

• 论 著 •

阿卡波糖对慢性心力衰竭合并糖耐量减低患者 胰岛素抵抗和心功能的影响^{*}

徐佩尔, 颜雪芸, 王 斌

(上海市静安区市北医院心血管内科 200435)

摘 要:目的 观察阿卡波糖干预慢性心力衰竭(CHF)合并糖耐量减低(IGT)患者血糖、胰岛素敏感指数及心功能变化情况。方法 将 104 例 CHF 合并 IGT 患者按随机数字表法分为治疗组(A 组)和对照组(B 组),各 52 例。两组患者均给予规范心力衰竭治疗和健康生活方式管理,A 组在此基础上加用阿卡波糖,每 3 个月随访 1 次,了解药物不良反应、血糖水平、胰岛素敏感指数、6 min 步行距离、心血管不良事件。结果 A 组治疗后体质量指数、餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素、餐后 2 h 胰岛素较治疗前明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B 组治疗后空腹血糖、糖化血红蛋白较治疗前升高,6 min 步行距离明显缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 对于 CHF 合并 IGT 患者,应用阿卡波糖能降低高胰岛素血症,改善胰岛素抵抗,减少新发糖尿病,延缓心力衰竭的进程。

关键词:慢性心力衰竭; 糖耐量减低; 阿卡波糖; 胰岛素敏感指数

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.004 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)16-2340-04

The efficacy of acarbose on insulin resistance and heart function in chronic heart failure patients combined with impaired glucose tolerance^{*}

XU Peier, YAN Xueyun, WANG Bin

(Department of Cardiology, Jingan District North Hospital of Shanghai City, Shanghai 200435, China)

Abstract: Objective To observe the changes of postprandial blood glucose, insulin sensitive index and cardiac function of acarbose intervention on chronic heart failure(CHF) combined with impaired glucose tolerance(IGT) patients. **Methods** Totally 104 CHF patients with IGT were divided into treatment group(group A) and control group(group B) according to random number table method, 52 cases in each group. Two groups of patients were given standard heart failure treatment and healthy lifestyle management, on this basis, the group A was treated with acarbose, followed every 3 months for 1 times, the adverse drug reaction, blood glucose level, insulin sensitivity index, 6 minutes walking distance, adverse cardiovascular events were learned. **Results** After treatment, the body mass index, postprandial 2 h blood glucose, fasting insulin, and postprandial 2 h insulin in group A were decreased significantly compared with before treatment($P<0.05$); the fasting plasma glucose, glycosylated hemoglobin in group B were rased than before treatment, 6 minutes walking distance was significantly shortened($P<0.05$). **Conclusion** For CHF combined with IGT patients, acarbose can reduce high insulin hematic disease, improve insulin resistance, reduce the incidence of diabetes, delaying the process of heart failure.

Key words: chronic heart failure; impaired glucose tolerance; acarbose; insulin sensitive index

糖尿病增加心力衰竭(HF)的发病率与病死亡率早已证实。近来有研究发现,未达到糖尿病诊断的血糖阈值以下也增加 HF 的风险^[1-3]。在非糖尿病性慢性心力衰竭(CHF)患者中, HF 严重程度与胰岛素敏感指数(IAI)呈负相关,即心功能越差,胰岛素抵抗(IR)现象越明显,IAI 越低^[4]。本研究通过应用阿卡波糖改善 IR、降低高胰岛素血症对心肌的损害,从而观察其对心功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 6 月在本院就诊的 CHF 患者,心功能在纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅱ~Ⅲ级、3 餐以碳水化合物为主,行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)明确为 IGT 者共 104 例,所有患者均签署知情同意书。采用随机数字表法将 104 例患者分为治疗组(A 组)和对照组(B 组),各 52 例。两组患者均给予规范 HF 治疗和健康生活方式管理,A 组在此基础上加用阿卡波糖,对比两组 6 min 步行距

离、IAI、餐后 2 h 胰岛素、新发糖尿病的差异。A 组冠心病 36 例(69.23%),风湿性心脏病 7 例(13.46%),扩张型心肌病 2 例(3.85%),退行性心脏瓣膜病 7 例(13.46%);B 组冠心病 35 例(67.31%),风湿性心脏病 5 例(9.61%),扩张型心肌病 3 例(5.77%),退行性心脏瓣膜病 9 例(17.31%),两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、血压、血糖、血脂、心功能及服药方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 诊断和排除标准

