

· 综述 ·

糖尿病合并冠心病的发病机制与治疗对策研究进展

王紫宁^{1,2,3}, 张钧栋^{1,2,3}, 张皓旻^{2,3}, 卢学春^{2,3*}

(中国人民解放军总医院:¹ 研究生院二队,² 第二医学中心血液科,³ 国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

【摘要】 在临床中,糖尿病和冠心病均为慢性多发性疾病。随着我国老龄化加剧,糖尿病合并冠心病的发病率呈逐年升高趋势。既往研究表明,糖尿病和冠心病在发生、发展过程中具有密切相关性。本文就糖尿病合并冠心病的发病机制、治疗对策以及生物信息学指导下的精准诊治进行综述,以期为临床治疗此类疾病提供理论基础。

【关键词】 糖尿病;冠心病;共病;生物信息学

【中图分类号】 R541.4;R587.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.03.048

Research progress in pathogenesis and treatment strategies of diabetes mellitus complicated with coronary heart disease

WANG Zi-Ning^{1,2,3}, ZHANG Jun-Dong^{1,2,3}, ZHANG Hao-Min^{2,3}, LU Xue-Chun^{2,3*}

(¹Team 2, Graduate School, ²Department of Hematology, Second Medical Center, ³National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Diabetes mellitus and coronary heart disease are common chronic diseases in clinical practice. With the aggravation of aging in China, the incidence rates of diabetes mellitus and coronary heart disease are increasing year by year. Evidence shows that diabetes mellitus and coronary heart disease have a certain correlation in their occurrence and development. In this article, we reviewed the pathogenesis, treatment strategies and precise diagnosis and treatment under the guidance of bioinformatics of diabetes complicated with coronary heart disease, hoping to provide a theoretical basis for the clinical treatment of such diseases.

【Key words】 diabetes mellitus; coronary heart disease; comorbidity; bioinformatics

This work was supported by the National Key Research and Development Program (2020YFC2002706) and the Special Project for Military Healthcare Scientific Research (18BJZ32, 19BJZ28).

Corresponding author: LU Xue-Chun, E-mail: luxuechun@126.com

同一个体同时患有两种或以上的慢性疾病被称之为共病 (comorbidity)^[1]。临床上糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 合并冠心病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 的情况十分常见,特别是随着我国老龄化问题的加剧,冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病率明显升高,且病情更为严重。越来越多的研究证实,对老年共病现象的深入研究能够在老年疾病的诊断和治疗等方面提供更多帮助^[2]。近年来,糖尿病合并冠心病患者发病率的升高对我国居民身心健康造成严重威胁,增加家庭与社会负担。糖尿病和冠心病均属于代谢性慢性疾病,二者有共同的危险因素,且互为危险因素。当两种疾病并存时,会进一步加速组织器官的损害,导致病死率和致残率增加^[3]。

1 糖尿病合并冠心病的流行病学

心血管疾病的发生与糖代谢异常之间存在着密不可分的关系,在糖尿病人群中,同时患有冠心病的比例可高达 55%^[4]。Kannel 等^[5]研究表明,糖尿病患者死于心血管疾病的概率明显增加。据调查显示,糖尿病患者 10 年内首次心肌梗死或死亡率可达 20%,而非糖尿病患者仅 3.5%^[6]。研究表明,合并有不稳定心绞痛和非 Q 波心肌梗死的糖尿病患者较单纯糖尿病患者死亡危险增加近一倍^[7],表明冠心病为糖尿病患者长期预后的主要决定因素。近年来,尽管我国医疗技术水平不断提升,冠心病合并糖尿病患者的死亡比例有所下降,但人们饮食的不合理性等原因又造成糖尿病合并冠心病的发生率逐渐上升。

收稿日期: 2020-12-28; 接受日期: 2021-06-16

基金项目: 国家重点研发计划 (2020YFC2002706); 军队保健专项科研课题 (18BJZ32, 19BJZ28)

