

不同剂量阿卡波糖联合人预混胰岛素 (30/70) 治疗 2 型糖尿病的临床疗效分析

王彦, 吴毓敏*

(郑州大学第五附属医院 内分泌科, 河南 郑州 450052)

【摘要】 目的: 比较不同剂量阿卡波糖联合人预混胰岛素 (30/70, 重和林 M30) 对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的疗效和安全性。方法: 将 120 例 T2DM 患者随机分为 3 组: A 组 (重和林 M30 组, A 组)、B 组 (重和林 M30 联合阿卡波糖 150mg·d⁻¹ 组, B 组) 和 C 组 (重和林 M30 联合阿卡波糖 300mg·d⁻¹ 组, C 组), 治疗 12 周时对 3 组患者血糖控制水平、糖化血红蛋白 (HbA1c) 以及低血糖发生率进行统计分析。结果: 治疗 12 周后 3 组患者餐后 2h 血糖 (2hPG) 和 HbA1c 均较治疗前降低, B 组和 C 组空腹血糖 (FPG)、胰岛素日使用量均较 A 组减少, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。C 组体重较 A 组和 B 组降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。12 周后, A 组、B 组以及 C 组血糖达标率分别为 38.2%、44.7% 及 68.6%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。A 组、B 组、C 组患者低血糖发生率分别为 47.8%、35.2% 以及 15.2%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论: 阿卡波糖 300mg·d⁻¹ 联合人预混胰岛素可以有效控制 T2DM 患者餐前低血糖、餐后高血糖, 其疗效优于阿卡波糖 150mg·d⁻¹ 联合人预混胰岛素以及单独应用人预混胰岛素。

〔收稿日期〕 2015-08-29

〔作者简介〕 王彦, 女, 硕士, 主治医师; 研究方向: 内分泌; Tel: 13592547637; E-mail: 397933045@qq.com

〔通讯作者〕 * 吴毓敏, 女, 本科, 主任医师; 研究方向: 内分泌; Tel: 13683805556; E-mail: nfmwuyumin@163.com

【关键词】2型糖尿病;阿卡波糖;胰岛素

【中图分类号】R969.3

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2017)04-0050-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.011

Clinical efficacy analysis of different doses of acarbose combined with human premixed insulin (30/70) in patients with type 2 diabetes mellitus

WANG Yan, WU Yu-min*

(Department of endocrinology, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan 450052, China)

【Abstract】 **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of different doses of acarbose combined with human premixed insulin (30/70) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** T2DM patients were randomly divided into three groups: Group A, Group B and Group C, and patients in these three groups were tested after 12-week treatment, blood glucose level, HbA1c, and incidence of hypoglycaemia were analyzed. **Results:** At 12 weeks, HPG and HbA1c of patients in three groups were reduced when comparing to pretreatment and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with Group A and Group B, body weights of patients in Group C were reduced and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 12 weeks, blood glucose control rates of patients in Group A and Group B and Group C were 38.2%, 44.7% and 38.2% respectively, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Incidence of hypoglycemia in Group A, B and C were 47.8%, 35.2% and 15.2% respectively, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Acarbose 300 mg·d⁻¹ combined with premixed insulin can effectively control the pre-dinner hypoglycemia and postprandial hyperglycemia in patients with T2DM, and its curative effect is better than that of Acarbose 150 mg·d⁻¹.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; acarbose; insulin

《中国糖尿病防控专家共识》报道我国糖尿病的发生率为9.7%,患者人数接近1个亿^[1]。糖尿病临床治疗主要以口服药物为主,单一药物血糖控制并不理想,大多数2型糖尿病(T2DM)患者需要联合药物治疗以获得长期稳定的血糖水平^[2-3]。阿卡波糖是 α -糖苷酶抑制剂,通过抑制蔗糖和多糖的吸收,降低糖的快速吸收进而可以较平稳的降低餐后血糖^[4]。2型糖尿病患者,单独应用阿卡波糖仅仅可以降低1.17%的HbA1c^[5]。人预混胰岛素(30/70,重和林M30)型剂固定通常需要与其他药物联合应用才能获得较好的血糖控制效果^[6]。因此研究组尝试将阿卡波糖与人预混胰岛素联合应用,并观察与不同剂量阿卡波糖联合之后的血糖控制水平,以期为临床治疗2型糖尿病提供指导。本试验通过医院伦理委员会批准备案,患者及家属知情同意并签字。

