

· 论著 ·

【编者按】 2020年版中国2型糖尿病(T2DM)防治指南数据显示,我国糖尿病患病率已上升至11.2%(依据WHO诊断标准)。诊断为T2DM后早期严格控制血糖能够降低患者长期心血管疾病等并发症的风险。来自JAMA的研究显示,二甲双胍(Met)用量超出耐受剂量时(>1 500 mg/d),阿卡波糖(Aca)的添加可明显降低糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平,且不会导致体质量、低血糖和心血管疾病风险的增加。当使用Met+Aca后仍无法达到理想的降糖效果时,如何选择第3种药物且不增加患者的不良风险事件,仍有待论证。为此,本研究通过回顾性队列研究方法,对Met+Aca治疗不佳的T2DM患者添加二肽基肽酶-4抑制剂(DPP-4i)还是胰岛素(Ins)而不增加不良事件风险进行了探究,为临床用药的合理性选择提供更多帮助!

降低二甲双胍联合阿卡波糖治疗不佳的2型糖尿病患者不良事件风险:加用二肽基肽酶-4抑制剂优于胰岛素



扫描二维码
查看原文

苏鹏¹, 刘宇琨², 梁小华³, 刘鑫³, 于耀惠¹,
黄鹏飞¹, 白玉茹³, 何晓燕³, 沈志红³, 马冬^{1*}

【摘要】 **背景** 临床上当二甲双胍(Met)联合阿卡波糖(Aca)无法达到理想降糖效果时,通常会选择再添加第3种药物,如胰岛素(Ins)、二肽基肽酶-4抑制剂(DPP-4i)等,但是目前三联治疗对2型糖尿病(T2DM)相关并发症影响的报道较少。**目的** 探讨DPP-4i联合Met和Aca(即Met+Aca+DPP-4i)与Ins联合Met和Aca(即Met+Aca+Ins)治疗T2DM患者的不良事件发生风险,旨在为临床治疗T2DM的药物选择提供帮助。**方法** 本研究为回顾性队列研究。选取2017-11-01至2020-08-01于石家庄市第二医院被确诊为T2DM且使用Met+Aca+DPP-4i或Met+Aca+Ins治疗的患者为研究对象。采用电话随访,自2017-11-20开始随访,随访截至2020-08-04。随访终点为发生预设的结局事件,若未发生结局事件,即到随访结束。预设的3个结局事件为非致命性心血管疾病、全因死亡、严重低血糖事件;发生复合非致命性心血管事件、全因死亡、严重低血糖事件中任意一项即为综合结局事件。采用倾向性评分匹配(1:1的比例进行资料匹配,卡钳值设为0.02),采用多因素Cox比例风险回归模型分析T2DM患者药物治疗后综合结局事件发生风险。分层分析各协变量对不同药物治疗患者综合结局事件发生风险的影响。**结果** 最终纳入T2DM患者1 570例,其中接受Met+Aca+Ins治疗者1 089例(Met+Aca+Ins组),接受Met+Aca+DPP-4i治疗者481例(Met+Aca+DPP-4i组)。采用倾向性评分匹配后,两组均434例。与Met+Aca+Ins组比较, Met+Aca+DPP-4i组患者综合结局事件(6.53/100人年)、复合非致命性心血管疾病(5.03/100人年)、全因死亡(0.73/100人年)、严重低血糖事件(0.73/100人年)发病密度相对降低。多因素Cox比例风险回归模型分析结果显示, Met+Aca+DPP-4i组患者发生综合结局事件风险较Met+Aca+Ins组减少67% [HR=0.34, 95%CI (0.23, 0.50), P<0.001], 发生复合非致命性心血管疾病风险较Met+Aca+Ins组减少52% [HR=0.48, 95%CI (0.30, 0.77), P=0.002], 发生全因死亡风险较Met+Aca+Ins组减少81% [HR=0.19, 95%CI (0.07, 0.56), P=0.003], 发生严重低血糖事件风险较Met+Aca+Ins组减少80% [HR=0.20, 95%CI (0.07, 0.59), P=0.003]。以综合结局事件为结局事件绘制生存曲线, Log-rank检验结果显示, Met+Aca+DPP-4i组患者生存率高于Met+Aca+Ins组($\chi^2=32.849$, P<0.001)。协变量交互作用分析结果显示,睡眠充足(>7 h/d)、不吸烟、无心血管疾病家族史的患者中, Met+Aca+DPP-4i治疗比Met+Aca+Ins治疗能明显降低T2DM患者综合结局事件发生风险(P值分别为0.008、0.031、0.042)。**结论** 在接受Met和Aca治疗失败的T2DM患者中,与联合Ins治疗相比,联合DPP-4i治疗的患者综合结局事件、心血管疾病、全因死亡和严重低血糖的发生风险低,并且对睡眠充足、不吸烟以及无心血管疾病家族史的患者效果更佳。

【关键词】 糖尿病, 2型; 二肽基肽酶IV抑制剂; 二甲双胍; 阿卡波糖; 药物相关性副作用和不良反应; 队列研究; 回顾性研究

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.02.022

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81700416)

1.063210 河北省唐山市, 华北理工大学公共卫生学院 2.050702 河北省石家庄市, 河北地质大学华信学院护理系 3.050051 河北省石家庄市第二医院

*通信作者: 马冬, 副研究员, 硕士生导师; E-mail: mamamadong@163.com

本文数字出版日期: 2022-01-27

苏鹏, 刘宇琨, 梁小华, 等. 降低二甲双胍联合阿卡波糖治疗不佳的 2 型糖尿病患者不良事件风险: 加用二肽基肽酶-4 抑制剂优于胰岛素 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (9): 1054-1061. [www.chinagp.net]

SU P, LIU Y K, LIANG X H, et al. Reducing the risk of adverse events in patients with type 2 diabetes who are poorly treated with metformin combined with acarbose: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor is better than insulin [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (9): 1054-1061.

