

· 综 述 ·

## 胰高血糖素样肽-1类似物治疗2型糖尿病的研究进展

班绎娟, 许樟荣\*

(北京大学教学医院解放军306医院内分泌科, 北京 100101)

**【摘要】**胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂 (GLP-1RA) 艾塞那肽 (exenatide) 和利拉鲁肽 (liraglutide) 的作用机制是增加胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素释放, 减轻胰岛素抵抗, 抑制食欲并减缓胃排空。这些降糖作用具有葡萄糖浓度依赖性可避免严重低血糖。除了有确切的降糖作用外, 还有降血压、保护心血管、减轻脂肪肝、调脂和减轻体质量的作用, 动物实验中, 这类药物有助于保护 $\beta$ 细胞功能, 可以安全地与二甲双胍、磺酰脲类药物、噻唑烷二酮类和胰岛素联合治疗糖尿病, 其代表性药物利拉鲁肽和艾塞那肽为控制高血糖和降低体质量提供了另一种治疗选择。

**【关键词】**胰高血糖素样肽-1; 糖尿病; 艾塞那肽; 利拉鲁肽

**【中图分类号】** R587.1

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2014.00091

## Progress in glucagon like peptide-1 treatment of type 2 diabetes

BAN Yi-Juan, XU Zhang-Rong\*

(Department of Endocrinology, Chinese PLA Hospital No. 306, Teaching Hospital of Beijing University, Beijing 100101, China)

**【Abstract】** Glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (GLP-1RA), exenatide and liraglutide, exert their hypoglycemic effects by enhancing the secretion of insulin, inhibiting the release of glucagon, reducing insulin resistance, suppressing appetite and inhibiting gastric emptying. These effects are in a glucose level-dependent manner so as to prevent severe hypoglycemia. In addition to these definite hypoglycemic effects, the agents also decrease blood pressure, protect heart and blood vessels, attenuate fatty liver and reduce body mass. In animal experiments, these GLP-1RA drugs protect the function of  $\beta$  cells, and are safely combined with metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes. Exenatide and liraglutide, as representatives of GLP-1RA, are a good option to control blood glucose and reduce body mass for diabetic patients.

**【Key words】** glucagon like peptide-1; diabetes mellitus; exenatide; liraglutide

*Corresponding author: XU Zhang-Rong, E-mail: xzr1021@vip.sina.com*

近20年来, 糖尿病患病率急剧升高, 全球糖尿病患者已超过3.82亿。我国已有1亿糖尿病患者, 还有一半的成年人是糖尿病的高危人群即糖尿病前期<sup>[1]</sup>。我国糖尿病患者中95%为2型糖尿病, 其中>50%的患者合并高血压、血脂异常等多种心血管危险因素。具有降糖作用并有调脂、降压等多方面作用的胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 类似物已经成为2型糖尿病治疗药物研究的新热点。

### 1 GLP-1的生物学活性及其类似物的降糖等作用

GLP-1有两种生物活性形式, 分别为GLP-1

(7-37) 和GLP-1 (7-36) 酰胺, GLP-1约80%的循环活性来自GLP-1 (7-36) 酰胺。进食后通过营养、神经和内分泌机制调节GLP-1分泌<sup>[2]</sup>, GLP-1促进胰岛素分泌使餐后血糖降低, 同时抑制胰高血糖素的分泌、延缓胃排空、减少食物摄入。GLP-1释放入血后很快被二肽基肽酶IV降解, 并经肾排泄, 其半衰期<2min。通过改变结构而生成的GLP-1类似物, 药物半衰期则明显延长。

GLP-1受体不仅表达于胰岛的 $\alpha$ 和 $\beta$ 细胞, 而且存在于消化道、中枢神经系统、心、肺等多种组织器官中。因此, GLP-1及其类似物除了作用于胰腺外, 还有诸多胰腺外作用。