1.2.1 CHF 诊断标准 按照《2014 年中国心力衰竭治疗指南》,根据 HF 典型临床表现结合心电图、心脏超声多普勒检查、X 线胸片、脑钠肽(BNP)予以诊断。

1.2.2 CHF 的 NYHA 分级标准 Ⅱ级:体力活动轻度受限,日常活动可引起气急、心悸;Ⅲ级:体力活动明显受限,稍活动即引起气急、心悸,有轻度脏器淤血体征。

^{*} 基金项目:上海市静安区青年课题资助项目(2014QN04)。

作者简介:徐佩尔,女,主治医师,主要从事慢性心力衰竭疾病的研究。

1.2.3 IGT 诊断标准 根据世界卫生组织相关诊断标准,空腹 mmol/L,低于 11.1 mmol/L。腹血糖(FPG)<6.1 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 hPPG)超过 7.8

表 1 A、B 两组治疗前年龄、性别、BMI、血压、血糖、血脂、心功能及服药比例比较 (n=52)

组别	男/女 (n/n)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	FPG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2 hPPG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
A 组	31/21	75.87±9.65	24.31±2.72	135.00±18.13	75.98±13.26	5.46±0.71	9.81±1.31
B 组	33/19	77.37±8.93	24.41±2.82	132.71±18.40	73.38±9.98	5.27±0.69	9.52±1.06
t/ χ^2	0.162	-0.823	0.177	-0.786	-1.128	-1.330	-1.245
P	0.687	0.413	0.860	0.440	0.262	0.186	0.216

组别	胆固醇 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	三酰甘油 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	高密度脂蛋白 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	低密度脂蛋白 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	心功能Ⅱ/ Ⅲ级(n/n)	安体舒通 [n(%)]	ACEI/ARB [n(%)]
A 组	3.78±1.01	1.19±0.84	1.07±0.30	2.24±0.83	45/7	48(92.31)	41(78.85)
B 组	3.93±0.86	1.38±0.91	1.12±0.38	2.21±0.80	44/8	49(94.23)	36(69.23)
t/ χ^2	-0.857	-1.110	-0.772	0.160	0.078	0.343	1.251
P	0.393	0.269	0.442	0.873	0.780	0.558	0.263

组别	β -受体阻滞剂[n(%)]	他汀类[n(%)]	地高辛[n(%)]	呋塞米/托拉塞米[n(%)]	抗血小板药物[n(%)]
A 组	38(73.08)	44(84.62)	6(11.54)	52(100.00)	47(90.38)
B 组	39(75.00)	36(69.23)	9(17.31)	51(98.08)	49(94.23)
t/ χ^2	0.050	3.467	0.701	1.000	0.135
P	0.823	0.063	0.402	0.500	0.713

注:ACEI/ARB为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂

1.2.4 OGTT 方法 早晨 7:00~9:00 受试者空腹至少 8 h 后口服溶于 300 mL 水内的无水葡萄糖粉 75 g,5 min 内服完。

1.2.5 排除标准 排除急性 HF、有糖尿病病史、恶性肿瘤、精神疾病、严重肝肾功能不全和内分泌疾病、活动性胃肠疾病、服用皮质醇激素及其他影响血糖药物者、严重肺部疾病、生活不能自理、认知障碍者。

1.3 方法 两组患者均给予规范 HF 治疗,并在医生指导下进行健康生活方式管理,A 组在此基础上加用阿卡波糖片(拜耳医药保健有限公司,规格为每片 50 mg)口服,从最小剂量每次 25 mg,3 次/日,逐步加量至每次 50 mg,3 次/日。

1.4 随访 每 3 个月随访 1 次,了解药物不良反应(低血糖、胃肠道反应、肝功能损害)、血糖水平、IAI、6 min 步行距离、心血管不良事件(MACE)等,并给予健康生活方式指导。平均随访 21.7 个月。失访 3 例,占总数的 2.88%。A 组失访 1 例,为男性,B 组失访 2 例,1 男 1 女,1 例为患者中途退出,另 2 例为