通信作者: 卢学春, E-mail: luxuechun@126.com

2 糖尿病合并冠心病的发病机制

糖尿病合并冠心病患者的致病因素复杂,目前关于糖尿病合并冠心病的具体发病机制尚未完全阐明,主要包括有炎症反应、胰岛素抵抗、氧化应激及遗传因素等多种机制。

2.1 炎症反应

正常血管内皮系统具有维持抗粘连特性、调节血管收缩张力以及影响凝血作用。而糖尿病患者血液中高浓度血糖和游离脂肪酸可诱导血管壁炎症的发生^[8],破坏内皮细胞的正常功能,从而导致免疫细胞过度分泌炎症因子和趋化因子,引起系统炎症反应^[9]。现有研究证实,内皮细胞的功能障碍、血小板异常以及凝血机制异常等可破坏血管平衡,促进炎症反应与血栓形成,最终增加心血管疾病发生的风险。此外,炎症状态导致的血管钙化可进一步加速动脉粥样硬化的进程^[10]。相关代谢组学研究显示,超敏 C 反应蛋白作为一种慢性低度炎症标志物,在普通人群以及 2 型糖尿病患者中可作为心血管疾病死亡率的独立危险因素存在^[11]。此外,肿瘤坏死因子、白细胞介素-6 及细胞粘附因子等炎性因子均参与炎性反应的发生^[12]。

2.2 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指人体对内源或外源的胰岛素反应性减弱,现研究证明其与腹型肥胖、脂代谢紊乱、高血压及糖耐量异常等有关。脂联蛋白水平降低可致胰岛素抵抗,从而参与糖尿病与冠心病的发生^[13]。Yang 等^[14]通过代谢组学方法,对血清中脂类代谢产物的分析证实脂代谢与 II 型糖尿病存有密切联系。Hrnciar 等^[15]发现,在冠状动脉疾病大血管病变患者中,74.3% 患者存在胰岛素抵抗,64.3% 小血管病变患者存在胰岛素抵抗。此外,II 型糖尿病患者脂肪细胞呈胰岛素抵抗状态,脂肪持续溶解,游离脂肪酸升高并运送至肝脏导致肝源性极低密度脂蛋白胆固醇增加,最终导致动脉粥样硬化程度加重^[16]。此外,患者机体抗氧化能力下降,造成动脉血管内皮细胞损伤,平滑肌细胞繁殖迅速,使患者血脂增高,血流速度不断下降,进一步促进冠心病的发生^[14]。

2.3 氧化应激

促氧化因子和抗氧化因子紊乱可导致氧化应激^[17]。研究表明,氧化应激是冠心病和 II 型糖尿病发病和进展的独立危险因素,也是心血管事件的独立预后因子^[18,19],活性氧簇(reactive oxygen

species, ROS) 在血管内膜增厚、血管重塑、动脉血管损伤及心肌缺血/再灌注损伤中发挥重要作用^[20]。在发生缺血/再灌注损伤时,还原型辅酶氧化酶 II 和还原型辅酶氧化酶 IV 表达上调,ROS 积累,最终导致心肌细胞损伤^[21]。此外,糖尿病合并冠心病患者出现氧化应激后,易引起 NO 平衡失调,从而导致血管损伤,加速疾病进展。

2.4 遗传因素

近年研究表明基因多态性在糖尿病合并冠心病患者发病中均发挥一定作用。随着生物信息学等多学科的发展,研究人员挖掘到大量冠心病和糖尿病相关复杂基因,包括 *LPR6*、*LPA*、*CXCL12* 以及 *VEGFA* 等。Wu 等^[22]通过对 II 型糖尿病、肥胖和冠状动脉疾病进行基因组分析发现,三者在基因敏感区域均有重叠表达现象。研究表明,载脂蛋白 5 (*ApoA5*) 基因多态性和中国人群糖尿病合并冠心病患者中甘油三酯升高相关^[23];纤溶酶原激活物抑制剂 1 (*PAI-1*) 基因-675 4G/5G 可加速糖尿病患者的心血管风险^[24]。此外,Chen 等^[25]发现糖尿病患者血红素加氧酶为 L-L 型的冠心病患者风险将比其他型的患者增加 3 倍。杨泽教授团队通过对脂联素受体 1 (*ADIPOR1*) 基因多态性研究发现,糖尿病、冠心病及糖尿病合并冠心病存在风险等位基因的累积效应,其基因多态性能部分增加人群罹患疾病的风险^[26]。

3 糖尿病合并冠心病的临床特点

与单纯冠心病患者相比,糖尿病合并冠心病患者的冠状动脉粥样硬化更为严重,且病变呈弥漫性分布。II 型糖尿病合并冠心病患者可为心绞痛、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心源性休克及猝死等多种临床表现。研究表明,糖尿病患者冠状动脉痉挛的原因可能在于糖尿病对自主神经的影响较大,通过减少前列环素的分泌导致血液黏度增加,从而造成糖尿病患者发生血栓的可能性大于正常人群^[27]。