Reducing the Risk of Adverse Events in Patients with Type 2 Diabetes Who are Poorly Treated with Metformin Combined with Acarbose: Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor is Better Than Insulin SU Peng¹, LIU Yukun², LIANG Xiaohua³, LIU Xin³, YU Yaohui¹, HUANG Pengfei¹, BAI Yuru³, HE Xiaoyan³, SHEN Zhihong³, MA Dong^{1*}

1.School of Public Health, North China University of Technology, Tangshan 063210, China

2.Nursing Department, Huaxin College of Hebei GEO University, Shijiazhuang 050702, China

3.Shijiazhuang Second Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050051, China

*Corresponding author: MA Dong, Associate researcher, Master supervisor; E-mail: mamamadong@163.com

【 Abstract 】 Background Clinically, when metformin (Met) combined with acarbose (Aca) cannot achieve the ideal hypoglycemic effect, a third drug will be usually added, such as insulin (Ins) or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i) etc., but there are few reports on the effect of triple therapy on complications related to type 2 diabetes (T2DM).

Objective To explore the risk of adverse events of DPP-4i combined with Met and Aca, Ins combined with Met and Aca in the treatment of T2DM patients, in order to provide help for the choice of drugs for clinical T2DM treatment. **Methods** In the retrospective cohort study, patients diagnosed with T2DM and treated with Met+Aca+ DPP-4i or Met+Aca+Ins in Shijiazhuang Second Hospital from November 1, 2017 to August 1, 2020 were selected as the study subject. Telephone follow-up was conducted from November 20, 2017 to August 4, 2020, the follow-up wasn't terminated until a preset outcome occurred, then that was recorded. The three prespecified outcome events were non-fatal cardiovascular disease, death from all causes, and severe hypoglycemic events. The comprehensive outcome events including all-cause death, or composite non-fatal cardiovascular events, or severe hypoglycemic events. Propensity score matching (1:1 ratio for data matching, caliper value set to 0.02) was used, and multivariate Cox proportional hazards regression model was used to analyze the risk of comprehensive outcome events in T2DM patients after drug treatment. Stratified analysis was performed on the effect of each covariate on the risk of comprehensive outcome events in patients treated with different drugs. **Results** Finally, 1 570 patients with T2DM were enrolled, including 1 089 patients who received Met+Aca+Ins treatment (Met+Aca+Ins group) and 481 patients who received Met+Aca+DPP-4i treatment (Met+Aca+DPP-4i group). There were 434 cases in both groups after propensity score matching. Compared with the Met+Aca+Ins group, the incidences of comprehensive outcome events (6.53/100 person-per year), non-fatal cardiovascular disease (5.03/100 person-years), all-cause death (0.73/100 person-per year), and severe hypoglycemic (0.73/100 person-er year) were lower in the Met+Aca+ DPP-4i group. The multivariate Cox proportional hazards regression model analysis showed that the risk of comprehensive outcome events in the Met+Aca+DPP-4i group was 67% lower than the Met+Aca+Ins group [HR=0.34, 95%CI (0.23, 0.50), P<0.001], the risk of composite non-fatal cardiovascular disease decreased by 52% compared with the Met+Aca+Ins group [HR=0.48, 95%CI (0.30, 0.77), P=0.002], and the risk of all-cause mortality was higher than the Met+Aca group. The Met+Aca+Ins group group decreased by 81% [HR=0.19, 95%CI (0.07, 0.56), P=0.003], and the risk of severe hypoglycemia decreased by 80% compared with the Met+Aca+Ins group [HR=0.20, 95%CI (0.07, 0.59), P=0.003]. The survival curve was drawn with the comprehensive outcome events as the outcome event. The results of Log-rank test showed that the survival rate of Met+Aca+DPP-4i group was higher than the Met+Aca+Ins group ($\chi^2=32.849$, P<0.001). The results of covariate interaction analysis showed that in patients with adequate sleep (>7 h/d), non-smoking, and no family history of cardiovascular disease, Met+Aca+DPP-4i treatment reduced the incidence of comprehensive outcome events in T2DM patients compared with Met+Aca+Ins treatment (P values were 0.008, 0.031, and 0.042, respectively). **Conclusion** After failure treatment of Met and Aca in T2DM patients, the supplementation of DPP-4i was associated with a lower risk of comprehensive outcome events, cardiovascular disease, all-cause mortality, and severe hypoglycemia compared with the Ins addition, particularly in patients with adequate sleep, no smoking, and without family history of cardiovascular disease.

Conclusion After failure treatment of Met and Aca in T2DM patients, the supplementation of DPP-4i was associated with a lower risk of comprehensive outcome events, cardiovascular disease, all-cause mortality, and severe hypoglycemia compared with the Ins addition, particularly in patients with adequate sleep, no smoking, and without family history of cardiovascular disease.

【 Key words 】 Diabetes mellitus, type 2; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Metformin; Acarbose; Drug-related side effects and adverse reactions; Cohort studies; Retrospective studies

【 Key words 】 Diabetes mellitus, type 2; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Metformin; Acarbose; Drug-related side effects and adverse reactions; Cohort studies; Retrospective studies

【 Key words 】 Diabetes mellitus, type 2; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Metformin; Acarbose; Drug-related side effects and adverse reactions; Cohort studies; Retrospective studies

【 Key words 】 Diabetes mellitus, type 2; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Metformin; Acarbose; Drug-related side effects and adverse reactions; Cohort studies; Retrospective studies

【 Key words 】 Diabetes mellitus, type 2; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Metformin; Acarbose; Drug-related side effects and adverse reactions; Cohort studies; Retrospective studies

【 Key words 】 Diabetes mellitus, type 2; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Metformin; Acarbose; Drug-related side effects and adverse reactions; Cohort studies; Retrospective studies

【 Key words 】 Diabetes mellitus, type 2; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Metformin; Acarbose; Drug-related side effects and adverse reactions; Cohort studies; Retrospective studies