患者搬迁、失去联系。

1.5 观察指标及检查方法 主要观察指标:6 min 步行距离、IAI。次要观察指标:MACE、新发糖尿病。MACE 包括:心源性死亡、心肌梗死、不稳定型心绞痛、HF 再住院。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件包进行处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 Students *t* 检验,组内治疗前、后比较采用单样本配对 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 A 组治疗前、后各项指标比较 见表 2。A 组加用阿卡波糖治疗后 BMI、FPG、2 hPPG、空腹胰岛素、餐后 2 h 胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c)均较治疗前降低,IAI 升高,其中 BMI、2 hPPG、空腹胰岛素、餐后 2 h 胰岛素、IAI 差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 2 A 组治疗前、后各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	<i>n</i>	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	2 hPPG (mmol/L)	IAI*	空腹胰岛素 (μU/mL)	餐后 2 h 胰 岛素(μU/mL)	HbA1c (%)	6 min 步行 距离(m)
治疗前	52	24.31±2.72	5.46±0.71	9.81±1.31	-3.58±0.70	7.94±5.06	89.24±71.56	6.19±0.47	317.38±92.06
治疗后	51	24.00±2.79	5.32±0.91	8.75±2.07	-3.34±0.66	7.07±5.06	45.42±43.44	5.99±0.75	326.93±96.26
<i>t</i>		5.827	1.044	3.811	-1.883	2.041	4.383	1.819	-1.510
<i>P</i>		0.000	0.301	0.000	0.047	0.046	0.000	0.075	0.137

注:* IAI=1/FPG×空腹胰岛素,该数据为非正态分布,故取其自然对数表述

2.2 B 组治疗前、后各项指标比较 见表 3。B 组治疗后 FPG、2 hPPG、餐后 2 h 胰岛素、HbA1c 较治疗前升高,6 min

步行距离缩短,其中 FPG、HbA1c、6 min 步行距离差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.3 A、B 两组治疗后 MACE 及新发糖尿病发生情况比较 见表 4。A 组治疗后发生 MACE 例数较 B 组低,其中 HF 再住院及新发糖尿病例数明显低于 B 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 3 B 组治疗前、后各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	<i>n</i>	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	2 hPPG (mmol/L)	IAI*	空腹胰岛素 (μU/mL)	餐后 2 h 胰岛素 (μU/mL)	HbA1c (%)	6 min 步行 距离(m)
治疗前	52	24.41±2.82	5.27±0.69	9.52±1.06	-3.80±0.91	13.95±19.18	69.62±64.44	5.87±0.47	281.15±80.36
治疗后	50	24.40±2.91	5.63±0.99	10.32±0.69	-3.73±0.86	9.93±8.37	81.77±102.76	6.26±0.72	224.24±106.2
<i>t</i>		0.273	-2.961	-1.778	-0.688	1.530	-0.968	-4.038	4.683
<i>P</i>		0.786	0.005	0.080	0.494	0.132	0.338	0.000	0.000

注: * IAI=1/FPG×空腹胰岛素,该数据为非正态分布,故取其自然对数表达

表 4 A、B 两组治疗后 MACE 及新发糖尿病发生情况比较[*n*(%)]

组别	HF 再住院	心绞痛	心肌梗死	心源性死亡	新发糖尿病
A 组	15(29.41)	1(1.96)	0(0.00)	2(3.92)	8(15.69)
B 组	29(58.00)	2(4.00)	1(2.00)	4(8.00)	17(34.00)
χ^2	8.393	0.000	0.495	0.199	4.546
<i>P</i>	0.004	0.986	0.495	0.656	0.033

3 讨 论

血糖异常增加 HF 的发病和死亡风险,而 CHF 又易形成糖代谢紊乱,国外有学者提出“心源性糖尿病”这一概念,即 HF 患者有更高的新发糖尿病的概率,其主要原因可能与 IR 有关^[5-7]。

目前认为 CHF 易形成 IR、糖代谢紊乱的机制可能为:(1) HF 时交感神经被激活,儿茶酚胺释放增加,引起 IR,导致 IGT 和高胰岛素血症^[8]。(2)随着心排出血量降低,外周组织血供减少,导致肌肉摄取葡萄糖的作用减弱,促进 IR 形成。(3)心肌线粒体氧化磷酸化障碍,糖原合成减少,在受体后环节影响胰岛素的功能^[9]。(4)HF 时引起肝淤血,影响肝脏对胰岛素灭活减少。(5)炎症介质,如肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平升高,可降低胰岛素的敏感性^[10]。(6)瘦素水平升高,抑制脂肪合成,促进脂肪分解,产生大量游离脂肪酸,干扰肌肉对胰岛素的敏感性^[11]。在 IR 状态下高血糖水平会导致氧化应激和糖基化进程加剧,影响心肌、骨骼肌细胞能量代谢,加重心肌损害^[12]。