研究表明,糖尿病合并缺血心脏病患者的死亡率和心肌梗死再次发生率是非糖尿病患者的 2 倍,心功能不全发生率是未患糖尿病患者的 4 倍,且预后较差。其原因在于糖尿病患者的冠状动脉受累严重,从而容易造成循环系统障碍与大面积心肌梗死^[28]。因此,在临床上针对于老年糖尿病合并冠心病患者,需要医师在诊治过程中注意其无痛性心肌梗死的表现,避免漏诊、误诊以耽误患者治疗时机^[2]。

4 糖尿病合并冠心病的治疗进展

针对糖尿病合并冠心病的患者应综合施治,其包括对动脉粥样硬化、糖尿病以及二者所引发的各类相关基础性疾病的治疗。此外,糖尿病患者还应积极使用非药物治疗方式来改善异常指标。

4.1 降糖治疗

研究表明,高血糖不仅可作为诊断糖尿病的重要指标,同时为高血压与动脉粥样硬化的高危因素^[29]。因此,降糖治疗对糖尿病合并冠心病患者病情的改善十分重要。目前可供选择的降糖药物主要有二甲双胍、磺脲类药物、格列奈类药物、 α -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶IV抑制剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂以及新型钠-葡萄糖共转运蛋白-2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂等。相关临床研究证实,SGLT-2抑制剂作为新型降糖药物,可阻断肾近端小管 SGLT-2 受体,控制外周末梢血管的并发症,减少心血管系统并发症的发生,从而改善心脏衰竭患者的预后^[30]。研究数据显示,在大量 II 型糖尿病患者中,相比于其他降糖药物,使用 SGLT-2 抑制剂治疗的患者心脏衰竭住院风险可降低 39%,心脏衰竭住院和全因死亡的复合终点发生率降低 46%^[31]。除药物治疗外,控制饮食和改变生活方式是患者日常生活中更为重要的治疗方法。良好的生活方式可使患者的免疫力与抵抗力显著提高,从而使心脑血管等不良事件的出现明显减少。

4.2 降压治疗

糖尿病合并冠心病患者存在生理机能紊乱,通常会伴随有高血压的发生。由于血压水平的改变极易引起心血管风险事件的发生,因此控制血压水平十分重要。降压方法包括饮食控制、药物治疗以及加强锻炼等。目前临床治疗糖尿病合并冠心病患者的主要药物包括血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂及利尿剂等。研究表明,血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻断剂除可有效降压外,还可延缓存有微量白蛋白尿的 II 型糖尿病患者进展为蛋白尿^[32]。但对于多数 II 型糖尿病患者而言,常需多种降压药物联合治疗。

4.3 降脂治疗

甘油三酯水平升高、高密度脂蛋白胆固醇水平降低及低密度脂蛋白胆固醇水平升高等血脂异常是糖尿病合并冠心病患者共存的问题,血脂异常会影

响血液动态以及血流的变化,降低动脉血管输送血氧的能力,加重心脏负担。现阶段,越来越多的研究试图利用心血管疾病全基因组关联分析提高患者的风险评估。研究证明,他汀类药物可通过降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,显著降低 II 型糖尿病患者发生急性冠脉综合征及死亡的风险^[33]。除他汀类药物外,目前可供选择的降脂药物还包括贝特类、烟酸类、胆酸螯合剂以及胆固醇吸收抑制剂等。

4.4 抗血小板治疗

内皮细胞功能紊乱包括血小板异常和纤溶活性的改变,极易造成斑块破裂形成血栓,引发心血管不良事件^[34]。同时,糖尿病患者会导致前列环素释放减少,加速血栓的形成。因而对糖尿病合并冠心病患者应予以抗血小板治疗。抗血小板药物主要分为阿司匹林、P2Y₁₂受体抑制剂以及血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂等。阿司匹林可通过不可逆地抑制血小板内环氧化酶-1 防止血栓烷 A₂ 形成,从而阻断血小板聚集,为首选抗血小板药物。在阿司匹林诱导的血小板效应研究中,高剂量的阿司匹林已被证明有助于减少血小板的聚集^[35]。但是目前抗血小板药物的疗效存在个体差异,治疗相关性血小板反应性增高会增加心血管事件的风险。新的治疗策略在于调节已知抗血小板药物效果的因素,如胰岛素抵抗、NO 生成减少以及血小板活化受体上调等,以改善糖尿病合并冠心病患者的预后^[36]。