【 Key words 】 Diabetes mellitus, type 2; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Metformin; Acarbose; Drug-related side effects and adverse reactions; Cohort studies; Retrospective studies

2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 是由多种因素 (包括遗传、环境、生活方式、年龄、B 细胞功能缺陷等因素) 导致的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 严重威胁人类健康^[1]。我国约有 60% 的 T2DM 人群未被诊断, 且患病率逐年增加, 年轻化趋势明显; 与此同时, 接受药物治疗的 T2DM 患者血糖控制状况也不理想^[2]。

一般情况下, 在调整饮食和运动方式后仍无法控制血糖时, 通常采用二甲双胍 (metformin, Met) 作为一线治疗药物进行治疗。当 Met 用量超出患者耐受剂量 (>1 500 mg/d) 时, 联合阿卡波糖 (acarbose, Aca) 可以显著降低糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平, 且不会导致体质量增加、低血糖以及心血管疾病发生风险增加。然而当 Met+Aca 仍无法达到理想降糖效果时, 通常会选择联合第 3 种药物, 如胰岛素 (Insulin, Ins)、二肽基肽酶 4 抑制剂 (dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP-4i) 等^[3]。但目前尚无在 Met+Aca 治疗失败后, 联合 Ins 或 DPP-4i 对控制 HbA_{1c} 水平、降低血糖以及心血管疾病风险的研究。因此, 评价 Met+Aca 治疗失败后三线药物 (Ins 与 DPP-4i) 的选择对治疗 T2DM 和预防心血管疾病并发症的发生具有重要的临床意义。另外, T2DM 患者主要担心 Ins 的强化治疗会导致低血糖。因此, 本研究主要探究 Met 联合 Aca 治疗失败后联合 DPP-4i 的安全性及与有效性, 为临床用药选择提供更多帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性队列研究。回顾性选取 2017-11-01 至 2020-08-01 于石家庄市第二医院确诊为 T2DM 且使用 DPP-4i 联合 Met 和 Aca (即 Met+Aca+DPP-4i) 或 Ins 联合 Met 和 Aca (即 Met+Aca+Ins) 治疗的患者为研究对象, 收集所有患者的基本信息、用药情况、实验室检查指标、临床特征指标、生活方式。

纳入标准: (1) T2DM 的诊断标准符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 版)》^[4]; (2) 年龄 >18 岁; (3) 使用 Met+Aca+DPP-4i 或 Met+Aca+Ins 的时间 >180 d。

排除标准: (1) 有心血管疾病史; (2) 使用 Met、Aca、Ins、DPP-4i 以外的其他降糖药物。所有研究对象自愿参加, 并签署知情同意书, 本研究经石家庄市第二医院伦理委员会批准 (审批号 17011)。

1.2 研究方法

1.2.1 患者信息的收集 基本信息: 性别、年龄、身高、体质量、体质指数 (BMI)、收缩压、舒张压; 实验室检查指标: 总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B、尿素氮、尿酸、血清白蛋白、血清免疫球蛋白、内生肌酐清除率、糖化血红蛋白; 临床特征指标: 糖尿病病程、药物 (除降糖药外) 使用情

本研究价值:

本研究发现二甲双胍 (Met) + 阿卡波糖 (Aca) 联合二肽基肽酶-4 抑制剂 (DPP-4i) 较 Met+Aca 联合胰岛素 (Ins) 能明显降低 2 型糖尿病 (T2DM) 患者复合非致命性心血管疾病、严重低血糖、全因死亡。发生复合非致命性心血管疾病、严重低血糖、全因死亡中任意一项即为综合结局事件。三线药物 DPP-4i 极大程度上可作为 Ins 的替代疗法, 生存情况更好, 并且在吸烟、睡眠时间充足、无心血管疾病家族史的人群中治疗效果更佳, 也消除了部分 T2DM 患者惧怕皮下注射 Ins 的心理顾虑。因此, 对于 T2DM 患者来说, DPP-4i 是一个较好的治疗选择。

况、心血管疾病家族史、合并症 (除非致命性急性心肌梗死以外的冠心病、心力衰竭、高脂血症、低蛋白血症、下肢动脉硬化栓塞); 生活方式: 吸烟情况 (吸烟: 近 1 年平均每天至少吸烟 1 支, 持续 >1 年, 且目前未戒烟)、睡眠时间。

1.2.2 分组 Ins 包括长效、短效、中效、预混 4 种类型。DPP-4i 包括目前在国内上市的西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀。依据治疗方案分为 Met+Aca+Ins 组 (仅行 Met+Aca+Ins 治疗)、Met+Aca+DPP-4i 组 (仅行 Met+Aca+DPP-4i 治疗)。

1.2.3 随访和结局事件的定义 本研究采用电话随访, 2017-11-20 开始, 截至 2020-08-04。随访终点为发生预设的结局事件, 若没发生预设的结局事件, 即到随访结束。预设的 3 个结局事件为: (1) 复合非致命性心血管疾病: 包括急性心肌梗死、脑卒中、外周血管疾病、缺血性心脏病; (2) 全因死亡: 任何原因导致的死亡; (3) 严重低血糖事件^[5]。发生复合非致命性心血管事件、全因死亡、严重低血糖事件中任意一项即为综合结局事件。

1.2.4 倾向性评分法 按照 1:1 的比例进行资料匹配, 卡钳值设为 0.02, 将基线信息中所有对结局事件可能产生影响的变量加入模型中矫正, 若倾向性评分逆概率处理加权法得出的结果与匹配后的结果相一致 (标准化差异值 <0.1), 则表明两组基线特征平衡。

1.2.5 敏感性分析、亚组分析 本研究的数据库指标缺失部分使用了多重插补的方法, 并做插补前和插补后的数据分析结果基本一致, 排除该方法对分析结果产生的偏倚。在保证数据随机化原则的基础上做亚组分析, 因为考虑到协变量可能会影响患者药物治疗后综合结局事件的发生。

