

# 糖尿病血脂异常的处理进展

沈迎 丁风华 陆林 张瑞岩 沈卫峰

**【摘要】** 糖尿病血脂异常主要表现为三酰甘油和小而致密低密度脂蛋白颗粒增高、高密度脂蛋白胆固醇降低、脂蛋白功能或质量异常,其发生机制主要与胰岛素抵抗和脂蛋白糖化有关。在处理糖尿病血脂异常时,应注重糖尿病心血管并发症的综合防治。改善生活方式和使用他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9 抑制剂以降低低密度脂蛋白胆固醇,仍是糖尿病血脂异常管理的主流。对三酰甘油明显增高的糖尿病患者,也可在注意不良反应的情况下,考虑联合应用贝特类药物或特殊疗法。新型降糖药物有助于调脂和降低心血管死亡率。

**【关键词】** 糖尿病;高脂血症;动脉粥样硬化

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.05.001

临床上,糖尿病(尤其是 2 型糖尿病)或糖尿病前期患者常合并血脂异常,后者是动脉粥样硬化性心血管疾病发生和发展的重要危险因素之一。因此,对糖尿病患者除控制血糖外,严格的血脂管理已成为心血管整体防治的重要部分<sup>[1-3]</sup>。

## 1 糖尿病和血脂异常的流行病学

《国际糖尿病联盟资料报告》指出,2014 年全世界约有 3.87 亿糖尿病患者(2 型糖尿病占 85%~95%),预期至 2035 年,糖尿病患者的人数增加 55%(达 6 亿)<sup>[4]</sup>。根据《中国心血管疾病报告 2017》,我国成人糖尿病标化患病率为 10.9%;男性高于女性;在老年人、城市居民、经济发达地区、超重和肥胖者中,糖尿病患病率较高(主要为 2 型糖尿病);糖尿病前期检出率为 35.7%<sup>[5]</sup>。近 5 年来,我国人群的平均总胆固醇增高 23.9%(0.91 mmol/L),三酰甘油水平增高 42.7%(0.47 mmol/L)。高胆固醇血症发生率东部地区(4.2%)高于中部(2.4%)和西部地区(3.1%)。尽管许多因素参与糖尿病患者动脉粥样硬化性心血管疾病的形成,但血脂异常是最常见、关键且可干预的因素<sup>[6-7]</sup>。在糖尿病患者中,任何血清胆固醇水平时冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的风险均增高,其与高三酰甘油的相

关性较一般人群更加密切。即使在血糖控制后,血脂异常仍可持续存在。流行病学研究发现,糖尿病患者血清总胆固醇或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)增高的发生率与非糖尿病患者无差异,但三酰甘油增高的发生率则明显高于非糖尿病者。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低的发生率几乎为非糖尿病者的 2 倍。我国 30%~40%糖尿病患者合并高脂血症。糖尿病患者的糖化血红蛋白与血清总胆固醇、三酰甘油、LDL-C 水平以及 LDL-C/HDL-C 比值呈正相关,与 HDL-C 呈负相关<sup>[8]</sup>。糖尿病患者的全因死亡率显著高于非糖尿病者;糖尿病可增加缺血性心脏病和脑卒中风险;糖尿病患者的心血管死亡风险为非糖尿病者的 3 倍。据统计,75%以上的糖尿病患者死于心脑血管疾病<sup>[6]</sup>。无冠心病的糖尿病患者的死亡率与心肌梗死但无糖尿病患者的死亡率相似,因此,糖尿病被认为是冠心病的等危症(risk-equivalent)。正确处理糖尿病血脂异常、减少动脉粥样硬化性心血管疾病,应该成为糖尿病患者降低死亡率和并发症、改善生活质量、减轻经济负担的重要任务。

