

# 胰岛素治疗的 1 型糖尿病患者加用阿卡波糖后血糖波动改善的疗效观察

马艳荣 徐焱成 葛家璞

**【摘要】** 目的 观察胰岛素强化治疗的 1 型糖尿病患者应用阿卡波糖后血糖波动改善情况。方法 120 例患者随机分为对照组和观察组,对照组采用三餐超短效胰岛素加睡前长效胰岛素治疗,观察组在对照组的基础上,给予三餐时口服阿卡波糖 50 mg,比较两组患者血糖波动、餐后血糖漂移及夜间低血糖情况。结果 观察组平均血糖为(9.37±1.70)mmol/L,最大血糖波动幅度(LAGE)为(11.42±2.73)mmol/L、高血糖曲线下面积(AUC)为 0.89±0.54、平均血糖波动幅度(MAGE)为(5.13±2.23)mmol/L、M 值为(18.93±11.43)mmol/L、胰岛素用量为(42.11±14.42)U/d,上述结果均显著低于对照组( $P<0.05$ );此外,餐后血糖漂移情况明显低于对照组( $P<0.05$ );夜间低血糖次数为(0.33±0.50)/d,持续时间为(43.75±43.50)min,低血糖指数(LBGI)为(0.005±0.002)mmol/L 均明显低于对照组,结果具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 阿卡波糖治疗可明显改善 1 型糖尿病患者的血糖波动,降低胰岛素用量,减少血糖漂移和夜间低血糖情况,值得临床推广。

**【关键词】** 1 型糖尿病; 阿卡波糖; 动态血糖监测系统

**Improvement in blood glucose fluctuations of insulin-treated type 1 diabetic patients with additional use of acarbose and assessed by continuous blood glucose monitoring program** MA Yan-rong<sup>1,2</sup>, XU Yan-cheng<sup>1</sup>, GE Jia-pu<sup>2</sup>. 1 Department of Endocrinology of Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China; 2 Department of Endocrinology of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital  
Corresponding author: XU Yan-cheng, Email: xuyancheng111@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of combined use of insulin and acarbose on glucose excursion in type 1 diabetic patients. **Methods** 120 cases were randomly divided into control group and observation group. The control group received preprandial ultra-short effect insulin and long-acting insulin before bedtime while the observation group received acarbose 50 mg added to the medicine taken by the control group. Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) was used to watch the blood glucose fluctuations. Data related to blood glucose level, glucose excursions after meals and hypoglycemia at night were compared between patients in the two groups. **Results** The average blood glucose (9.37±1.70) mmol/L, the largest amplitude of glycemic excursions (LAGE) (11.42±2.73) mmol/L, hyperglycemia-area under curve 0.89±0.54, mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) (5.13±2.23) mmol/L, M-value (18.93±11.43) mmol/L and insulin dosage (42.11±14.42) U/day of observation group were significantly lower than in the control group ( $P<0.05$ ). Glucose excursions after meals and the times (0.33±0.50)/day, the maintenance time (43.75±43.50)/min and low glycemic index (LBGI) (0.005±0.002) mmol/L of hypoglycemia at night were also significantly lower than in the control group, with statistically significant ( $P<0.05$ ) differences. **Conclusion** The blood glucose fluctuation was significantly improved, with the decrease of insulin dosage while both glucose excursions and hypoglycemia at night reduced in patients with type 1 diabetes mellitus after the acarbose treatment. We suggested that this program deserve further observation.

**【Key words】** Type 1 diabetes; Acarbose; Continuous glucose monitoring

1 型糖尿病患者由于胰岛β细胞无法分泌胰岛素,需终身使用胰岛素控制血糖<sup>[1]</sup>。传统治疗方案采用餐前注射短效胰岛素,睡前注射长效胰岛素<sup>[2]</sup>,但存在血糖波动大、易发生低血糖等弊端,为此本研

究在传统治疗方案的基础上,联合阿卡波糖,有效降低了餐后血糖波动。

## 对象与方法

1. 研究对象:研究对象为 2008 年 8 月至 2012 年 2 月在新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科住院和门诊接受胰岛素治疗的 1 型糖尿病患者 120(男性 62、女性 58)例;年龄 18~46(26.5±6.7)岁;病程 0~

