



医师报
2021年10月21日

责任编辑：黄晶
美编：蔡云龙
电话：010-58302828-6868
E-mail: ysbhuangjing@163.com

ACADEMIC

学术

B1~B8 版

B1

降糖药物选择：心内科与内分泌科的分歧

▲ 河北省人民医院 郭艺芳



郭艺芳 教授

近年来，围绕2型糖尿病（T2DM）患者一线降糖药物的选择，心血管病学界与内分泌学界一直存在明显分歧，这种分歧集中表现在二甲双胍应否继续作为T2DM患者的基础与首选用药。关于此问题的争议不仅存在于国内，在国际上其争鸣更为激烈。

例如，由心血管病学者主导的2019年《ESC/EASD糖尿病、糖尿病前期与心血管病指南》以及2021年《ESC心血管病预防临床实践指南》均推荐经临床研究证实有益的钠-葡萄糖协同转运蛋白2（SGLT-2）抑制剂或胰高血糖素样肽1（GLP-1）受体激动剂作为确诊动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）及其高危患者的首选降糖药物，而同期颁布的由内分泌领域学者主导的ADA与AAACE/AACE指南则继续将二甲双胍作为所有T2DM患者药物治疗的基石与首选。这种争议与分歧的根源何在？

血糖达标 OR 改善临床预后

虽然两个专业领域的学者都不同意“为降糖而降糖、为达标而达标”，但是通过指南的主旨思想可以明确感受到，内分泌学者更关注血糖达标，而心血管病学者更关注降低心血管事件风险。作为心内科医生，笔者始终认为70%以上的T2DM患者因ASCVD致死致残，所以应将降低心血管事件风险作为选择降糖药的主要依据。

无论应用哪类药物，只要能安全有效地降低血糖水平，就能够预防急性高血糖事件与部分微血管并发症的发生。但在预防大血管并发症方面，只有SGLT-2抑制剂与GLP-1受体激动剂被具有足够统计学效应的大型RCT证实有益。

迄今没有一项专门针对

二甲双胍设计的大型RCT论证该药的大血管保护作用。正因如此，美国FDA批准的二甲双胍的临床适应证一直是“配合饮食和运动改善T2DM患者血糖控制”。换言之，二甲双胍是降糖药，不是防治ASCVD的药物。

这个问题不存在争议。而多种SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂已被美国、欧洲和我国批准用于降低T2DM患者心血管事件风险。假如将改善临床预后作为治疗目标，当然应优先推荐获益证据充分的药物用于心血管高危的T2DM患者。

强调以改善临床预后为中心并不排斥血糖达标的治疗策略，而片面强调血糖达标却可能忘记了降糖治疗的初衷：改善临床预后。

2008年前，糖尿病领域只有3项RCT研究，即UGDP、DCCT与UKPDS。其中因为UGDP存在种种瑕疵未被视为有效证据，DCCT是针对1型糖尿病（T1DM）患者所进行的，于是UKPDS研究便成为关于T2DM患者的唯一一项RCT研究。在这种背景下，在糖尿病指南制定过程中只有更多依靠观察性研究结论以及专家共识。

回顾既往版本的国内外糖尿病防治指南不难发现，在数年前的指南中仍然引用DCCT研究作为T2DM患者强化降糖获益的证据，而T1DM与T2DM病理机制大不相同，其证据显

然不宜相互引用。对于这个问题内分泌领域学者更清楚，这只是证据匮乏条件下的无奈之举。

正当人们对强化降糖获益信心满满之际，2008年起陆续揭晓的ADVANCE、ACCORD与VADT研究得出了令人意外的结论，显示强化降糖无助于改善T2DM患者大血管预后，甚至ACCORD研究显示，强化降糖可使死亡率增加。

对于这样的结论，很多内分泌学者难以接受，甚至在此后更新的指南中也只是轻描淡写、不愿直视。但客观地讲，这三大降糖试验与UKPDS主体研究（UKPDS 33）所得出的结论是相互印证的。总的来讲，这几项RCT

带给人们更多的是“不悦”、而不是“激动”。

随后几年，BARI2D、RECORD、ORIGIN研究相继得出令人失望的结果，而SAVOR、EXAMINE、TECOS等研究更是抹灭了人们对二肽基肽酶4（DPP-4）抑制剂的厚望。这一次“不悦”，使得人们对RCT失去了应有的热情与信赖，甚至很多学者宁愿选择忘记。当人们彻底心灰意冷之后，即便有强刺激也很难再次燃起激情。