## 2 糖尿病血脂异常的病理生理

传统认为,糖尿病血脂异常的特征性表现为脂质三联症(lipid triad),即血浆三酰甘油和小而致密低密度脂蛋白(sdLDL)颗粒增高、HDL-C 降低<sup>[2,6-7]</sup>。胰岛素抵抗在糖尿病血脂异常发生中具有十分关键的作用<sup>[4,9-11]</sup>。糖尿病患者的脂蛋白质

基金项目:国家自然科学基金(81070240);上海交通大学“医工交叉研究基金”(YG2016MS66);上海交通大学优青推进项目(17XJ110009)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

量(结构和功能)也发生异常变化,使其致动脉粥样硬化的作用增强<sup>[12]</sup>。

### 2.1 三酰甘油增高

胰岛素抵抗时,细胞内激素敏感性脂酶激活,促进脂肪组织的脂溶(lipolysis),增加非酯化脂肪酸释入血循环;肝脏载脂蛋白(apo)B降解降低;肝脏产生和分泌更具致动脉粥样硬化的极低密度脂蛋白(VLDL),伴 sdLDL 增高和 HDL-C 降低。三酰甘油与 LDL-C 和高尿酸血症呈正相关,而与 HDL-C 呈负相关。糖尿病时,三酰甘油与心血管风险明显相关,且常独立于其他心血管疾病的危险因素。空腹甘油三酯达 2.6~4.5 mmol/L 时,冠心病风险增加 2 倍;达 4.5~9.0 mmol/L 时,冠心病风险增加 9 倍<sup>[13]</sup>。

### 2.2 sdLDL 增高

糖尿病患者 sdLDL 增高的原因尚不清楚。胆固醇酯转运蛋白(CETP)将 VLDL 中的三酰甘油转运至 LDL,接着由肝酯酶介导脂溶,产生 sdLDL。某些研究提示,正常肝脏可分泌 sdLDL 特异性前体或直接分泌 sdLDL,进入血循环。血浆 VLDL 胆固醇颗粒和三酰甘油水平增高,使 CETP 促进三酰甘油向 LDL 转运,以减慢 LDL 转运胆固醇酯。富含三酰甘油的 LDL 被肝脂酶或脂蛋白脂酶水解,形成无胆固醇的 sdLDL 颗粒。研究表明,sdLDL 促进动脉粥样硬化,与糖尿病患者冠状动脉(冠脉)病变进展和心脏事件相关<sup>[14]</sup>。

### 2.3 HDL 降低

胰岛素抵抗时,CETP 将胆固醇酯从其他脂蛋白转运至富含三酰甘油脂蛋白的机制增强。同时,三酰甘油的逆转运使胆固醇酯缺乏的 HDL 成为富含三酰甘油。之后,肝脂酶清除三酰甘油,形成小而致密高密度脂蛋白(sdHDL)颗粒。apoA-I 从减小的 HDL 上脱离,经肾小球滤过,被肾小管细胞降解。

### 2.4 脂蛋白功能异常

糖尿病时,脂蛋白可发生糖化(glycation),如糖化 apoB 可增加 1 倍。糖化 LDL 更易氧化,抑制受体介导的分解代谢,致动脉粥样硬化作用更强。糖尿病使 HDL 功能异常,表现为阻止 LDL-C 致动脉粥样硬化结构改变的能力下降;抗氧化和抗炎作用降低;对抗氧化 LDL-C 抑制内皮依赖性血管松弛作用减弱。最近我们的研究显示,HDL 糖化进一步增加其分解代谢,降低心血管保护作用(包括将动脉壁的胆固醇移出、抗炎、抗氧化以及抗血栓形成),