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.08.022

作者单位:430000 武汉大学中南医院内分泌科(马艳荣、徐焱成);新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科(马艳荣、葛家璞)  
通信作者:徐焱成, Email: xuyancheng111@163.com

6(2.3±0.6)年。诊断按 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准<sup>[3]</sup>,以酮症或酮症酸中毒起病,依赖胰岛素治疗,且空腹 C 肽≤300 pmol/L(91.7%),胰岛细胞抗体阳性和/或谷氨酸脱羧酶抗体阳性(83.3%)。其他人选标准:①每日多次皮下胰岛素或胰岛素泵治疗;②动态血糖监测系统(CGMS)证实血糖波动较大(24 h 内血糖波动幅度>±1);③近 1 个月内未用双胍类降糖药物治疗;④排除酗酒、妊娠妇女,亦无严重心脏、肝脏、肾脏或胰腺并发症及慢性胃肠道疾病。120 例患者按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 60 例(两组患者均失访 4 例,原因包括患者经济状况无法接受复诊费用及复诊困难去其他医院就诊等)。本研究经医院伦理委员会通过,患者均签署知情同意书。

2. 研究方法:对照组采用三餐超短效胰岛素加睡前长效胰岛素。注射剂量根据患者目前血糖水平和体重计算出每日所需胰岛素量,1/2 剂量作为 24 h 基础率,另 1/2 作为三餐前使用剂量。观察组在对照组的基础上,给予三餐时口服阿卡波糖(拜糖平,德国拜耳公司)50 mg,3 个月后行 CGMS 监测,分析阿卡波糖治疗前后的动态血糖监测数据(MiniMed Inc)。

3. 观测指标:

(1)血糖及其波动指标:选取平均血糖、最大血糖波动幅度(LAGE)、高血糖曲线下面积(AUC)、低血糖 AUC、日内血糖波动次数(NGE)、日内平均血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)、M 值、空腹血糖变异系数[CV-FPG(%)]及胰岛素用量。其中 MAGE 为血糖水平所有有效波动幅度的均值(24 h 血糖监测波动幅度>±1 为有效波动,以波动峰值到谷值的方向计算血糖波动幅度);LAGE 为日内最大最小血糖值之差,反应日内单一血糖最大波动;M 值(主要是对各血糖值相对于目标血糖水平的偏移大小进行一定的统计转化,然后取其平均值)= $\sum |10 \times \log_{10}(BG/GLU)|^2 / N + LAGE / 20$ ,式中 BG 为动态血糖监测中各血糖值,GLU 为目标血糖值;胰岛素

用量,即加用阿卡波糖治疗前后胰岛素用量变化。

(2)餐后血糖漂移情况指标:包括早餐后血糖峰值(PGS)、餐后血糖达峰时间( $\Delta t$ )、餐后血糖漂移幅度(PPGE)、餐后血糖波动时间( $T_a$ )。

(3)夜间低血糖指标:包括夜间低血糖次数、夜间低血糖最大幅度、夜间低血糖持续时间、夜间低血糖指数(LBGI)。其中 LBGI 是通过将血糖测定值进行相应的数学处理,综合分析血糖低值发生的频率和程度以评估严重低血糖的风险。

4. 统计学分析:采用 SPSS 11.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均值( $\bar{x}$ )±标准差( $s$ )表示,组间差异采用  $t$  检验,定性资料采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:两组患者一般资料见表 1。经检验,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
对照组	32/28	25.3±6.2	2.1±0.5	21.8±2.1
观察组	31/29	27.2±7.1	2.4±0.8	21.4±1.9

2. 血糖波动指标特征:两组患者经过治疗,观察组平均血糖、LAGE、高血糖 AUC、MAGE 非常明显低于对照组( $P < 0.01$ ),M 值和胰岛素用量明显低于对照组( $P < 0.05$ );而低血糖 AUC、NGE、MODD、CV-FPG(%)两组无明显差异(表 2)。

3. 血糖漂移情况:观察组 PGS、 $\Delta t$ (早、午餐)和血糖总漂移时间明显低于对照组,差异有统计学意义(表 3)。

4. 夜间血糖情况:观察组夜间低血糖次数、夜间低血糖持续时间及 LBGI 明显低于对照组,差异有统计学意义(表 4)。

讨 论

1 型糖尿病因使用胰岛素治疗存在血糖波动过

表 2 两组患者血糖波动指标特征分布( $\bar{x} \pm s$ )