1.3 统计学方法 通过医院信息中心服务器曼荼罗病例系统采集数据, 应用 SPSS 26.0、R Studio 4.1.1 统计软件进行数据分析。基线协变量的描述: 基线中符合正

态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计数资料以相对数表示。矫正混杂因素:采用倾向性评分匹配和逆概率处理加权法(作为标准平衡数据参考)^[6],以标准化差异值 <0.1 为组间平衡^[7]。发病密度的计算公式:在观察期间结局事件的发生例数 $\times 100/\text{观察期间观察对象总的随访时间}$ 。采用多因素Cox比例风险回归模型分析T2DM患者发生综合结局事件、全因死亡、复合非致命性心血管事件和严重低血糖事件的影响因素;采用Kaplan-Meier法绘制两组患者的生存曲线,生存曲线比较采用Log-rank(Mantel-Cox)检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共选取T2DM患者12 233例,排除年龄 <18 岁者16例,使用吡格列酮、噻唑烷二酮、利拉鲁肽、磺脲类、瑞格列奈、钠葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂5 369例,仅使用单药或两种药物联合降糖4 943例,拒绝参加研究96例,使用Met+Aca+DPP-4i或Met+Aca+Ins治疗时间 <180 d或中途加入其他降糖药或换药30例,有心血管病史209例,最终纳入T2DM患者1 570例。接受Met+Aca+Ins治疗者1 089例(Met+Aca+Ins组),Met+Aca+DPP-4i治疗者481例(Met+Aca+DPP-4i组)。

2.1 倾向性评分匹配 1 570例T2DM患者中男920例(58.60%)、女650例(41.40%),年龄18~98岁,平均年龄 (60.8 ± 12.3) 岁;Met+Aca+Ins组1 089例, Met+Aca+DPP-4i组481例。

倾向性评分匹配前, Met+Aca+Ins组和Met+Aca+DPP-4i组患者大部分临床资料间的标准化差异值 >0.1 ;采用倾向性评分匹配后, Met+Aca+Ins组和Met+Aca+DPP-4i组患者临床资料间的标准化差异值 <0.1 (表1)。倾向性评分匹配后Met+Aca+Ins组、Met+Aca+DPP-4i组均为434例。

2.2 倾向性评分匹配前、后两组患者结局事件发生情况、总生存时间及发病密度 倾向性评分匹配后,与Met+Aca+Ins组比较, Met+Aca+DPP-4i组患者发生综合结局事件(总生存时间536.00年)、复合非致命性心血管疾病(总生存时间536.52年)的生存时间相对延长。倾向性评分匹配后,与Met+Aca+Ins组比较, Met+Aca+DPP-4i组患者综合结局事件(6.53/100人年)、复合非致命性心血管疾病(5.03/100人年)、全因死亡(0.73/100人年)、严重低血糖事件(0.73/100人年)发病密度相对降低,详见表2。

2.3 倾向性评分匹配前、后两组患者综合结局事件发生风险比较 以T2DM患者是否发生综合结局事件为因变量(赋值:未发生=0,发生=1),以药物分组为自变量(赋值:Met+Aca+Ins组=0, Met+Aca+DPP-4i组

=1)进行多因素Cox比例风险回归模型分析,结果显示,倾向性评分匹配前, Met+Aca+DPP-4i组患者发生综合结局事件风险较Met+Aca+Ins组减少67% [$HR=0.33$, 95%CI(0.23, 0.47), $P<0.001$];倾向性评分匹配后, Met+Aca+DPP-4i组患者发生综合结局事件风险较Met+Aca+Ins组减少67% [$HR=0.34$, 95%CI(0.23, 0.50), $P<0.001$]。

以T2DM患者是否发生复合非致命性心血管疾病为因变量(赋值:未发生=0,发生=1),以药物分组为自变量(赋值:Met+Aca+Ins组=0, Met+Aca+DPP-4i组=1)进行多因素Cox比例风险回归模型分析,结果显示,倾向性评分匹配前, Met+Aca+DPP-4i组患者发生复合非致命性心血管疾病风险较Met+Aca+Ins组减少59% [$HR=0.41$, 95%CI(0.27, 0.62), $P<0.001$];倾向性评分匹配后, Met+Aca+DPP-4i组患者发生复合非致命性心血管疾病风险较Met+Aca+Ins组减少52% [$HR=0.48$, 95%CI(0.30, 0.77), $P=0.002$]。

以T2DM患者是否发生全因死亡为因变量(赋值:未发生=0,发生=1),以药物分组为自变量(赋值:Met+Aca+Ins组=0, Met+Aca+DPP-4i组=1)进行多因素Cox比例风险回归模型分析,结果显示,倾向性评分匹配前, Met+Aca+DPP-4i组患者发生全因死亡风险较Met+Aca+Ins组减少69% [$HR=0.31$, 95%CI(0.11, 0.86), $P=0.025$];倾向性评分匹配后, Met+Aca+DPP-4i组患者发生全因死亡风险较Met+Aca+Ins组减少81% [$HR=0.19$, 95%CI(0.07, 0.56), $P=0.003$]。

以T2DM患者是否发生严重低血糖事件为因变量(赋值:未发生=0,发生=1),以药物分组为自变量(赋值:Met+Aca+Ins组=0, Met+Aca+DPP-4i组=1)进行多因素Cox比例风险回归模型分析,结果显示,倾向性评分匹配前, Met+Aca+DPP-4i组患者发生严重低血糖事件风险较Met+Aca+Ins组减少82% [$HR=0.18$, 95%CI(0.06, 0.49), $P=0.001$];倾向性评分匹配后, Met+Aca+DPP-4i组患者发生严重低血糖事件风险较Met+Aca+Ins组减少80% [$HR=0.20$, 95%CI(0.07, 0.59), $P=0.003$]。