1 对象与方法

1.1 对象

2013年1月至2015年1月因T2DM入住郑州大学第五附属医院内分泌科的患者。纳入标准:①

符合1999年WHO关于糖尿病诊断标准;②患者年龄在18~60岁;③患者病史 ≥ 1 年,且经单独应用人预混胰岛素(30/70)治疗3个月,使用剂量 ≤ 48 U·d⁻¹;④在应用人预混胰岛素(30/70)治疗时出现餐前低血糖或餐后高血糖等血糖控制不佳情况;⑤ $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 9\%$ 。排除标准:①有糖尿病慢性并发症(眼底病变或糖尿病足出现)或急性并发症(糖尿病酮症酸中毒)出现;②有阿卡波糖使用禁忌证;③妊娠及口服避孕药患者;④使用糖皮质激素等药物影响血糖水平。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 按照随机数字表法随机分为重和林M30组(A组)、重和林M30联合阿卡波糖150 mg·d⁻¹组(B组)、以及重和林M30联合阿卡波糖300 mg·d⁻¹组(C组, $n=40$)。

1.2.2 研究方法 按照上述分组,各组患者实施疗程12周。血糖控制目标:FPG 3.9~7.2 mmol·L⁻¹, 2 h PG ≤ 10.0 mmol·L⁻¹。实施治疗方案后1~2周每天测量3次血糖水平,分别在早餐前、早餐后2h、以及夜晚21:00血糖水平,此后根据患者血糖随时调整用药,直至血糖达到正常水平。对患者随

访时询问患者是否有并发症的发生,复查时记录使用的胰岛素量。

1.2.3 指标检测 研究对象均空腹 12 h, 于次日清晨抽取空腹静脉血检测 FPG、2 hPG、HbA1c(DCA2000+ HbA1c 测定仪及试剂盒)、甘油三酯(TG), 胆固醇(TC), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)以及肝肾功能(Beckman LX 20全自动生化仪)。测患者体重、收缩压(SBP)及舒张压(DBP), 记录各胰岛素日使用量。疗效评估: 血糖达标标准为 HbA1c<7%; 血糖 $\leq 3.9\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 均视为低血糖。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS20.0 软件(SPSS 公司, 美国)进行统计学分析, 计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 各组治疗前后指标比较采用配对 *t* 检验, 0 周时多组间比较采用单因素方差分析, 12 周时比较采用协方差分析, 率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共收治患者 120 例, 每组 40 例, 3 组患者年龄、病程、HbA1c 等的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	体重指数($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	HbA1c(%)
A 组	25/15	54.2 \pm 8.9	12.3 \pm 4.2	30.4 \pm 4.2	8.58 \pm 0.82
B 组	22/18	56.5 \pm 7.4	11.9 \pm 5.8	29.8 \pm 4.5	8.65 \pm 0.67
C 组	24/16	58.4 \pm 6.5	10.6 \pm 5.2	28.9 \pm 3.9	8.53 \pm 0.83
F/ χ^2 值	0.483	2.154	1.143	3.256	0.665
<i>P</i> 值	0.785	0.376	0.075	0.518	0.392

2.2 3 组患者治疗前后各指标变化情况

3 组患者在 0 周时各项指标之间差异均无统

计学意义($P>0.05$), 表示 3 组患者治疗前基线资料基本一致, 具有可比性。12 周时, 3 组 2 hPG 和 HbA1c 均较 0 周时下降, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与 A 组比较, B、C 组 FPG 和胰岛素日使用量均下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与 A 组、B 组患者比较, C 组患者体重下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表 2。

2.3 3 组患者治疗前后有效指标变化情况 ($\bar{x}\pm s$)

12 周后, A 组、B 组以及 C 组血糖达标率分别为 38.2%、44.7% 及 68.6%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组、B 组、C 组患者低血糖发生率分别为 47.8%、35.2% 以及 15.2%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组、C 组分别有 5 例、7 例患者出现腹胀不适, 未经特殊处理而好转。3 组患者术后血压、甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白水平以及高密度脂蛋白水平差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 3。