促进动脉粥样硬化进程<sup>[12,15-17]</sup>。

## 3 糖尿病血脂异常的处理

糖尿病患者血脂异常的处理方法包括早期评估(特别是明确引起血脂异常的继发原因),生活方式干预,控制血糖至接近正常水平,调脂治疗。

### 3.1 生活方式干预

限制热量和减轻体质量对超重的糖尿病患者具有明确的价值。饮食对血脂谱的影响可能部分取决于基因和血脂表型。总的来说,减少饮食中饱和脂肪酸的摄入,有利于调整各种血浆脂蛋白中胆固醇的含量(包括 LDL-C、HDL-C)。用碳水化合物代替饮食中的饱和脂肪酸可能使三酰甘油增高,HDL-C 和 LDL-C 降低。用单不饱和脂肪酸或多不饱和脂肪酸替代饱和脂肪酸对 HDL-C 的作用较不明显。 $\omega$ -3 脂肪酸(鱼油)可降低三酰甘油,但临床试验表明,该药仅轻度增高 HDL-C 水平,对 LDL-C 的作用较小<sup>[18]</sup>。某些蛋白质(如豆类)对 HDL-C 具有特殊的作用。OMNI-Heart 研究发现,用蛋白质代替碳水化合物可轻度增高 HDL-C 和降低三酰甘油。少至中量饮酒(每天 1~2 杯或 15~30 g)对血糖、胰岛素敏感性或 HDL-C 和三酰甘油酶有急性作用,可降低心血管疾病风险。但在某些易感人群,乙醇将引起高血糖和高三酰甘油血症,尤其在过度饮酒时。理论上,应根据每个患者的基础血脂异常情况、个体反应性、患者的偏好制定合理的饮食方案。对 LDL-C 增高的患者,推荐限制饱和脂肪酸(占总热量<7%),胆固醇摄入<200 mg/d,多不饱和脂肪酸摄入 10%,单不饱和脂肪酸摄入 20%,蛋白质摄入 20%。对重度高三酰甘油血症患者,则应启动无脂肪饮食,直至血浆三酰甘油<11.3 mmol/L,然后进行维持饮食,使脂肪摄入量占总热量的 10%以下。

增加体力活动有助于减轻体质量,改善血糖控制和胰岛素敏感性(独立于体质量减轻),提高 HDL-C 水平(特别是基础 HDL-C>1.55 mmol/L 者)。HDL-C 升高的幅度取决于基因(特别是 CETP 和内皮酯酶多态性)。糖尿病患者有氧运动或阻力训练均有助于血糖控制,两者联合应用则疗效更好。对更年期后女性糖尿病患者的研究发现,饮食控制结合运动可使体质量中等程度减轻,减少腹部和内脏脂肪量,有效控制血糖。糖尿病患者参加指导性有氧运动可以降低 VLDL-apoB 总量。

### 3.2 降糖治疗

在糖尿病患者,血糖控制可降低循环中 VLDL,从而降低胆固醇和三酰甘油水平;通过减轻糖化、上调低密度脂蛋白受体而增加 LDL-C 分解代谢。因此,强化降糖治疗的心血管获益也很可能与其对脂蛋白代谢的作用(而非仅降低血糖)有关<sup>[10]</sup>。胰岛素治疗可增高 HDL-C 和降低血循环三酰甘油水平,特别是血糖控制不佳的患者。二甲双胍可降低血清三酰甘油,改善胰岛素抵抗。胰岛素增敏剂吡格列酮(pioglitazone)具有贝特类作用,可降低肝脏 apoC-III 产生和增高脂蛋白脂酶活性,导致血循环中 VLDL 更迅速地被清除<sup>[19]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) $\gamma$  增强剂通过直接血管作用和降低巨噬细胞介导炎性反应,而降低动脉粥样硬化<sup>[20]</sup>。钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂(恩格列净、卡格列净)治疗后三酰甘油降低,LDL-C 和 HDL-C 轻微增高<sup>[21-22]</sup>,主要心血管不良事件和心力衰竭住院率降低。但中度肾功能减退者应减量使用,不建议用于重度肾功能减退者。胰高糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂(艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、贝那鲁肽)减轻糖尿病患者体质量,降低肝脏 VLDL 的产生和新的脂质形成(de novo lipogenesis),降低心血管事件<sup>[23]</sup>。二肽基肽酶 IV (DPP4)抑制剂(西格列汀、沙格列汀、维格列汀)可抑制肝脏胆固醇合成。研究证明,不管是否应用他汀类药物,DPP4 抑制剂治疗(9.5 mg/d,12 周)均可使 LDL-C 降低<sup>[24]</sup>。对于 2 型糖尿病伴心血管疾病高风险患者,沙格列汀可能增加心力衰竭住院风险。肾功能不全者应用西格列汀、沙格列汀和维格列汀时应注意调整剂量。