阿卡波糖能降低 BMI 及餐后血糖、减少餐后血糖升高引起的胰岛素释放,改善胰岛 β 细胞功能和 IR^[13-14],并且能降低 IL-6 水平^[15],发生低血糖的风险较小。本研究应用阿卡波糖对 CHF 合并 IGT 患者进行早期血糖管理,随访过程中仅 1 例患者发生轻度肝功能损害,在停用药物后肝功能恢复正常,无低血糖病例发生。少数(2 例)患者有轻度胃肠道反应,主要表现为腹胀、暖气,但随着服药时间延长及医生指导用药后均能耐受。本研究发现,A 组加用阿卡波糖治疗后 BMI、2 hPPG、空腹胰岛素、餐后 2 h 胰岛素、新发糖尿病均下降,IAI 升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B 组治疗后 FPG、2 hPPG、餐后 2 h 胰岛素、HbA1c 较治疗前升高,其中 FPG、HbA1c 差异有统计学意义($P<0.05$)。由此提示,阿卡波糖能有效控制餐后血糖、降低胰岛素水平、改善 IR。A 组治疗后 6 min 步行距离差异无统计学意义($P>0.05$),而 B 组 6 min 步行距离明显缩短,HF 再住院率升高,差异有统计学意义($P<0.05$),由此

提示 B 组心功能减退明显。
综上所述,对于 CHF 合并 IGT 患者,应重视其血糖管理,本研究发现,应用阿卡波糖治疗后能降低这部分人群高胰岛素血症,改善 IR,可减少新发糖尿病,延缓 HF 进程。

参考文献

[1] Barshehef A, Garty M, Grossman E, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospital nondiabetic patients with heart failure [J]. Arch Intern Med, 2006,15(3):1613-1619.

[2] Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, underlies left ventricular diastolic dysfunction[J]. Diabetes Care, 2011, 34(3):686-690.

[3] 彭晓玲, 林泽鹏, 张治伟, 等. 高血压患者糖代谢异常与血清脑钠肽水平及心功能[J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(6):495-498.

[4] 龚敏, 李涛, 马爱群. 慢性心力衰竭 NYHA 心功能分级与胰岛素抵抗相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(1): 50-51.

[5] 鞠敬, 葛德帅, 曹丽娅, 等. 非糖尿病充血性心力衰竭与胰岛素抵抗的相关分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(1):67.

[6] 龚敏, 卓小桢, 卢群, 等. 非糖尿病扩张型心肌病心力衰竭患者胰岛素抵抗、血清 TS2 与心功能相关性及其临床意义[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2012, 12(4):201-203.

[7] Inoue Y, Kawai M, Minai K, et al. The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure[J]. Metabolism, 2016, 65(3):38-47.

[8] Asbun J, Villarreal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(4):693-700.

[9] Zhang L, Jaswal JS, Ussher JR. Cardiac insulin-resistance and decreased mitochondrial energy production precede the development of systolic heart failure after pressure-overload hypertrophy[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(5): 1039-1048.

[10] 冯六六, 童步高, 周明成, 等. 充血性心力衰竭患者 TNF-α 和 IL-6 变化及临床意义[J]. 心脑血管病杂志, 2002, 19(2):94-95.

(下转第 2345 页)

裂伤所致,血清生物标志物能否预测轻型 TBI 所致的迟发性颅内出血值得探讨^[6]。

UCH-L1 是一个非常丰富的神经元特异性酶,代表 1% 和 5% 之间全溶性脑蛋白,在正常和神经病理条件下,过氧化物或蛋白质错误折叠去除,包括在神经退行性疾病发病中起重要作用。在病理条件下,细胞破坏导致这种蛋白质被释放到细胞外液。在脑脊液和血液中可测定这种神经元损伤标志物,并直接与损伤程度呈正比。由于这些特点,UCH-L1 已被提议作为一种新的 TBI 生物标志物。临床研究显示,在重型 TBI 患者脑脊液和血清中与无损伤对照组相比,UCH-L1 水平明显增加,同时,UCH-L1 水平与损伤程度和临床预后相关^[7-8]。