### 1.1 减低高血糖和纠正血脂异常

与其他降糖药物相比, GLP-1类似物弥补了2型糖尿病患者餐后胰岛素分泌不足以及具有独特的抑制餐后胰高血糖素升高的作用, 使血糖控制更符合生理特点。研究显示, 与安慰剂相比, 利拉鲁肽 (liraglutide) 结合饮食控制能降低空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 和三酰甘油<sup>[3]</sup>。在利拉鲁肽的治疗糖尿病疗效和作用研究1-5 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes 1-5, LEAD1-5) 中, 使用有效药物的对照组糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 减少了0.4%~1.1%、FPG减少了0.3~1.8mmol/L, 单用利拉鲁肽或联合口服降糖药降低HbA1c达1.5%、降低FPG达2.4mmol/L, 在LEAD-4中, 利拉鲁肽1.2mg和1.8mg组分别降低餐后血糖 (postprandial plasma glucose, PPG) 2.6和2.7mmol/L, 而安慰剂组仅降低0.8mmol/L<sup>[4-8]</sup>。这类药物降糖作用具有葡萄糖浓度依赖性, 能明显降低PPG且又不引起严重低血糖。

### 1.2 促进β细胞增殖, 抑制β细胞凋亡

英国前瞻性糖尿病研究 (UK Prospective Diabetes Study, UKPDS) 显示, 理想的血糖控制并不能阻止胰岛β细胞功能的衰竭。GLP-1及其类似物不仅有葡萄糖浓度依赖性促进胰岛素分泌作用, 还有保护胰岛β细胞的作用, 表现为刺激β细胞增殖、抑制β细胞凋亡。

1.2.1 刺激β细胞增殖 体外研究显示, GLP-1具有诱导β细胞增殖和分化的直接作用。GLP-1可以使肥胖的高血糖大鼠出现胰岛的生长, β细胞增殖增加。在LEAD1-5试验中观察到: 利拉鲁肽1.2mg和1.8mg作为单一治疗或联合口服降糖药治疗可以使恒稳态模型评估-β (homeostasis model assessment -β, HOMA-β) 指数 (评价β细胞功能) 增加20%~40%<sup>[4-8]</sup>。

1.2.2 抑制β细胞凋亡 体外培养新生大鼠的胰岛组织发现, 利拉鲁肽组胰岛β细胞凋亡数量明显减少。Wang等<sup>[9]</sup>研究证实GLP-1可通过激活蛋白激酶B途径抑制胰岛细胞系的凋亡。GLP-1呈时间依赖性地增加抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达, 下调活化的胱天蛋白酶-3 (caspase-3) 在细胞内的水平, 这两种基因的mRNA水平也有相同的变化。

### 1.3 降低体质量和改善胰岛素抵抗

GLP-1及其类似物通过抑制胃肠道蠕动和胃酸分泌、延缓胃排空、降低食欲及摄食使体质量下降; 还可作用于中枢神经系统 (特别是下丘脑) 使人体

产生饱腹感和食欲下降。一项20周的随机双盲对照试验 (并进行了2年的延长期研究) 显示<sup>[10]</sup>, 1年时, 接受利拉鲁肽3mg的受试者体质量比安慰剂组、奥利司他 (orlistat) 组分别多降低了5.8和3.8kg。2年时, 利拉鲁肽组体质量下降了7.8kg, 比奥利司他组多降低了3kg。利拉鲁肽的Ⅲ期临床研究<sup>[11]</sup>发现, 对通过节食使体质量下降≥5%的受试者, 随机分配到利拉鲁肽3.0mg组和安慰剂组, 56周后利拉鲁肽组体质量又下降6.2%, 而安慰剂组仅下降了0.2%; 利拉鲁肽组仍保持体质量下降≥5%的人数 (81.4%) 高于安慰剂组 (48.9%); 利拉鲁肽组体质量又下降≥5%的人数 (50.5%) 高于安慰剂组 (21.8%)。

利拉鲁肽不仅降低体质量、体质量指数 (body mass index, BMI)、腹围, 使肝肾的CT值从1.64改善到1.78, 而且显著降低总脂肪的面积, 尤其是皮下脂肪<sup>[12]</sup>。

利拉鲁肽结合饮食控制能改善胰岛素抵抗, 使衡量胰岛素抵抗程度的胰岛素抑制试验的稳态血浆葡萄糖 (steady-state plasma glucose, SSPG) 浓度降低3.2mmol/L, 而安慰剂组仅降低0.2mmol/L<sup>[3]</sup>。