### 3.3 调脂药物

3.3.1 他汀类药物 许多糖尿病患者即使在血糖控制后,仍持续存在血脂异常,这些患者常需要强化降脂治疗。他汀类药物是糖尿病血脂异常药物治疗的主流<sup>[25]</sup>。荟萃分析发现,他汀类药物治疗后不良心血管事件发生率降低与血清胆固醇水平绝对下降呈正相关,即胆固醇每降低 1.0 mmol/L,可使每年心血管死亡、再次血运重建和缺血性脑卒中发生率下降 20%<sup>[26]</sup>。即使对胆固醇水平正常或轻度增高者(总胆固醇 $<5.18$  mmol/L 或 LDL-C $<3.11$  mmol/L),他汀类药物治疗仍有效<sup>[27]</sup>。

3.3.2 依折麦布 依折麦布可抑制肠道外源性胆固醇吸收,使 LDL-C 降低 20%<sup>[28]</sup>。研究表明,他汀

类药物联合依折麦布可进一步降低 LDL-C 水平,降低心血管死亡率<sup>[27,29]</sup>。

3.3.3 贝特类药物 贝特类药物为 PPAR $\alpha$  增强剂。在肝脏,PPAR $\alpha$  诱导脂蛋白脂酶活性,增加三酰甘油的脂溶性;减少 apoC-III 基因表达,促进脂蛋白脂酶调节的 VLDL 颗粒分解;抑制 apoB 产生;诱导 apoA-I 和 apoA-II 的合成。因此,PPAR $\alpha$  可减少 VLDL 分泌和产生,增高血浆 HDL-C 水平,中度降低 LDL-C 水平。贝特类药物是目前降低三酰甘油的最有效药物,常与他汀类联合用于混合性血脂异常(特别是低 HDL-C 和高三酰甘油时)<sup>[30]</sup>。FIELD 和 ACCORD 试验显示,非诺贝特治疗使高三酰甘油和低 HDL-C 患者心血管死亡、心肌梗死、卒中、冠状动脉/颈动脉再次血运重建率降低 27%。目前,一些新型的贝特类药物在糖尿病伴高三酰甘油血症患者中的作用尚在研究<sup>[31]</sup>。

3.3.4  $\omega$ -3 脂肪酸 在药理学剂量时, $\omega$ -3 脂肪酸可降低 VLDL,降低血浆三酰甘油水平约 30%。 $\omega$ -3 脂肪酸与贝特类相互作用,可降低 apoB 分泌。同时,在糖尿病患者中, $\omega$ -3 脂肪酸具有降压和降低炎性标志物以及逆转胰岛素抵抗的作用<sup>[18,32]</sup>。

3.3.5 PCSK9 抑制剂 PCSK9 抑制剂可特异性阻断 LDL 受体降解,增加肝细胞表面 LDL 受体的表达,促进 LDL-C 代谢<sup>[33-34]</sup>。ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA 研究表明,他汀类药物治疗后血脂不达标患者,加用 PCSK9 抑制剂后,60% 以上患者 LDL-C $<70$  mg/dL。与基线测值相比,PCSK9 抑制剂治疗组在治疗 24 周和 52 周时 LDL-C 降低幅度明显大于依折麦布治疗组<sup>[35]</sup>。ODYSSEY COMBO II 研究也显示,PCSK9 抑制剂对 LDL-C 水平的改善优于依折麦布<sup>[36]</sup>。ODYSSEY LONG TERM 研究再次证实,PCSK9 抑制剂可显著降低动脉粥样硬化性心血管疾病患者 LDL-C 水平与终点事件发生率,血脂指标的改善优于安慰剂,且 PCSK9 抑制剂治疗 1 年以上的安全性与安慰剂相当<sup>[37]</sup>。另一项关于 PCSK9 抑制剂疗效和安全性的研究已在 2018 年美国心脏病学会年会上公布,该研究纳入全球 18 600 例急性冠脉综合征患者(其中 614 例中国患者),为 PCSK9 抑制剂心血管获益提供了循证依据。新近的欧洲指南已将 PCSK9 抑制剂用于心血管疾病的一级和二级预防<sup>[38]</sup>。