2.4 倾向性评分匹配后两组患者生存率比较 以综合结局事件为结局事件,绘制T2DM患者随访期间的生存曲线,见图1, Log-rank检验结果显示, Met+Aca+DPP-4i组患者生存率高于Met+Aca+Ins组,差异有统计学意义($\chi^2=32.849$, $P<0.001$)。

2.5 睡眠时间、吸烟和心血管疾病家族史与不同用药方式对综合结局事件的交互作用 考虑到协变量影响T2DM患者药物治疗后综合结局事件的发生情况,因此对所有指标与不同药物分组进行了交互作用分析,得到有交互作用的协变量做进一步的亚组分析,结果显示,

表1 倾向性评分匹配前后两组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data of patients in two groups before and after PSM

项目	倾向性评分匹配前		倾向性评分匹配后		标准化差异值		
	Met+Aca+Ins 组 (n=1 089)	Met+Aca+DPP-4i 组 (n=481)	Met+Aca+Ins 组 (n=434)	Met+Aca+DPP-4i 组 (n=434)	倾向性评分 匹配前	倾向性评分 匹配后	加权后
性别 [n (%)]							
男	633 (58.13)	287 (59.67)	252 (58.06)	254 (58.53)	0.031	0.009	0.012
女	456 (41.87)	194 (40.33)	182 (41.93)	180 (41.47)	0.031	0.009	0.012
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.6 ± 12.8	61.2 ± 11.2	61.6 ± 11.4	61.3 ± 11.1	0.057	0.032	0.020
年龄 [n (%)]							
18~45 岁	120 (11.02)	21 (4.37)	19 (4.38)	20 (4.61)	0.252	0.011	0.003
46~64 岁	372 (34.16)	194 (40.33)	165 (38.02)	172 (39.63)	0.128	0.033	0.001
≥ 65 岁	597 (54.82)	266 (55.30)	250 (57.60)	242 (55.76)	0.010	0.037	0.001
身高 ($\bar{x} \pm s$, m)	1.67 ± 0.08	1.67 ± 0.08	1.67 ± 0.08	1.67 ± 0.08	0.060	0.007	0.018
体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	73.2 ± 10.6	71.8 ± 11.4	72.2 ± 10.7	71.8 ± 11.3	0.123	0.026	0.020
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.2 ± 3.2	25.6 ± 3.1	25.7 ± 3.1	25.6 ± 3.1	0.198	0.032	0.032
BMI [n (%)]							
18.5~<24.0 kg/m ²	222 (20.39)	139 (28.90)	118 (27.19)	119 (27.42)	0.199	0.005	0.010
24.0~<28.0 kg/m ²	582 (53.44)	242 (50.31)	222 (51.15)	224 (51.61)	0.063	0.009	0.012
≥ 28.0 kg/m ²	285 (26.17)	100 (20.79)	94 (21.66)	91 (20.97)	0.127	0.017	0.024
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	134 ± 18	133 ± 17	134 ± 18	133 ± 17	0.067	0.040	0.022
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	80 ± 11	80 ± 10	80 ± 10	80 ± 10	0.025	0.005	0.024
总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.75 ± 1.23	4.72 ± 1.21	4.75 ± 1.23	4.75 ± 1.23	0.025	0.004	0.007
高密度脂蛋白 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.18 ± 0.29	1.20 ± 0.28	1.20 ± 0.30	1.19 ± 0.28	0.042	0.024	0.014
低密度脂蛋白 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.68 ± 0.89	2.60 ± 0.85	2.66 ± 0.83	2.62 ± 0.86	0.100	0.048	0.019
载脂蛋白 A1 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.15 ± 0.61	1.15 ± 0.30	1.15 ± 0.29	1.15 ± 0.30	0.013	0.004	0.013
载脂蛋白 B ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.81 ± 0.40	0.80 ± 0.33	0.81 ± 0.36	0.80 ± 0.34	0.031	0.014	0.004
尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.40 ± 1.69	5.44 ± 1.87	5.49 ± 1.80	5.42 ± 1.66	0.022	0.039	0.006
尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	283.23 ± 89.12	287.56 ± 91.65	289.09 ± 91.29	284.61 ± 89.85	0.048	0.049	0.002
血清白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	41.67 ± 4.72	42.27 ± 4.60	42.27 ± 4.25	42.08 ± 4.62	0.130	0.042	0.028
血清免疫球蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	26.47 ± 4.77	26.27 ± 4.82	26.35 ± 4.63	26.30 ± 4.87	0.042	0.010	0.001
内生肌酐清除率 ($\bar{x} \pm s$, ml/min)	93.99 ± 31.52	94.74 ± 33.81	93.47 ± 31.00	92.49 ± 27.57	0.023	0.033	0.021
糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, %)	9.46 ± 2.01	8.89 ± 1.91	9.03 ± 1.84	9.05 ± 1.90	0.291	0.006	0.020
糖尿病病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	9.82 ± 7.25	9.50 ± 7.10	9.58 ± 7.21	9.74 ± 7.25	0.045	0.021	0.020
糖尿病病程 [n (%)]							
≤ 5 年	376 (34.53)	158 (32.85)	149 (34.33)	138 (31.80)	0.036	0.054	0.012
>5~ ≤ 10 年	306 (28.10)	162 (33.68)	138 (31.80)	142 (32.72)	0.121	0.020	0.015
>10 年	407 (37.37)	161 (33.47)	147 (33.87)	154 (35.48)	0.082	0.034	0.026
睡眠时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	6.81 ± 1.21	7.07 ± 2.79	6.98 ± 1.18	7.05 ± 2.93	0.123	0.031	0.002
睡眠时间 [n (%)]							
<7 h/d	455 (41.78)	136 (28.27)	140 (32.26)	134 (30.88)	0.286	0.030	0.007
≥ 7 h/d	634 (58.22)	345 (71.73)	294 (67.74)	300 (69.12)	0.286	0.030	0.007
吸烟 [n (%)]	264 (24.24)	98 (20.37)	345 (79.50)	341 (78.57)	0.093	0.023	0.028
药物使用情况 [n (%)]							
仅使用降压药	606 (55.65)	345 (71.73)	258 (59.45)	252 (58.06)	0.052	0.028	0.012
仅使用降脂药	324 (29.75)	142 (29.52)	132 (30.41)	123 (28.34)	0.005	0.046	0.015
同时使用降压、降脂药	408 (37.47)	192 (39.92)	178 (41.01)	165 (38.02)	0.050	0.061	0.034
合并症							
高脂血症 [n (%)]	217 (19.93)	80 (16.63)	70 (16.13)	79 (18.20)	0.085	0.055	0.020
冠心病 [n (%)]	364 (33.43)	157 (32.64)	145 (33.41)	147 (33.87)	0.017	0.010	0.002
下肢动脉硬化性闭塞 [n (%)]	40 (3.67)	14 (2.91)	15 (3.46)	13 (3.00)	0.043	0.026	0.022
低蛋白血症 [n (%)]	6 (0.55)	5 (1.04)	2 (0.46)	4 (0.92)	0.055	0.056	0.006
心力衰竭 [n (%)]	3 (0.28)	1 (0.21)	1 (0.23)	1 (0.23)	0.014	<0.001	0.026
心血管疾病家族史 [n (%)]	64 (5.88)	30 (6.24)	23 (5.30)	27 (6.22)	0.015	0.040	0.003