### 1.4 保护心血管及降压

研究显示, 持续应用利拉鲁肽2年使代谢综合征的患病率下降59%, 并且改善了血压和血脂等心血管危险因素<sup>[10]</sup>。Scholte等<sup>[13]</sup>在108例患者的临床研究中发现艾塞那肽 (exenatide) 组治疗使心肌梗死面积直接减少。艾塞那肽能提高心肌血流量以及减轻ST段抬高型心肌梗死的缺血再灌注损伤, GLP-1能改善内皮功能以及合理控制氧化应激的发生<sup>[14]</sup>。GLP-1及其类似物通过一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和非NO途径, 使NO合成增多, 进而使动脉内膜增生减缓, 内皮细胞活性改善。

GLP-1类似物有一定程度的降压作用。关于艾塞那肽治疗6个月的荟萃分析显示, 2171例2型糖尿病患者使用艾塞那肽治疗后收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 显著降低<sup>[15]</sup>。LEAD1-5显示, 利拉鲁肽可以使SBP降低2.1~6.7mmHg (1mmHg = 0.133kPa), 但似乎对舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 无明显影响。降低SBP的效应出现在利拉鲁肽治疗早期, 而且前2周降低幅度最大, 并可维持26周<sup>[4-8]</sup>。这类药物能降低糖尿病患者的血压, 一方面可能是继发于其他心血管危险因素的改善, 另一方面可能是由于改善了糖尿病患者血管内皮功能。促进利尿及尿钠排泄, 这也可能是其降低血压的原因。

### 1.5 对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和肾、肺组织的有益作用

糖尿病患者常合并NAFLD。25名受试者使用GLP-1类似物(艾塞那肽19例,利拉鲁肽6例)6个月后体质量下降5.0kg、HbA1c下降1.6%、肝内脂质减少42%,并且肝内脂质的减少与HbA1c的下降有相关性,而与体质量、腹部内脏和皮下脂肪组织的体积无相关性<sup>[16]</sup>。LEAD研究的荟萃分析显示,26周每天给予利拉鲁肽1.8mg可以改善2型糖尿病的肝酶水平。这种效应似乎是由其降低体质量和血糖控制的作用介导<sup>[17]</sup>。比较利拉鲁肽、西格列汀(sitagliptin)和吡格列酮(pioglitazone)对NAFLD作用的研究显示,3组的丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)均明显改善;利拉鲁肽组和吡格列酮组的AST血小板计数率指数(AST of platelet count rate index, APRI)显著改善,西格列汀组无明显改善。利拉鲁肽可以改善肝细胞炎症、纤维化以及降低体质量,进而阻止NAFLD的进程<sup>[18]</sup>。

GLP-1类似物具有潜在的肾保护作用,舒张肺动脉并促进Ⅱ型肺泡细胞上表面活性物质的释放,以及增强学习和记忆功能、保护神经。

## 2 GLP-1类似物的不良反应

GLP-1类似物的主要不良反应是胃肠道反应,荨麻疹等变态反应少见,症状通常为轻至中度,大多数患者可以耐受。接受艾塞那肽和利拉鲁肽治疗的患者中都有胰腺炎的报道。6个LEAD研究中接受利拉鲁肽治疗的2700例患者中有6例发生胰腺炎(4例急性和2例慢性)。然而,糖尿病患者可能有多种急性胰腺炎的危险因素,包括胆结石、高三酰甘油血症、嗜酒等。如果将这些危险因素一并纳入分析,糖尿病本身使急性胰腺炎的风险增加了89%<sup>[19]</sup>。所以,目前还不确切清楚这些药物是否可以引起胰腺炎。但是,因为这个可能性,建议不要将这类药物用于有胰腺炎病史和疑似胰腺炎的患者。最近,国内有应用DPP-4抑制剂西格列汀引起急性胰腺炎的个案报告。另有研究发现,大鼠或小鼠接受利拉鲁肽治疗后甲状腺C细胞肿瘤发生率增加<sup>[20]</sup>。但目前的研究还没有证实GLP-1类似物会增加人类甲状腺癌的风险。