### 4 注意的问题

在糖尿病血脂异常的管理中,还有一些问题值

得关注。原则上讲,调脂的模式和目标需个体化。

#### 4.1 他汀类药物剂量

亚洲人群对他汀类药物的降脂反应性较西方人群更敏感,选择大剂量他汀药物治疗需十分谨慎。日本的研究发现,10~20 mg/d 普伐他汀已使 LDL-C 降低 25%。HPS2-THRIVE 研究显示,相同剂量的他汀类药物,亚洲人群 LDL-C 降低幅度较欧美人群更大,提示亚洲人群在服用他汀类药物后,血药浓度可能更高。此外,使用同等剂量他汀类药物,中国患者的不良反应率(肌病和转氨酶增高)为欧美人群的 10 倍。亚洲人群的基础 LDL-C 水平较欧美人群低。因此,2016 年《中国成人血脂异常防治指南》建议,起始宜用中等强度他汀,根据个体降脂疗效和耐受情况,适当调整剂量<sup>[8]</sup>。

#### 4.2 调脂达标

大量的研究表明,糖尿病患者如能达到较低的 LDL-C 水平,则更有助于动脉粥样硬化斑块消退,改善临床预后。遗憾的是,许多糖尿病患者未能达到血脂异常治疗的目标水平。DYSIS-China 研究调查了中国接受调脂治疗至少 3 个月、年龄>45 岁患者血脂达标和调脂药物的使用情况,结果显示,总达标率为 61.5%,其中极高危(急性冠脉综合征或缺血性心脏病合并糖尿病,治疗目标总胆固醇<120 mg/dL, LDL-C<80 mg/dL)、高危(缺血性心脏病或等危症或 10 年心血管风险达 10%~15%,治疗目标总胆固醇<160 mg/dL, LDL-C<100 mg/dL)、中危、低危患者的达标率分别为 39.7%、54.5%、73.4%、91.2%。这提示约 40% 的患者经过治疗,LDL-C 水平仍未达标,而且心血管风险越大,达标率越低<sup>[39]</sup>。该研究也提示,服用大剂量他汀类药物的高脂血症患者,其 LDL-C 的达标率并不优于服用较低剂量他汀类药物者。为此,临床医生需要改进血脂异常的处理策略;强化公众对降低血清胆固醇重要性的认知,增加对应用他汀类药物安全性的信心。ATP III 指出,糖尿病患者的 LDL-C 目标水平为<2.59 mmol/L(最好<1.81 mmol/L),三酰甘油的理想目标为<1.95 mmol/L, HDL-C>1.04 mmol/L。非 HDL-C 水平(总胆固醇减去 HDL-C)作为三酰甘油>2.26 mmol/L 患者的第二个治疗目标。

#### 4.2 联合用药

如经他汀类药物治疗后 LDL-C 水平不能达标,则需联合应用其他调脂药物。联合用药可能是干预血脂异常的趋势,糖尿病患者应用这一策略有望

获得更大程度的心血管收益。理论上的联合调脂方案有:他汀类药物+依折麦布类药物、他汀类药物+贝特类药物、他汀类药物+ $\omega$ -3 脂肪酸、他汀类药物+PCSK9 抑制剂等。固定复方制剂作为一线治疗的临床经验还非常有限。他汀类药物+贝特类药物联合治疗会增加横纹肌溶解的风险,因此,在联合用药时应使用小剂量,且用于不良反应很小的患者。