3 讨论

餐后高血糖是 T2DM 治疗中比较棘手的问题。研究证实, 餐后高血糖是心脑血管病死亡的重要危险因素之一, 可引起大血管和微血管等并发症^[7]。由于单独使用预混的胰岛素治疗 T2DM 时通常剂量会相应增加, 通常会引起患者体重增加以及高胰岛素血症等不良反应^[8]。因此通常需联合其他药物进行控制。阿卡波糖临床上常用的用来控制餐后高血糖的药物, 可以减少血糖的波动^[9-10]。因此本试验通过预混胰岛素与不同剂量阿卡波糖联合应用, 探讨控制 T2DM 血糖的最佳方案。

本试验结果显示, 与重和林 M30 单独应用比较, 300 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 阿卡波糖联合重和林 M30 可降低 T2DM 患者空腹血糖以及餐后 2h 血糖以及胰岛素日使用量。其中 300 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 阿卡波糖联合重和林 M30 的血糖控制效果要优于 150 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 阿卡波糖联合重和

表 2 3 组患者治疗前后有效指标变化情况 ($n=40$, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间点(周)	空腹血糖($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	餐后 2h 血糖($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	HbA1c(%)	体重(kg)	胰岛素日使用量($\text{U}\cdot\text{d}^{-1}$)
A 组	0	8.13 \pm 1.03	15.59 \pm 3.12	8.58 \pm 0.82	74.34 \pm 12.51	35.21 \pm 8.31
	12	7.61 \pm 0.62	11.35 \pm 1.26	7.97 \pm 0.63	78.22 \pm 11.34	39.23 \pm 10.01
B 组	0	8.04 \pm 1.13	15.63 \pm 3.49	8.65 \pm 0.67	69.18 \pm 10.42	34.9 \pm 6.51
	12	7.05 \pm 0.99 ¹⁾	10.31 \pm 1.42 ¹⁾	7.62 \pm 0.67 ¹⁾	72.33 \pm 8.72 ¹⁾	31.55 \pm 7.24 ¹⁾
C 组	0	8.34 \pm 1.09	16.21 \pm 3.33	8.53 \pm 0.83	71.46 \pm 11.42	34.39 \pm 7.35
	12	6.02 \pm 0.86 ¹⁾	8.52 \pm 1.07 ¹⁾	6.32 \pm 0.37 ¹⁾	65.32 \pm 7.54 ¹⁾²⁾	24.32 \pm 6.31 ¹⁾²⁾

注: 与 A 组 12 周时比较, ¹⁾ $P<0.05$, 与 B 组 12 周时比较, ²⁾ $P<0.05$

表3 3组患者治疗前后安全性评价($n=40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间点(周)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	甘油三酯(mmol·L ⁻¹)	胆固醇(mmol·L ⁻¹)	低密度脂蛋白(mmol·L ⁻¹)	高密度脂蛋白(mmol·L ⁻¹)
A组	0	108.18 ± 9.32	70.48 ± 7.31	1.25 ± 0.21	4.38 ± 0.63	2.71 ± 0.32	1.26 ± 0.32
	12	109.33 ± 7.53	71.73 ± 8.25	1.32 ± 0.23	4.46 ± 0.53	2.64 ± 0.32	1.23 ± 0.25
B组	0	109.13 ± 10.25	73.16 ± 6.83	1.33 ± 0.34	4.29 ± 0.79	2.64 ± 0.59	1.35 ± 0.29
	12	110.82 ± 6.72	72.56 ± 8.32	1.28 ± 0.72	4.59 ± 0.49	2.53 ± 0.19	1.31 ± 0.42
C组	0	113.28 ± 8.97	73.75 ± 6.10	1.33 ± 0.26	4.48 ± 0.44	2.61 ± 0.28	1.23 ± 0.28
	12	110.23 ± 6.24	72.26 ± 5.37	1.25 ± 0.19	4.43 ± 0.56	2.63 ± 0.31	1.21 ± 0.25