分组	平均血糖(mmol/L)	LAGE(mmol/L)	高血糖 AUC	低血糖 AUC	NGE(d)	MAGE(mmol/L)	MODD(mmol/L)	M 值(mmol/L)	CV-FPG(%)	胰岛素用量(U/d)
对照组(n=56)	12.91±3.02	15.93±2.16	2.65±1.34	0.01±0.031	3.55±0.67	10.77±3.06	4.45±1.58	46.62±28.34	42.09	51.52±21.74
观察组(n=56)	9.37±1.76*	11.42±2.73*	0.89±0.54*	0.06±0.081	4.48±1.23	5.13±2.23*	3.99±0.99	18.93±11.43*	38.76	42.11±14.42*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\* $P < 0.01$

表 3 两组患者餐后血糖漂移情况( $\bar{x} \pm s$ )

分组	PGS(mmol/L)			$\Delta t$ (min)			PPGE(mmol/L)			$T_a$ (min)
	早餐	中餐	晚餐	早餐	中餐	晚餐	早餐	中餐	晚餐	
对照组(n=56)	16.13±3.64	17.33±3.21	15.11±4.11	130.04±53.26	144.00±54.18	89.85±24.24	8.33±3.22	7.14±5.43	4.42±2.59	359.38±67.05
观察组(n=56)	11.82±3.85*	13.66±4.12	11.34±2.56	88.35±32.13*	78.69±32.13*	46.85±21.16*	5.59±2.75	5.29±5.72	3.12±1.53	224.25±76.12*

注:同表 2

表4 两组患者夜间低血糖情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	夜间低血糖次数 (/d)	夜间低血糖最大幅度 (mmol/L)	夜间低血糖持续时间 (min)	LBGI (mmol/L)
对照组 (n=56)	1.92 $\pm 0.50$	1.51 $\pm 0.34$	161.77 $\pm 122.51$	1.21 $\pm 0.32$
观察组 (n=56)	0.33 $\pm 0.50^*$	1.41 $\pm 0.25$	43.75 $\pm 43.50^*$	0.005 $\pm 0.002^*$

注:同表2

大及低血糖的风险。餐后2 h 血糖是心血管病死亡的独立危险因素<sup>[4]</sup>。微血管并发症发生与发展不仅与血糖平均水平有关,也与血糖水平波动的程度密切相关<sup>[5]</sup>。据报道认为,糖化血红蛋白(HbA1c)通过强化降糖治疗可得到良好控制,糖尿病微血管并发症发生率明显下降,而心肌梗死的发生率下降却不明显。可能的原因是因为强化治疗虽然使血糖得到良好控制,但血糖水平波动仍明显,低血糖危险性增加。所以随着HbA1c的下降,低血糖事件逐渐增多,严重影响了糖尿病的治疗达标率。由此可见,在糖尿病患者中无症状性低血糖仍广泛存在。因此改善餐后血糖水平、在控制血糖达标同时保证较低的低血糖发生率及控制血糖波动成为1型糖尿病患者强化降糖治疗的重要问题。

研究显示<sup>[6,7]</sup>,使用胰岛素治疗后血糖波动幅度较大的2型糖尿病患者,加用阿卡波糖后可显著降低血糖波动范围,降低餐后高血糖,并通过减少胰岛素用量而减少低血糖发生。因而良好的血糖控制目标在于降低HbA1c水平,并减少血糖波动。联合阿卡波糖和胰岛素治疗方案,是部分患者较为有效的方案<sup>[8]</sup>。

在1型糖尿病中,阿卡波糖的应用存在争议。本研究提示,采用阿卡波糖治疗1型糖尿病患者对餐后血糖波动、胰岛素水平降低、夜间低血糖等指标确有改善,MAGE、LAGE、M值、LBGI以及胰岛素用量均显著降低。提示血糖水平波动和目标血糖水平差距的减小,更接近正常血糖变化节律,降低了可能发生的低血糖,其用药安全性大大提升。提示胰岛素加服阿卡波糖是1型糖尿病患者改善和稳定血糖波动的有效方案。