除上述治疗措施外,还可选择溶栓、介入手术及中医等多种治疗措施。针对合并心肌梗死的患者而言,及早予以溶栓或介入手术治疗,可充分改善患者的血液通路,从而使患者心肌缺氧情况明显改善,心脏负荷明显减轻^[37]。此外,还可借助代谢组学技术以识别相关标志物,从多种代谢通路出发,构建不同患者的风险分层,减少心血管不良反应的发生^[38]。

5 展望与小结

综上,糖尿病合并冠心病在临床上发病率较高,且糖尿病程度越严重,患者发生心血管事件的概率越高,危险性也相应增加。糖尿病合并冠心病患者在无禁忌情况下,应早期予以冠心病二级预防,包括饮食控制,给予他汀类药物、抗血小板药物及降糖类药物等。随着临床生物信息学以及基因组学的发展,动脉粥样硬化已被证实并非为单基因致病。在

今后的研究中,应加强多组学联合分析,利用大数据指导冠心病合并糖尿病的诊治研究以及新药研发。面对传统治疗方案难以控制糖尿病合并冠心病患者病情时,组学大数据的挖掘有可能为老年共病治疗提供新方向。

【参考文献】

- [1] Arokiasamy P, Uttamacharya U, Jain K, *et al.* The impact of multi-morbidity on adult physical and mental health in low- and middle-income countries: what does the study on global ageing and adult health (SAGE) reveal? [J]. BMC Med, 2015, 13: 178. DOI: 10.1186/s12916-015-0402-8.
- [2] 徐虎, 范利, 曹丰. 老年共病管理的临床挑战与应对策略[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(12): 942–946. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.12.197.
Xu H, Fan L, Cao F. Challenges and strategies for management of comorbidity in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(12): 942–946. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.12.197.
- [3] Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, *et al.* Plaque characteristics in culprit lesions and inflammatory status in diabetic acute coronary syndrome patients[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2009, 2(3): 339–349. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.10.017.
- [4] Deng X, Liu Y, Luo M, *et al.* Circulating miRNA-24 and its target YKL-40 as potential biomarkers in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus[J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 63038–63046. DOI: 10.18632/oncotarget.18593.
- [5] Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study [J]. JAMA, 1979, 241(19): 2035–2038. DOI: 10.1001/jama.241.19.2035.
- [6] Haffner SM, Lehto S, Rönönnemaa T, *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 1998, 339(4): 229–234. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404.
- [7] Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, *et al.* Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry[J]. Circulation, 2000, 102(9): 1014–1019. DOI: 10.1161/01.cir.102.9.1014.
- [8] International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(5): 385–396. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2.
- [9] Ballak DB, Stienstra R, Tack CJ, *et al.* IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. Cytokine, 2015, 75(2): 280–290. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.005.
- [10] Bessueille L, Magne D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes [J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(13): 2475–2489. DOI: 10.1007/s00018-015-1876-4.
- [11] Durnwald CP, Downes K, Leite R, *et al.* Predicting persistent impaired glucose tolerance in patients with gestational diabetes: the role of high sensitivity CRP and adiponectin [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2018, 34(2): 1–6. 2958. DOI: 10.1002/dmrr.2958.
- [12] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(3): 144–153. DOI: 10.1038/nrendo.2015.216.
- [13] Lanás F, Serón P, Saavedra N, *et al.* Genetic and non-genetic determinants of circulating levels of adiponectin in a cohort of Chilean subjects[J]. Mol Diagn Ther, 2015, 19(4): 197–204. DOI: 10.1007/s40291-015-0146-3.
- [14] Yang J, Xu G, Hong Q, *et al.* Discrimination of type 2 diabetic patients from healthy controls by using metabolomics method based on their serum fatty acid profiles [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004, 813(1-2): 53–58. DOI: 10.1016/j.jchromb.2004.09.023.
- [15] Hrnčiar J, Avdicova M, Gabor D, *et al.* Prevalence of metabolic syndrome, insulin resistance, and microvascular angina pectoris in 500 consecutive patients referred to coronarography [J]. Endocr Regul, 2013, 47(1): 33–38. DOI: 10.4149/endo_2013_01_33.
- [16] Wang X, Gao H, Xu H. Cluster analysis of unhealthy lifestyles among elderly adults with prediabetes: a cross-sectional study in rural China [J]. Diabetes Ther, 2019, 10(5): 1935–1948. DOI: 10.1007/s13300-019-00676-1.
- [17] Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension — a current review [J]. Curr Hypertens Rev, 2015, 11(2): 132–142. DOI: 10.2174/1573402111666150529130922.
- [18] Falsoleiman H, Dehghani M, Moohebbati M, *et al.* Changes in pro-oxidant-antioxidant balance after bare metal and drug eluting stent implantation in patients with stable coronary disease [J]. Clin Biochem, 2011, 44(2–3): 160–164. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.10.009.
- [19] Zhang HL, Jia KY, Sun D, *et al.* Protective effect of HSP27 in atherosclerosis and coronary heart disease by inhibiting reactive oxygen species [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 2859–2868. DOI: 10.1002/jcb.26575.
- [20] Braunerreuther V, Montecucco F, Asrih M, *et al.* Role of NADPH oxidase isoforms NOX1, NOX2 and NOX4 in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 64: 99–107. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.09.007.
- [21] Fuentes-Antrás J, Picatoste B, Ramírez E, *et al.* Targeting metabolic disturbance in the diabetic heart [J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 17. DOI: 10.1186/s12933-015-0173-8.