注: Met= 二甲双胍, Aca= 阿卡波糖, Ins= 胰岛素, DPP-4i= 二肽基肽酶-4 抑制剂, BMI= 体质指数; 1 mm Hg=0.133 kPa

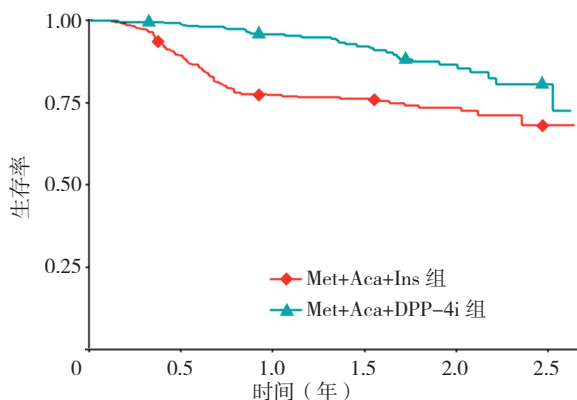
睡眠时间、吸烟和心血管疾病家族史 3 个协变量均影响两组药物治疗后综合结局事件的发生（交互 P 值均 <0.05 ）。

以 T2DM 患者是否发生综合结局事件为因变量（赋值：未发生 =0，发生 =1），以药物分组为自变量（赋值：Met+Aca+Ins 组 =0，Met+Aca+DPP-4i 组 =1），将睡眠时间、吸烟和心血管疾病家族史进一步行亚组分析，结

表 2 倾向性评分匹配前、后两组患者结局事件发生情况、总生存时间、中位随访时间及发病密度

Table 2 Outcome events, overall survival, median follow-up and incidence density of patients in two groups before and after PSM

终点事件	倾向性评分匹配前		倾向性评分匹配后	
	Met+Aca+Ins 组 (n=1089)	Met+Aca+DPP-4i 组 (n=481)	Met+Aca+Ins 组 (n=434)	Met+Aca+DPP-4i 组 (n=434)
综合结局事件				
发生人数 (人)	233	35	96	35
总生存时间 (年)	1266.34	584.38	501.46	536.00
中位随访时间 (年)	1.030	1.140	1.030	1.170
发病密度 (/100 人年)	18.40	5.99	19.14	6.53
复合非致命性心血管疾病				
发生人数 (人)	147	27	54	27
总生存时间 (年)	1323.60	584.90	521.69	536.52
中位随访时间 (年)	1.120	1.140	1.120	1.170
发病密度 (/100 人年)	11.11	4.62	10.35	5.03
全因死亡				
发生人数 (人)	33	4	22	4
总生存时间 (年)	1478.8	595.36	580.99	546.98
中位随访时间 (年)	1.310	1.140	1.250	1.200
发病密度 (/100 人年)	2.23	0.67	3.79	0.73
严重低血糖事件				
发生人数 (人)	53	4	20	4
总生存时间 (年)	1421.6	594.84	560.76	546.46
中位随访时间 (年)	1.250	1.140	1.295	1.200
发病密度 (/100 人年)	3.73	0.67	3.57	0.73



注：Met=二甲双胍，Aca=阿卡波糖，Ins=胰岛素，DPP-4i=二肽基肽酶-4 抑制剂

图 1 倾向性评分匹配后两组患者的生存曲线

Figure 1 Survival curves of two groups of patients after PSM

果显示，在睡眠时间 <7 h/d 的亚组中，Met+Aca+DPP-4i 组患者综合结局事件发生风险是 Met+Aca+Ins 组的 0.434 倍 [HR=0.434, 95%CI (0.242, 0.778)]；在睡眠时间 ≥ 7 h/d 的亚组中，Met+Aca+DPP-4i 组患者综合结局事件发生风险是 Met+Aca+Ins 组的 0.290 倍 [HR=0.290, 95%CI (0.173, 0.487)]；提示在睡眠充足 (>7 h/d) 的患者中，Met+Aca+DPP-4i 治疗较 Met+Aca+Ins 治疗能明显降低其综合结局事件发生风险 ($P=0.008$)。

在吸烟的患者中，Met+Aca+DPP-4i 组患者综合结局事件发生风险是 Met+Aca+Ins 组的 0.429 倍 [HR=0.429, 95%CI (0.281, 0.655)]；在不吸烟的患者中，Met+Aca+DPP-4i 组患者综合结局事件发生风险是 Met+Aca+Ins 组的 0.121 倍 [HR=0.121, 95%CI (0.042, 0.348)]；提示在不吸烟的患者中，Met+Aca+DPP-4i 治疗较 Met+Aca+Ins 治疗能明显降低其综合结局事件发生风险 ($P=0.031$)。