#### 4.3 新治疗靶点

在降低糖尿病患者血浆三酰甘油和胆固醇水平方面,一些新的治疗靶点正在研究中。ApoC-III 阻断脂蛋白脂酶,被视为水解血循环三酰甘油的限速酶,可增加肝脏 VLDL 摄取。敲除 ApoC-III 基因则血浆三酰甘油和心血管疾病发生率降低;apoC-III 反义疗法(antisense therapy)使严重高三酰甘油血症(甚至遗传性脂蛋白脂酶缺乏)患者血浆三酰甘油下降 50%<sup>[40]</sup>。应用促血管生成素样蛋白(angiotensin-like protein)抑制剂可调控脂蛋白脂酶。ANGPTL3 和 ANGPTL4(脂肪组织因子)可降低血浆 LDL-C 和三酰甘油水平<sup>[41]</sup>。应用 CETP 抑制剂可增高 HDL-C,但并不能有效降低糖尿病血脂异常风险<sup>[42-43]</sup>。最近的研究发现,这些药物降低心血管风险主要通过显著降低 LDL-C 的作用<sup>[44]</sup>。将来的研究还需聚焦 HDL 质量与功能的改善<sup>[12,15-16,45]</sup>。

### 5 小结

血脂异常是糖尿病患者的心血管危险因素之一。糖尿病血脂异常主要表现为三酰甘油和 sdLDL 颗粒增高、HDL-C 降低、脂蛋白功能或质量异常,其发生机制主要与胰岛素抵抗和脂蛋白糖化有关。改善生活方式和使用他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂或 PCSK9 抑制剂以降低 LDL-C,仍是处理糖尿病血脂异常的主流。对三酰甘油明显增高的糖尿病患者,也可在注意不良反应情况下,考虑联合应用贝特类药物或特殊疗法(如 apoC-III 反义治疗)。同样,对糖尿病血脂异常的患者,应使用新型的降糖药物(如 DPP4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、SGLT-2 抑制剂),这些药物已被证实能降低糖尿病患者的心血管死亡率和并发症,但对糖尿病血脂异常和脂蛋白糖化的改善作用还有待深入的研究。总之,糖尿病血脂异常患者的管理不能仅局限于调脂,而应注重糖尿病心血管并发症的综合防治。