林 M30。对于糖尿病患者体重、降低 HbA1c 和减少 T2DM 患者低血糖发生率, 300 mg·d⁻¹ 阿卡波糖联合重和林 M30 优于 150 mg·d⁻¹ 阿卡波糖联合重和林 M30 以及单独应用重和林 M30。阿卡波糖对小肠上部 α -糖苷酶的抑制作用减少血糖水平的持续升高, 从而使血糖缓慢上升, 降低餐后血糖波动^[11]。另外有研究指出阿卡波糖后还可通过增加患者人胰升血糖素样肽-1 的水平、改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR) 发挥作用^[12-13]。Schnell 等^[14]通过随机对照试验比较了 100mg·d⁻¹ 阿卡波糖联合胰岛素对 2 型糖尿病患者的治疗效果, 结果发现阿卡波糖联合胰岛素治疗可以有效的控制 HbA1c, 这与本研究结果相似。

肥胖以及体重增加是心脑血管等疾病的危险因素, 而其他口服抗糖尿病的药物如磺脲类和噻唑烷二酮类药物会导致体重增加, 因此并不适用于超重患者。本研究发现 300 mg·d⁻¹ 阿卡波糖可以降低 T2DM 患者体重, 并且效果优于 150 mg·d⁻¹。刘璠等^[15]研究发现 300 mg·d⁻¹ 阿卡波糖联合重和林 M30 对餐前低血糖以及餐后高血糖的 T2DM 患者尤其适用。本研究进一步证实其结论。对于研究中出现的常见并发症均未特殊处理而自愈。

本研究的局限性在于联合应用阿卡波糖以及胰岛素会导致患者的经济负担加重; 并且两者联合应用会使患者依从性降低。总之, 阿卡波糖 300 mg·d⁻¹ 联合人预混胰岛素可以有效控制餐前低血糖、餐后高血糖的 T2DM 患者, 其疗效优于 150 mg·d⁻¹。

【参考文献】

- [1] 《中国糖尿病防控专家共识》专家组. 中国糖尿病防控专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(1): 12.
- [2] Wang J CH. Efficacy of pioglitazone combined with insulin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Chinese Journal of Endocrinology and

- Metabolism, 2015, 31(7): 608-610.
- [3] 刘春军, 严悦, 杨德庆. 磷酸西格列汀联合甘精胰岛素治疗老年 2 型糖尿病临床疗效分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(1):51-53.
- [4] Hermanns N, Burkert A, Haak T. The addition of acarbose to insulin lispro reduces acute glycaemic responses in patients with type-2 diabetes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2004, 112 (6) 310-314.
- [5] Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(1): 46-55.
- [6] 袁涛, 赵维纲, 付勇, 等. 40/60 混合重组人胰岛素注射液的人体药代动力学和药效动力学[J]. 中华临床营养杂志, 2016, 24(1): 1-7.
- [7] 陆菊明. 体重与心血管疾病死亡的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(4): 289-295.
- [8] Li Q, Xing B. A Phytosterol-Enriched Spread Improves Lipid Profile and Insulin Resistance of Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial[J]. Diabetes Technol Ther, 2016, 18(8): 499-504.
- [9] Osonoi T, Saito M, Mochizuki K, et al. The alpha-glucosidase inhibitor miglitol decreases glucose fluctuations and inflammatory cytokine gene expression in peripheral leukocytes of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2010, 59(12): 1816-1822.
- [10] 钟雯, 李又空, 曾姣娥, 等. 沙格列汀联合阿卡波糖治疗初诊老年 2 型糖尿病的疗效[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(4): 649-651.
- [11] 纪立农. 糖尿病血管并发症的循证防治[J]. 临床药物治疗杂志, 2004, 2(3):4-9.
- [12] Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(1): 46-55.
- [13] Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, et al. Acarbose on insulin resistance after an oral fat load: a double-blind, placebo controlled study[J]. J Diabetes Complications, 2011, 25(4): 258-266.
- [14] Schnell O, Mertes G, Standl E. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy[J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9(6): 853-858.
- [15] 刘璠, 杨爱格, 周慧敏, 等. 不同剂量阿卡波糖联合人预混胰岛素(30/70)治疗 2 型糖尿病的临床疗效分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(5): 429-431.