## 3 GLP-1类似物(艾塞那肽和利拉鲁肽)的比较

艾塞那肽是首个由美国食品药品监督管理局(Food

and Drug Administration, FDA)批准上市的GLP-1类似物,是从毒蜥唾液腺中提取的生物活性肽,与天然的GLP-1有53%的同源性,主要经肾排泄,皮下注射后血药浓度可持续6h。利拉鲁肽是将天然GLP-1结构进行修饰后得到的GLP-1类似物,与天然GLP-1有>97%的同源性,对抗DPP-IV降解的能力增强且不被肾脏排泄,血浆半衰期达12h。

在LEAD-6研究<sup>[21]</sup>中,利拉鲁肽降低HbA1c(1.12% vs 0.79%)和FPG(1.61 vs 0.60mmol/L)的作用强于艾塞那肽。与利拉鲁肽相比,艾塞那肽显著降低早餐后和晚餐后血糖,降低午餐后血糖无明显差异。利拉鲁肽改善β细胞功能的作用显著强于艾塞那肽,分别使HOMA-β指数增加了32%和3%。两者均有很好的耐受性。在持久恶心和频繁的轻微低血糖的报道方面,利拉鲁肽要少于艾塞那肽,但在腹泻发生方面二者比例相似。利拉鲁肽对血糖控制和β细胞功能的改善作用要好于艾塞那肽,对血压和体质量的作用两者相似。

## 4 GLP-1类似物与其他抗糖尿病药物的比较

艾塞那肽比门冬胰岛素(insulin aspart)70/30显著降低低血糖事件的发生,而二者降低HbA1c的作用无明显差异<sup>[22]</sup>。艾塞那肽与甘精胰岛素(insulin glargine)对二甲双胍(metformin, MET)或磺酰脲类药物(sulfonylureas, SU)都不能控制的糖尿病患者显示出相似的降低HbA1c的效应;艾塞那肽显示出对PPG更大的降低效应而甘精胰岛素对FPG的降低效应更显著<sup>[23]</sup>。DURATION-4研究显示,艾塞那肽降低HbA1c和FPG的效应不亚于MET和吡格列酮,而且显著高于西格列汀<sup>[24]</sup>。LEAD-3研究显示利拉鲁肽降低HbA1c和FPG的作用强于格列美脲(glimepiride)<sup>[6]</sup>。

## 5 GLP-1类似物与其他药物联合治疗糖尿病

SU、MET和格列酮类药物联合GLP-1类似物的治疗效果更好<sup>[4,5,7]</sup>,LEAD系列研究也证实了这点。在LEAD-1中,对于接受格列美脲和(或)MET治疗的患者,加用利拉鲁肽组与安慰剂组以及加用罗格列酮组进行比较,利拉鲁肽降低HbA1c、FPG和PPG的作用最明显<sup>[4]</sup>。LEAD-2研究包括了3个组:利拉鲁肽(3个不同剂量)、格列美脲和安慰剂组,每组均联合MET。结果显示,两个较高剂量利拉鲁肽组与安慰剂组比较能显著降低HbA1c、FPG和PPG,与格列美脲组无显著差异<sup>[5]</sup>。在LEAD-4研究中,对于接受罗格列酮和MET治疗的患者,加用利拉鲁肽可

显著降低HbA1c, FPG和PPG<sup>[7]</sup>。

2011年10月, FDA批准艾塞那肽可以用于接受甘精胰岛素治疗的患者。在Buse等<sup>[25]</sup>的研究中, 对于接受MET或吡格列酮或二者联合治疗的患者, 艾塞那肽联合甘精胰岛素比单用甘精胰岛素可更大幅度地减少HbA1c、早餐后和晚餐后血糖, 而对FPG的影响无显著差异。在Rosenstock等<sup>[26]</sup>的研究中, 对于先前Met和(或)SU无法控制的糖尿病患者添加利拉鲁肽1.8mg达12周(停用SU)后HbA1c仍 $\geq 7.0\%$ 的患者, 随机分配到地特胰岛素(insulin detemir; RT)组和对照(RC)组, 12周的筛选期使HbA1c从8.3%下降到7.6%, 52周的观察期RT组又进一步下降了0.5%而RC组处于维持状态(+0.01%), RT组的HbA1c < 7.0%的百分比大于RC组(52% vs 22%)。12周的筛选期使体重下降了3.5kg后, 52周的观察期RC组进一步下降了1.02kg, 而RT组处于维持状态(-0.05kg)。低血糖事件发生率很低。