阿卡波糖能可逆性(竞争性)抑制小肠上皮细胞刷状缘的 $\alpha$ 糖苷酶,延缓 $\alpha$ 糖苷酶将淀粉、寡糖、双糖分解为葡萄糖,延缓混合性食物的胃排空时间从而减慢葡萄糖吸收速度,使餐后血糖高峰低平,降低餐后血糖。同时延长胰升糖素样肽1的分泌,延缓肠道对葡萄糖的吸收<sup>[9]</sup>,改善餐后血糖波动以及低血糖发生,达到“消峰去谷”的作用<sup>[10]</sup>。本研究显示,服

用阿卡波糖后,患者平均血糖、LAGE、高血糖AUC、MAGE、M值、胰岛素用量均显著降低,餐后血糖漂移情况减少,提示血糖的波动性减小,与目标血糖水平差距减小,更接近正常血糖变化节律,此外夜间低血糖次数、持续时间及LBGI均明显降低,不但降低了低血糖的发生率,还可最大程度预防夜间患者缺氧、缺血,从而诱发脑卒中、心肌梗死等危及生命的严重病变<sup>[11]</sup>。同时还可以提高患者的用药性,生活质量随之提高。

综上所述,在胰岛素治疗基础上仍存在血糖波动幅度较大的1型糖尿病患者,加用阿卡波糖常可明显改善血糖波动及餐后血糖漂移,降低胰岛素用量,减少夜间低血糖,值得临床推广使用。

## 参 考 文 献

- [1] Jeffrey LM, Craig AB, Santica MM, et al. Comparison of two insulin assays for first-phase insulin release in type 1 diabetes prediction and prevention studies. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(23-24): 2128-2131.
- [2] Chen SF, Li H. Comparison on the efficacy of biphasic insulin aspart 30 and premixed human insulin 30/70 through continuous glucose monitoring system. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(8): 827-829. (in Chinese)  
陈素芳,李华. 双相门冬胰岛素30和预混人胰岛素30/70短期疗效的动态血糖监测比较. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(8): 827-829.
- [3] Lu JX, Xiang KS, Jia WP. The changes and shifts of the diagnosis sensitivity for diabetes in Chinese subjects based on ADA and WHO diabetes diagnostic criteria. *Chin J Diabetes*, 1999, 7(5): 4-6. (in Chinese)  
陆俊茜,项坤三,贾伟平. ADA及WHO糖尿病诊断标准在中国人中检出率的变化及迁移. *中国糖尿病杂志*, 1999, 7(5): 4-6.
- [4] Janice CZ, Kristine R, Trevor JO, et al. Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: the pittsburgh CHD in type 1 diabetes risk model. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(3): 314-321.
- [5] Yuan B. The relationship between stress hyperglycemia and unstable angina. *Chin J Cardiovasc Rehab Med*, 2012, 21(1): 37-38. (in Chinese)  
袁斌. 应激性高血糖与不稳定型心绞痛的关系. *心血管康复医学杂志*, 2012, 21(1): 37-38.
- [6] Li CL, Yi JH, Karim Q, et al. International noninterventional study of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92(1): 57-64.
- [7] Wang W, Chen HS, Xu D. Comparison of the glycemic control with different therapeutic regimens by using continuous glucose monitoring system in type 1 diabetic patients. *Chin Gen Pract*, 2011, 14(7): 2159-2163. (in Chinese)  
王薇,陈怀生,徐丹. 动态血糖监测系统对1型糖尿病不同治疗方法的血糖控制情况比较. *中国全科医学*, 2011, 14(7): 2159-2163.
- [8] Kim MK, Suk JH, Kwon MJ, et al. Nateglinide and acarbose for postprandial glucose control after optimizing fasting glucose with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92(3): 322-328.
- [9] Giuseppe D, Pamela M, Ilaria F, et al. Acarbose actions on insulin resistance and inflammatory parameters during an oral fat load. *Eur J Pharmacol*, 2011, 651(1-3): 240-250.
- [10] 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 Diabetes Complications*, 2011, 25(4): 258-266.
- [11] Fang ZH, Cheng ZF, Hu YH, et al. Effect of continuous subcutaneous pumping aspartic acid insulin on patients with diabetic ketoacidosis and coronary artery disease. *Chin J Cardiovasc Rehab Med*, 2008, 17(2): 166-167. (in Chinese)  
房泽慧,成志锋,胡玉华,等. 胰岛素泵入法在糖尿病伴冠心病患者酮症治疗中的应用. *心血管康复医学杂志*, 2008, 17(2): 166-167. (收稿日期:2012-05-25)

(本文编辑:张林东)