Papa 等^[9]报道 96 例轻型和中型 TBI(GCS 评分 9~15 分),CT 扫描阳性患者血清 UCH-L1 平均水平(1.618 ng/mL)明显高于 CT 扫描阴性患者血清 UCH-L1 水平(0.620 ng/mL)。使用临界值 0.09 ng/mL,CT 扫描发现颅内病灶的灵敏度和 1-特异度分别为 100% 和 21%,阴性预测值为 100%。此外,血清 UCH-L1 水平和损伤严重程度、GCS 评分和神经外科干预相关。

ROC 曲线是以诊断试验的灵敏度为纵坐标,以 1-特异度为横坐标所得到的曲线,可很好地显示检测项目的灵敏度和 1-特异度之间的相互关系。不仅能利用 ROC 曲线进行多个检测项目比较,确定检测项目的 cut off 值,还能应用 AUC 来综合评价诊断的准确性。目前 ROC 曲线被公认为是衡量诊断信息决策质量的最佳方法^[1]。

本研究利用 ROC 曲线评价血清 UCH-L1 水平对轻型 TBI 患者预测迟发性颅内出血的诊断价值,并利用 ROC 曲线找出血清 UCH-L1 在预测迟发性颅内出血时的 cut off 值。

本研究结果显示,迟发性颅内出血患者血清 UCH-L1 水平明显高于未发生迟发性颅内出血的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。根据 ROC 曲线得出,在 cut off 值为 58.14 ng/mL 时,其 AUC 为 0.720 ± 0.042 ,1-特异度较高(82.0%),灵敏度较好(60.6%),由此表明血清 UCH-L1 水平超过 58.14 ng/mL 时,预测迟发性颅内出血有较高的价值。

通过检测轻型 TBI 患者血清 UCH-L1 水平,本研究认为,血清 UCH-L1 测定对轻型 TBI 患者预后判断有一定作用,并与 CT 检查迟发性颅内出血相关。UCH-L1 能为轻型 TBI 患者是否需复查 CT 检查提供依据,减少不必要的 CT 检查次数,降低辐射暴露,减少医药费用。

测定轻型 TBI 患者血清 UCH-L1 水平,可作为预测迟发

性颅内出血新的辅助检查指标。

参考文献

- [1] 孙振球,徐勇勇. 医学统计学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2014:596-603.
- [2] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:196-197.
- [3] 丁亚楠,徐格林,王冀伟. 颅脑损伤患者早期凝血纤溶功能变化与迟发性颅内出血及预后的相关性探讨[J]. 中国医药导报,2012,9(36):68-69.
- [4] Stein SC, Fabbri A, Servadei F, et al. A critical comparison of clinical decision instruments for computed tomographic scanning in mild closed traumatic brain injury in adolescents and adults[J]. Ann Emerg Med, 2009, 53(2): 180-188.
- [5] 李亮,李兵,胡世颀,等. 颅脑外伤迟发性颅内出血与凝血机制异常的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(21):1768-1771.
- [6] Papa LD, Brophy GM, Welch RD, et al. Time course and diagnostic accuracy of glial and neuronal blood biomarkers GFAP and UCH-L1 in a large cohort of trauma patients with and without mild traumatic brain injury[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(5): 551-560.
- [7] Mondello S, Linnet A, Buki A, et al. Clinical utility of serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase as a biomarker for severe traumatic brain injury[J]. Neurosurgery, 2012, 70(3): 666-675.
- [8] Brophy GM, Mondello S, Papa L, et al. Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(6): 861-870.
- [9] Papa L, Lewis LM, Silvestri S, et al. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(5): 1335-1344.

(收稿日期:2017-01-14 修回日期:2017-03-22)

(上接第 2342 页)

- [11] Doehner W, Rauchhaus M, Godtsland IF, et al. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinaemia, but not tonorepinephrine or TNF-alpha [J]. Int J Cardiol, 2002, 83(1): 73-81.
- [12] 胡波,张晓刚,曾琳琳,等. 糖基化终产物诱导心肌细胞炎症反应的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(12): 2341-2345.
- [13] Patel YR, Kirkman MS, Considine RV, et al. Changes in weight and glucose can protect against progression in early diabetes independent of improvements in β -Cell function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 4076-

4084.

- [14] Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, et al. Acarbose actions on insulin resistance and inflammatory parameters during an oral fat load[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 651(1/3): 240-250.
- [15] Rosak C, Mertes G. Effects of acarbose on proinsulin and insulin secretion and their potential significance for the intermediary metabolism and cardiovascular system[J]. Curr Diabetes Rev, 2009, 5(3): 157-164.

(收稿日期:2017-01-15 修回日期:2017-03-23)