在有心血管疾病家族史的患者中，Met+Aca+DPP-4i 组与 Met+Aca+Ins 组患者综合结局事件发生风险间差异无统计学意义 [HR=1.020, 95%CI (0.319, 3.262)]；在无心血管疾病家族史的患者中，Met+Aca+DPP-4i 组患者综合结局事件发生风险是 Met+Aca+Ins 组的 0.291 倍 [HR=0.291, 95%CI (0.191, 0.445)]；提示在无心血管疾病家族史的患者中，Met+Aca+DPP-4i 治疗比 Met+Aca+Ins 治疗可降低其综合结局事件发生风险 ($P=0.042$)。

3 讨论

本研究结果显示，当使用 Met+Aca 治疗的 T2DM 患者达不到较好降糖效果而联合第 3 种药物时，与选择联合 Ins 相比，联合 DPP-4i 治疗的 T2DM 患者发生复合非致命性心血管事件、综合结局事件（复合非致命性心血管事件或全因死亡或严重低血糖事件）风险下降，并且综合结局事件和复合非致命性心血管事件发生时间相对延长。因此，建议将 DPP-4i 作为 T2DM 患者 Met+Aca 治疗降糖效果不佳时的最佳候选药物。此外，睡眠充足 (>7 h/d)、未吸烟以及无心血管疾病家族史的 T2DM 患者增加 DPP-4i 治疗后综合结局事件风险降低更加明显。

一项 Meta 分析结果显示，与 Met 单药治疗相比，使用 Met+Aca 治疗在总有效率、空腹血糖、餐后 2 h 血糖水平和糖化血红蛋白等指标上改善明显 [8]。尽管双药联合最初效果良好，但随着疾病的进展，部分 β 细胞已经失去功能，胰岛的分泌功能也逐渐下降，从而使 Met+Aca 治疗不能达到理想效果 [9]。因此，T2DM 患者通常需要多种降糖药才能达到血糖的良好控制 [10]，其中联合 Ins 是临床上最常见的方法，但严重低血糖、全因死亡、促进心脏血栓形成或心律失常等事件的发生情

本研究局限性:

首先,患者的药物依从性仍是一个主要问题,控制难度较大。所纳入的协变量除了糖化血红蛋白水平,还缺乏生活方式、药物成本、患者的习惯、患者的工资、患者的文化程度等方面的数据,可能会影响强化治疗药物的选择。倾向性评分匹配和加权虽然使两个治疗组之间协变量保持平衡,但只控制了基线中所观察到的协变量,在随访过程中,还有许多观察不到的时间依赖性混杂因素未得到控制,比如药物的依从性、强化治疗的适应证和禁忌证、用药的剂量等方面,在T2DM合并症发作后康复者还需采取针对性的干预保护措施。以外,对接近随访期限结束的患者随访时间只有几天。

基于以上局限性,后续研究需完善研究设计,继续向前随访一段时间,增加样本量,选取多中心样本,为T2DM治疗提供更加科学的临床证据。

况仍然值得关注^[11]。已有研究显示强化Ins治疗显著增加了低血糖发生风险,且对降低危重T2DM患者总体死亡率无益处^[12]。此外,最近报道的几项临床试验结果显示注射Ins与心血管风险增加和死亡率恶化之间存在很强的剂量依赖关系^[13]。

研究显示,在52~152周的随访时间段内,服用与不服用DPP-4i抑制剂的T2DM患者治疗结果显示,该药物治疗并未显著增加这些T2DM患者的心血管结局,即心血管死亡〔OR=1.00, 95%CI(0.90, 1.10), P=0.93〕、卒中〔OR=1.03, 95%CI(0.89, 1.18), P=0.72〕、心肌梗死〔OR=0.97, 95%CI(0.88, 1.07), P=0.59〕、全因死亡率〔OR=0.84, 95%CI(0.59, 1.18), P=0.31〕^[14]。但也有研究显示,DPP-4i的使用可降低心血管疾病和全因死亡的风险^[15]。此外,考虑到Aca与DPP-4i的潜在协同效应,这种组合在T2DM的治疗中可能是一个较理想的选择。因此, Met、Aca和DPP-4i三联用药成为低血糖发生风险高、碳水化合物摄入量高或餐后血糖高老年患者的最佳候选药物之一^[10],本研究与上述研究结论一致。

有关心血管健康的研究推荐的最短睡眠时间为7 h/d,但对于T2DM患者最佳健康的睡眠时间没有明确建议^[16]。有研究已经提出了一些机制来解释睡眠时间较短的人患心血管疾病的风险增加。有证据表明,睡眠不足会调节代谢和内分泌激素,如Ins和瘦素,导致食欲和葡萄糖代谢的改变,从而导致糖尿病患者病情的进一步恶化^[17-19]。吸烟是发生慢性病和过早死亡的主要原因,戒烟可极大降低这些风险^[20-21]。戒烟对糖尿病患者尤其重要,因为吸烟和胰岛素抵抗或血糖升高均

会极大增加其患心血管疾病或其他疾病的风险^[22]。一项前瞻性队列研究结果显示,糖尿病女性患者的吸烟状况与冠心病发生风险之间存在剂量反应关系,吸烟1~14支的患者〔HR=1.66, 95%CI(1.10, 2.52)〕、≥15支的患者〔HR=2.68, 95%CI(2.07, 3.48)〕冠心病发生风险增加^[23]。本研究结果显示,在睡眠充足(>7 h/d)、不吸烟、无心血管疾病家族史的患者中, Met+Aca+DPP-4i治疗较Met+Aca+Ins治疗能明显降低其综合结局事件发生风险(P<0.05);与上述研究结果一致。因此在选择药物治疗的同时,应尽可能嘱患者保证充足的睡眠进而达到最佳治疗效果,降低心血管并发症的发生风险。