## 参 考 文 献

- [1] Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(7):883-893.
- [2] Nelson AJ, Rochelau SK, Nicholls SJ. Managing dyslipidemia in type 2 diabetes[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(1):153-173.
- [3] Scicali R, Di Pino A, Ferrara V, et al. New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(3):209-218.
- [4] Geiss LS, Wang J, Cheng YJ, et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980-2012 [J]. JAMA, 2014, 312(12):1218-1226
- [5] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 23(1):1-8.
- [6] Khavandi M, Duarte F, Ginsberg HN, et al. Treatment of dyslipidemias to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(1):7.
- [7] Fan D, Li L, Li Z, et al. Effect of hyperlipidemia on the incidence of cardio-cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1):102.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10):833-853.
- [9] Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, et al. Diabetes dyslipidemia[J]. Diabetes Ther, 2016, 7(2):203-219.
- [10] Rodriguez V, Newman JD, Schwartzbard AZ. Towards more specific treatment for diabetic dyslipidemia[J]. Curr Opin Lipidol, 2018, 29(4):307-312.
- [11] Pan L, Yang Z, Wu Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China [J]. Atherosclerosis, 2016, 248:2-9.
- [12] Dai Y, Shen Y, Li QR, et al. Glycated apolipoprotein A-IV induces atherogenesis in patients with CAD in type 2 diabetes [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(16):2006-2019.
- [13] 中国胆固醇教育计划委员会. 高甘油三酯血症及其心血管风险管理专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(2):108-115.
- [14] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. [J]. Eur Heart J, 2017, 38(32):2459-2472.
- [15] Pu LJ, Lu L, Zhang RY, et al. Glycation of apoprotein A- I is associated with coronary artery plaque progression in type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Care, 2013, 36(5):1312-1320.
- [16] Sun JT, Shen Y, Lü AK, et al. Glycation of high-density lipoprotein in type 2 diabetes mellitus [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(21):4162-4165.
- [17] 龚冬火, 代杨, 丁风华, 等. 晚期糖基化终末产物促进糖尿病动脉粥样硬化形成的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2017, 44(6):326-328, 333.
- [18] Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks; Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals[J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(3):225-234.
- [19] Rodriguez V, Weiss MC, Weintraub H, et al. Cardiovascular disease leads to a new algorithm for diabetes treatment[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(5):1126-1133.
- [20] Kerman WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2016, 374(14):1321-1331.
- [21] Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials[J]. Diab Vasc Dis Res, 2015, 12(2):90-100.
- [22] Zinman B, Wanner G, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22):2117-2128.
- [23] Patel VJ, Joharapurkar AA, Shah GB, et al. Effect of GLP-1 based therapies on diabetic dyslipidemia [J]. Curr Diabetes Rev, 2014, 10(4):238-250.
- [24] Ueda S, Shimabukuro M, Arasaki O, et al. Effect of anagliptin and sitagliptin on low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetic patients with dyslipidemia and cardiovascular risk; rationale and study design of the REASON trial[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(1):73-80.
- [25] Catapano AL, Graham L, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias[J]. Eur Heart J, 2016, 37(39):2999-3058.
- [26] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 patients with diabetes in 14 randomized trials of statins; a meta-analysis [J]. Lancet, 2008, 371(9607):117-125.
- [27] Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial) [J]. Circulation, 2018, 137(15):1571-1582.
- [28] McPherson R, Hegele RA. Ezetimibe: rescued by randomization (clinical and Mendelian) [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(3):e13-e15.
- [29] Liu CH, Chen TH, Lin MS, et al. Ezetimibe-simvastatin therapy reduce recurrent ischemic stroke risks in type 2 diabetic patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101

- (8):2994-3001.
- [30] Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic Nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(8):655-666.
- [31] Camejo G. Phase 2 clinical trials with K-877 (pemafibrate): A promising selective PPAR- $\alpha$  modulator for treatment of combined dyslipidemia [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 261: 163-164.
- [32] Fedor D, Kelley DS. Prevention of insulin resistance by N-3 polyunsaturated fatty acids[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(2):138-146.
- [33] Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy[J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(2):76-91.
- [34] Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(8): 748-750.
- [35] Müller-Wieland D, Leiter LA, Cariou B, et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA trial. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidemia at high cardiovascular risk[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):70.
- [36] Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(19): 1186-1194.
- [37] Robinson JG, Farnier M, Krempf MA, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16):1489-1499.
- [38] Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society task force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practice guideline for use in patients at very high cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(29):2245-2255.
- [39] Zheng W, Zhang YJ, Bu XT, et al. LDL-cholesterol goal attainment under persistent lipid-lowering therapy in northeast China. Subgroup analysis of the dyslipidemia international study of China (DYSIS-China). *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(46):e8555.
- [40] Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(5): 438-447.
- [41] Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3):211-221.
- [42] Chait A, Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(11):112.
- [43] Kosmas CE, Dejesus E, Rosario D, et al. CETP inhibition: past failures and future hopes[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2016, 10: 37-42.
- [44] HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13):1217-1227.
- [45] 沈迎, 伍峰, 丁风华, 等. 2 型糖尿病患者血清糖化白蛋白水平与冠脉侧支循环的关系研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(5):338-342.

(收稿:2018-07-21 修回:2018-08-01)

(本文编辑:丁媛媛)