## 6 小结

总的来说, GLP-1类药物有相当良好的耐受性和有效性, 并且能降低体重、增强 $\beta$ 细胞功能、兼顾并发症的防治。无论是单一疗法还是联合其他药物, 均较对照组有更好地降低血糖的疗效, 特别是对那些超重和肥胖、PPG升高为主的患者。目前这类药物的研发已日趋成熟, 期待作用时间更长、给药更方便、安全性更高、价格更低廉的GLP-1受体激动剂的面世。

### 【参考文献】

- [1] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958.
- [2] Deaton CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones[J]? Regul Pept, 2005, 128(2): 117-124.
- [3] Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, *et al.* Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes[J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 3276-3282.
- [4] Marre M, Shaw J, Brandle M, *et al.* Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes(LEAD-1 SU)[J]. Diabet Med, 2009, 26(3): 268-278.
- [5] Nauck MA, Frid A, Hermansen K, *et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus. The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(1): 84-90.
- [6] Garber A, Henry R, Ratner R, *et al.* Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial[J]. Lancet, 2009, 373(9662): 473-481.
- [7] Zinman B, Gerich J, Buse JB, *et al.* Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD)[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1224-1230.
- [8] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, *et al.* Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomized controlled trial[J]. Diabetologia, 2009, 52(10): 2046-2055.
- [9] Wang Q, Li L, Xu E, *et al.* Glucagon-like peptide-1 regulates proliferation and apoptosis via activation of protein kinase B in pancreatic INS-1 beta cells[J]. Diabetologia, 2004, 47(3): 478-487.
- [10] Astrup A, Carraro R, Finer N, *et al.* Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide[J]. Int J Obes (Lond), 2012, 36(6): 843-854.
- [11] Wadden TA, Hollander P, Klein S, *et al.* Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study[J]. Int J Obes (Lond), 2013, 37(11): 1443-1451.
- [12] Suzuki D, Toyoda M, Kimura M, *et al.* Effects of liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on body weight, body fat area and body fat-related markers in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Intern Med, 2013, 52(10): 1029-1034.
- [13] Scholte M, Timmers L, Bernink FJ, *et al.* Effect of additional treatment with Exenatide in patients with an Acute Myocardial Infarction (EXAMI): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2011, 12(1): 240.
- [14] Clarke SJ, McCormick LM, Dutka DP. Optimising cardioprotection during myocardial ischaemia: targeting potential intracellular pathways with glucagon-like peptide-1[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13(1): 12.
- [15] Okerson T, Yan P, Stonehouse A, *et al.* Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes[J]. Am J Hypertens, 2009, 23(3): 334-339.
- [16] Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, *et al.* Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1

- (GLP-1) receptor agonists[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e50117.
- [17] Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, *et al.* Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(2): 234–242.
- [18] Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, *et al.* The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone[J]. Sci World J, 2012, 2012: 496453.
- [19] Lai SW, Muo CH, Liao KF, *et al.* Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(9): 1697–1704.
- [20] Chiu WY, Shih SR, Tseng CH. A review on the association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and thyroid cancer[J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012: 924168.
- [21] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, *et al.* Liraglutide once a day *versus* exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)[J]. Lancet, 2009, 374(9683): 39–47.
- [22] Gallwitz B, Bohmer M, Segiet T, *et al.* Exenatide twice-daily *versus* premixed insulin aspart 70/30 in metformin-treated patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2011, 34(3): 604–606.
- [23] Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, *et al.* One-year treatment with exenatide *vs* insulin glargine: effects on postprandial glycemia, lipid profiles, and oxidative stress[J]. Atherosclerosis, 2010, 212(1): 223–229.
- [24] Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, *et al.* Efficacy and safety of exenatide once weekly *versus* metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes(DURATION-4)[J]. Diabetes Care, 2012, 35(2): 252–258.
- [25] Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, *et al.* Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2011, 154(2): 103–112.
- [26] Rosenstock J, Rodbard HW, Bain SC, *et al.* One-year sustained glycemic control and weight reduction in type 2 diabetes after addition of liraglutide to metformin followed by insulin detemir according to HbA1c target[J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(5): 492–500.

(编辑: 张青山, 周宇红)

## · 消息 ·

### 《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

传真: 010-66936756

电子邮箱: zhln dqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>