2015年的EMPA-REG与2016年的LEADER研究引领的一系列具有颠覆性的、本应改写历史的里程碑式临床研究证据，已经很

难改变内分泌领域学者的治疗决策。

不能否认，这个时期内RCT研究结果对心内科医生与内分泌科医生产生了截然不同的影响：一项ALLHAT研究便将 α 受体阻滞剂剔除一线降压药，一项4S研究可以将他汀推向至高无上的宝座，HPS2-THRIVE与AIM-HIGH研究将烟酸类降脂药无情打入冷宫……

而在另一片战场，十余项设计严谨的关于SGLT-2抑制剂与GLP-1激动剂的大型临床试验结论却始终未能撼动没有一项RCT证据的二甲双胍的霸主地位。这只能反映两个专业领域学者对待循证医学理念存在鲜明反差。

美国心脏协会心衰指南发布 晚期心衰转诊心衰中心两步走

近期，美国心脏协会（AHA）发布了一份有关晚期心衰患者及时适当转诊的指南。（Circulation. 10月12日在线版）

晚期心衰患者转归差、死亡率高，对于这类患者，心脏移植与置入左室辅助装置是改善其生活质量和生存期的有效手段，尤其是依赖于正性肌力药物者。

该指南提出两步流程来识别D期心衰相关临床线索，并评估转诊到高级心衰中心的潜在益处。

第一步：每次就诊时识别

指南建议，心衰患者每次就诊均应评估其是否属于晚期心衰状态。提示患者处于晚期心衰边缘的情况包括：反复住院、不耐受指南推荐的治疗药物、心律失常负担增加和肾功能恶化。在不确定疾病严重程度的情况下，心肺功能测试有助于识别病情严重的患者。

影像学结果也可提示晚期心衰。以下结果提示存在晚期心衰（表1）：

明显的左心室扩大（如 $>8\text{ cm}$ ），明显的继发性二尖瓣关闭不全，存在肺动脉高压，或者尽管努力减轻充血但二尖瓣血流仍受限。

表1 提示晚期心衰患者的临床线索

依赖正性肌力药物
LVEF $\leq 25\%$ ，尤其心脏超声显示高危特征，包括Ⅲ级或Ⅳ级舒张功能障碍、严重的右室功能障碍、药物治疗后仍存在肺动脉压升高或严重二尖瓣狭窄
12个月内因失代偿性心衰住院或急诊就诊超过2次
持续的NYHA心功能Ⅲ级或Ⅳ级症状，包括疲劳和意识模糊
高风险生物标志物特征，如低钠血症、利钠肽或肌钙蛋白明显升高
增加利尿剂剂量（如 $>160\text{ mg/d}$ 呋塞米），或虽增加利尿剂剂量但持续水肿
由于低血压（收缩压 $<90\text{ mmHg}$ ）、头晕、乏力或恶心等不耐受症状使药物减量
由于低血压或肾脏不耐受，停用ACEI/ARB/ARNI
伴有肌酐/尿素氮升高的进行性肾功能衰竭
房颤复发或室速伴ICD放电
对心脏再同步化治疗无反应
心脏恶病质，即由于心衰导致的体重下降 $>5\%$
风险估测公式提示死亡风险高

如果出现灌注不良的同时，还存在心脏指数低或伴有右心房及肺毛细血

管楔压升高的明显充血，以及尽管积极应用利尿剂或指南推荐药物仍无法缓

解充血症状，均可预测预后不良。

第二步：评估转诊的获益

高级心衰中心，可进行多学科综合管理，其中可予以优化指南推荐的治疗，给予专业评估、器械疗法以及参与临床试验，还可得到姑息治疗专家以及其他非医疗帮助。转诊至高级心衰中心前要尊重患者个人意愿，以及考虑患者预期寿命以及整体功能状况。

此外还需考虑转诊时机，转诊过早会增加医疗费用和患者焦虑，也不会有更好转归，而延迟转诊则会增加进行性终末器官损害的风险。

指南指出，当患者疾

病严重程度与晚期心衰一致，且尚未发生不可逆转的终末器官损害，患者也未处于终末状态时，是评估转诊至高级心衰治疗的黄金窗口期。

指南也介绍了如何促进对晚期心衰的认知，其中包括促进患者参与、应用筛查工具评估预后、在医疗系统广泛识别晚期心衰患者高危特征。

另外应用远程医疗加强转诊医生与高级心衰中心临床医生的沟通，也有助于优化指南推荐治疗，促进患者症状无改善时个体化指导。

不论如何，随着我国老龄化进程，晚期心衰的诊疗面临较大挑战。

文/朱朱 文韬