- [22] Wu C, Gong Y, Yuan J, *et al.* Identification of shared genetic susceptibility locus for coronary artery disease, type 2 diabetes and obesity: a meta-analysis of genome-wide studies[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11: 68. DOI: 10.1186/1475-2840-11-68.
- [23] Yan SK, Cheng XQ, Song YH, *et al.* Apolipoprotein A5 gene polymorphism -1131T-->C: association with plasma lipids and type 2 diabetes mellitus with coronary heart disease in Chinese[J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(6): 607-612. DOI: 10.1515/CCLM.2005.105.
- [24] Saely CH, Muendlein A, Vonbank A, *et al.* Type 2 diabetes significantly modulates the cardiovascular risk conferred by the PAI-1-675 4G/5G polymorphism in angiographed coronary patients[J]. Clin Chim Acta, 2008, 396(1-2): 18-22. DOI: 10.1016/j.cca.2008.06.015.
- [25] Chen YH, Chau LY, Chen JW, *et al.* Serum bilirubin and ferritin levels link heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism and susceptibility to coronary artery disease in diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2008, 31(8): 1615-1620. DOI: 10.2337/dc07-2126.
- [26] Jin Z, Pu L, Sun L, *et al.* Identification of susceptibility variants in ADIPOR1 gene associated with type 2 diabetes, coronary artery disease and the comorbidity of type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100339. DOI: 10.1371/journal.pone.0100339.
- [27] 张敬明, 高其, 孙海健, 等. 糖尿病患者急性心肌梗塞后的临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11(10): 65-66. DOI: CNKI;SUN;ZXDY. 0. 2001-10-029.
Zhang JM, Gao Q, Sun HJ, *et al.* Clinical analysis of diabetic patients with acute myocardial infarction[J]. China J Mod Med, 2001, 11(10): 65-66. DOI: CNKI;SUN;ZXDY. 0. 2001-10-029.
- [28] deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, *et al.* Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults[J]. JAMA, 2010, 304(22): 2494-2502. DOI: 10.1001/jama.2010.1708.
- [29] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 380(4): 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [30] Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(5): 575-584. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
- [31] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [32] 耿利, 顾明君, 刘志民, 等. ACEI对血压正常的早期糖尿病肾病治疗作用的meta分析[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(8): 778-782. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2000.08.034.
Geng L, Gu MJ, Liu ZM, *et al.* Meta-analysis of the therapeutic effect of ACEI on early diabetic nephropathy with normal blood pressure[J]. Acad J Second Mil Med Univ, 2000, 21(8): 778-782. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2000.08.034.
- [33] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, *et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(1): CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
- [34] Razzouk L, Feit F, Farkouh ME. Revascularization for advanced coronary artery disease in type 2 diabetic patients: choosing wisely between PCI and surgery[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(5): 37. DOI: 10.1007/s11886-017-0849-7.
- [35] DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, *et al.* The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study[J]. Diabetes, 2007, 56(12): 3014-3019. DOI: 10.2337/db07-0707.
- [36] Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Kristensen SD, *et al.* Platelets and antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease and diabetes[J]. Semin Thromb Hemost, 2016, 42(3): 234-241. DOI: 10.1055/s-0036-1571308.
- [37] Avitabile NA, Banka A, Fonseca VA. Glucose control and cardiovascular outcomes in individuals with diabetes mellitus: lessons learned from the megatrials[J]. Heart Fail Clin, 2012, 8(4): 513-522. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.06.009.
- [38] Minamoto Y, Otoni CC, Steelman SM, *et al.* Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease[J]. Gut Microbes, 2015, 6(1): 33-47. DOI: 10.1080/19490976.2014.997612.

(编辑: 温玲玲)