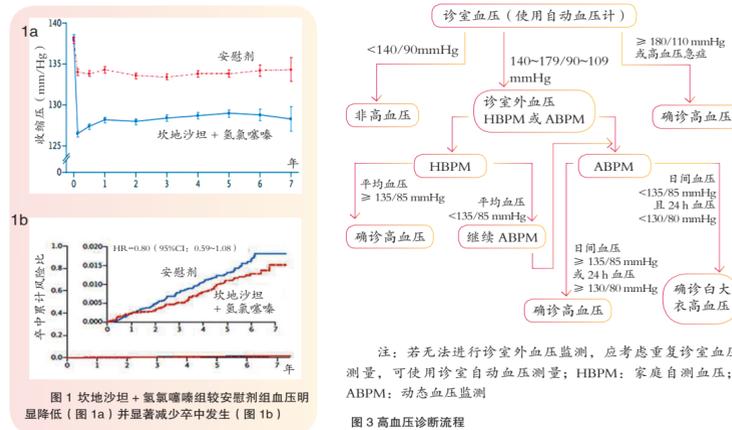
重视诊室外血压测量

目前常用的血压测量方法包括诊室自动血压测量、家庭自测血压和24 h动态血压监测（ABPM）。2011年英国NICE指南提出，诊室血压测量只用于筛查；如果诊室血压升高，应进行ABPM，且仅在日间血压>135/85 mmHg时给予治疗；若ABPM不可及，可使用家庭血压监测。而且成本效益分析提示，ABPM可节约更多费用。2015年美国预防医学工作组（USPSTF）也给出相似建议。Bloch教授拟定了高血压诊断的流程（图3）。

中国高血压管理应注重改变生活方式

数据显示，2015年中国高血压知晓率、治疗率和控制率分别为46.5%、41.1%和13.8%。知晓率与治疗率接近，说明提高知晓率对于提高治疗率至关重要；而控制率远远不足则说明，高血压患者未得到充分治疗或患者依从性较差，仍需进一步改善。中国高血压的可改变危险因素包括体力活动不足、饮酒、体质指数和腰围。要关注生活方式改变，若能控制这些危险因素，高血压患病人数将明显下降。

美国内华达大学医学院 Michael J Bloch 教授结合近期临床研究（SPRINT、HOPE-3）提出，应改变当前临床指南，个体化制定降压治疗目标值并尽早血压达标，重视高血压筛查以及诊室外血压测量。同时，应更加关注生活方式改变，包括控制肥胖、增加活动、减少烟酒摄入等。



亚组	平均收缩压 mmHg	血压差异 mmHg	坎地沙坦 + 氢氯噻嗪 事件数 / 总人数 (%)	安慰剂 事件数 / 总人数 (%)	危险比 (95%CI)	P 值	
总体	138.1	6.0/3.0	260/6356 (4.1)	279/6349 (4.4)	0.93 (0.79-1.10)	—	
收缩压	≤133.5 mmHg	122.2	6.1/3.1	70/2080 (3.4)	62/2122 (2.9)	1.16 (0.82-1.63)	0.02
131.6-143.5 mmHg	137.6	5.6/2.7	87/2120 (4.1)	81/2141 (3.8)	1.08 (0.80-1.46)	—	
>143.5 mmHg	154.1	5.8/3.0	103/2156 (4.8)	136/2084 (6.5)	0.73 (0.56-0.94)	—	

图2：基线血压 >143.5 mmHg 亚组患者的心血管事件显著减少

阿格列汀的发现故事

阿格列汀于2010年在日本审核通过，2013年在美国获批上市。从2002年阿格列汀研发课题立项到最终上市，共历经6年。北京生命科学研究所张志远主任分享了口服降糖药——阿格列汀的发现故事。

DPP-4 蛋白于1966年发现，但直到1995年，才被发现可作为糖尿病治疗靶点。2型糖尿病患者口服DPP-4抑制剂可增加GLP-1水平，减少胰高血糖素的释放，并维持餐后血糖水平正常。2002年，武田公司研发DPP-4抑制剂的课题立项。

为了快速获得DPP-4晶体结构，共做了28个蛋白样品用来结晶，通过接近7万次的结晶实验，生成了750个晶体，并对154个晶体进行了衍射筛查，从基因到晶体用时5个月。

公司制定了DPP-4抑制剂高水平临床候选的选择标准。首先要DPP-4抑制剂高效且具有高选择性，要求DPP-4的半抑制浓度（IC₅₀）<10 nM，对DPP-4的选择性较其他底物>1000倍，并非共价。其次，

要求为口服药物，且剂量可每日1次。此外，要求在动物糖尿病模型中有效、进行原始的安全/毒理学研究、所有其他重要参数具有高质量候选（如易于合成、制剂、可与其他糖尿病/心血管药物联合等）。为实验达到安全性指标，研究者设计了严格的流程，控制化合物的走向，反复测试、合成。要求满足所有指标。综合各方面因素，发现SYR124是一个良好的临床候选者。但引入杂环后，其生物利用率从80%降至1%，口服性消失。

进一步研究中，SYR85、SYR322、SYR619、SYR472四个基本满足要求的化合物被选为DPP-4临床前候选者，并最终选定SYR322（图4）。基因毒性和药物安全性数据，以及

对大鼠和狗进行的毒药实验数据显示，SYR322（阿格列汀）与SYR619相当，但阿格列汀的潜在毒副作用更小。

因此，阿格列汀成为最终的胜者。其DPP-4 IC₅₀为6.9 nM，为非共价键抑制剂，对DPP-4较S9蛋白酶（如DPP-8和DPP-9）的选择性>10000倍；代谢稳定性良好，在大鼠、狗和猴中药代动力学-药效动力学特征较好；且具有体内有效、易于制作、清除安全药理学筛查、清除毒物的优势。

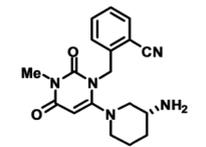


图4 阿格列汀化合物结构