本研究使用了倾向性评分匹配和加权来控制主要的混杂因素以及组间失衡(标准化差异值>0.1),并且建立在有破坏随机化分组平衡的前提下进行亚组分析,匹配后的数据结果与匹配前的统计结果基本一致,且本研究已将先前发生过心血管疾病的患者排除在外,增加了结果的可靠性。

综上所述,在同时接受Met和Aca治疗的T2DM患者中,与联合Ins相比,联合DPP-4i治疗的患者综合结局事件、心血管疾病、全因死亡和严重低血糖的发生风险低,生存情况更好,且对睡眠充足、不吸烟以及无心血管疾病家族史的患者效果更佳。因此,在T2DM的治疗中,DPP-4i仍然是一个非常重要的治疗选择。

作者贡献:苏鹏负责撰写论文,统计学处理以及分析结果的解释;苏鹏、马冬负责文章的构思与设计;苏鹏、黄鹏飞、白玉茹、何晓燕、沈志红负责数据收集;苏鹏、于耀惠负责数据整理;马冬、梁小华负责论文修订;马冬、刘宇琨负责文章的质量控制与审校,对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MINGRONE G, PANUNZI S, DE GAETANO A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2021, 397 (10271): 293-304. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32649-0.
- [2] FU L Y, ZHOU Y, SUN J X, et al. Atherogenic index of plasma is associated with major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 201. DOI: 10.1186/s12933-021-01393-5.
- [3] INZUCCHI S E, BERGENSTAL R M, BUSE J B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 140-149. DOI:

- 10.2337/dc14-2441.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095. Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2021, 13 (4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [5] WORKGROUP ON HYPOGLYCEMIA A D A. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia [J]. Diabetes Care, 2005, 28 (5): 1245-1249. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1245.
- [6] AUSTIN P C. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments [J]. Stat Med, 2014, 33 (7): 1242-1258. DOI: 10.1002/sim.5984.
- [7] HAVILAND A, NAGIN D S, ROSENBAUM P R. Combining propensity score matching and group-based trajectory analysis in an observational study [J]. Psychol Methods, 2007, 12 (3): 247-267. DOI: 10.1037/1082-989X.12.3.247.
- [8] LIU Z J, ZHAO X D, SUN W W, et al. Metformin combined with acarbose vs. single medicine in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. Exp Ther Med, 2017, 13 (6): 3137-3145. DOI: 10.3892/etm.2017.4333.
- [9] HOLLANDER P, SUGIMOTO D, VLAJNIC A, et al. Combination therapy with insulin glargine plus metformin but not insulin glargine plus sulfonylurea provides similar glycemic control to triple oral combination therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled with dual oral agent therapy [J]. J Diabetes Complications, 2015, 29 (8): 1266-1271. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.05.022.
- [10] MARÍN-PEÑALVER J J, MARTÍN-TIMÓN I, DEL CAÑIZO-GÓMEZ F J. Management of hospitalized type 2 diabetes mellitus patients [J]. J Transl Int Med, 2016, 4 (4): 155-161. DOI: 10.1515/jtim-2016-0027.
- [11] HOME P, ITZHAK B. Is insulin therapy safe? [J]. Am J Ther, 2020, 27 (1): e106-114. DOI: 10.1097/mjt.0000000000001077.
- [12] HOLLANDER P, SUGIMOTO D, VLAJNIC A, et al. Combination therapy with insulin glargine plus metformin but not insulin glargine plus sulfonylurea provides similar glycemic control to triple oral combination therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled with dual oral agent therapy [J]. J Diabetes Complications, 2015, 29 (8): 1266-1271. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.05.022.
- [13] HERMAN M E, O'KEEFE J H, BELL D S H, et al. Insulin therapy increases cardiovascular risk in type 2 diabetes [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2017, 60 (3): 422-434. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.09.001.
- [14] LIU D, JIN B, CHEN W, et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2019, 20 (1): 15. DOI: 10.1186/s40360-019-0293-y.
- [15] ZENG D K, XIAO Q, LI F Q, et al. Cardiovascular risk of sitagliptin in treating patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Biosci Rep, 2019, 39 (7): BSR20190980. DOI: 10.1042/BSR20190980.
- [16] CONSENSUS CONFERENCE PANEL, WATSON N F, BADR M S, et al. Joint consensus statement of the American academy of sleep medicine and sleep research society on the recommended amount of sleep for a healthy adult: methodology and discussion [J]. J Clin Sleep Med, 2015, 11 (8): 931-952. DOI: 10.5664/jcsm.4950.
- [17] KNUTSON K L, VAN CAUTER E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1129: 287-304. DOI: 10.1196/annals.1417.033.
- [18] SPIEGEL K, LEPROULT R, VAN CAUTER E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function [J]. Lancet, 1999, 354 (9188): 1435-1439. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
- [19] SPIEGEL K, TASALI E, PENEV P, et al. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite [J]. Ann Intern Med, 2004, 141 (11): 846-850. DOI: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008.
- [20] JHA P, RAMASUNDARAHETTIGE C, LANDSMAN V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (4): 341-350. DOI: 10.1056/NEJMsa1211128.
- [21] DUNCAN M S, FREIBERG M S, GREEVY R A Jr, et al. Association of smoking cessation with subsequent risk of cardiovascular disease [J]. JAMA, 2019, 322 (7): 642-650. DOI: 10.1001/jama.2019.10298.
- [22] CHAMBERLAIN J J, JOHNSON E L, LEAL S, et al. Cardiovascular disease and risk management: review of the American diabetes association standards of medical care in diabetes 2018 [J]. Ann Intern Med, 2018, 168 (9): 640-650. DOI: 10.7326/M18-0222.
- [23] AL-DELAIMY W K, MANSON J E, SOLOMON C G, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus [J]. Arch Intern Med, 2002, 162 (3): 273-279. DOI: 10.1001/archinte.162.3.273.

(收稿日期: 2021-11-22; 修回日期: 2022-01-10)

(本文编辑: 毛亚敏)