

阿卡波糖合用六味能消胶囊改善老年餐后高血糖和胰岛素敏感性的临床观察

于文 高燕燕 张栩

摘要 **目的** 观察阿卡波糖合用六味能消胶囊降低餐后血糖、改善胰岛素敏感性的作用。**方法** 选择 74 例单纯餐后高血糖的老年患者,分为单用阿卡波糖组(对照组)37 例和六味能消胶囊合用阿卡波糖组(观察组)37 例,治疗 1 个月分别观察两组的餐后血糖(2 h PG)、血压(BP)、血脂、体重指数(BMI)以及胰岛素作用指数和不良反应等指标的变化。**结果** 观察组 2 h PG、空腹血糖(FBG)、BMI、胆固醇(CH)和低密度脂蛋白(LDL-C)较对照组改善明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。胰岛素敏感性指数(ISI)和胰岛素抵抗计分两组均有明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$)。观察组不良反应明显比对照组减少。**结论** 阿卡波糖与六味能消胶囊合用不仅可改善餐后高血糖状态,而且明显增强胰岛素敏感性,对血脂、血压、体重指数等也有明显的改善作用,两药合用后阿卡波糖的不良反应明显减少。

关键词 六味能消胶囊;阿卡波糖;餐后高血糖;胰岛素敏感性

Clinical Observation on Improving Senile Postprandial Hyperglycemia and Insulin Sensitivity with Combination of Acarbose and Liuwei Nengxiao Capsule YU Wen, GAO Yan-yan, ZHANG Xu *Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital, Jinan (250021)*

Objective To observe the effect of combination therapy of acarbose and Liuwei Nengxiao capsule (LWNXC) in improving senile postprandial hyperglycemia and insulin sensitivity. **Methods** Seventy-four patients with simple postprandial hyperglycemia were divided into the control group and the treated group, 37 in each group, who were treated with acarbose alone and the combination therapy respectively for 1 month, and the changes on 2 hrs postprandial glucose (2hPG), blood pressure (BP), blood lipid, body mass index (BMI), insulin functional index as well as the adverse reaction of acarbose in the two groups were observed. **Results** After treatment, the levels of 2hPG, fasting blood glucose (FBG), BMI, total cholesterol and lowdensity lipoprotein-cholesterol were improved in the treated groups more significantly than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Insulin sensitive index (ISI) and insulin resistance were improved in the two group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but the improvement in the treated group was more significant than that in the control group ($P < 0.01$). Moreover, the adverse reactions were less in the treated group than in the control group.

Conclusion The combination therapy of acarbose and LWNXC could not only improve the postprandial hyperglycemia, but also markedly increase the insulin sensitivity, and shows obvious improving effect on parameters of blood lipid, BP and BMI. The adverse reaction could be evidently reduced by combined use with LWNXC.

Key words Liuwei Nengxiao capsule; acarbose; postprandial hyperglycemia; insulin sensitivity

α -糖苷酶抑制剂阿卡波糖是专降餐后高血糖的药物,但是它对血压、血脂、体重等胰岛素抵抗综合征主要组成指标并没有公认的改善作用,而且有腹胀、纳差等不良反应,在一定程度上限制了其临床应用。我们采用阿卡波糖合用六味能消胶囊治疗老年餐后高血

糖,发现不仅降糖作用得到进一步提高,而且能明显改善胰岛素敏感性,减少不良反应,更加符合临床需要,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 本研究患者均选自 2003 年住院保健的空腹血糖为 5.0~6.9mmol/L 的老干部冠心病确诊患者,经口服葡萄糖耐量试验(OGTT)后按照 1999 年 WHO 的诊断标准诊断为糖耐量减低(IGT)或

作者单位:山东省立医院内分泌科(济南 250021)

通讯作者:于文, Tel:0531-7938911 转 2838, E-mail: yudocor@sina.com.cn

sina.com.cn

可能糖尿病(因只做 1 次 OGTT,不能确诊为糖尿病)共 74 例,其中 IGT 50 例,可能糖尿病 24 例,同称为餐后高血糖。按住院时间的先后顺序用随机数字表法将全部患者分为两组,每组各 37 例,其中观察组(即阿卡波糖合用六味能消胶囊组)男 27 例,女 10 例,年龄(64.7±4.6)岁,包括 IGT 患者 24 例,可能糖尿病 13 例。其中体重指数(BMI)>25 kg/m²者 24 例,伴高血压病 17 例,高脂血症 21 例,高尿酸血症(UA≥386.8 mmol/L)者 18 例;对照组(即单用阿卡波糖组)男 22 例,女 15 例,年龄(63.6±3.8)岁,包括 IGT 患者 26 例,可能糖尿病 11 例。其中 BMI>25 kg/m²者 23 例,伴高血压病 14 例,高脂血症 21 例,高尿酸血症者 10 例。排除标准:(1)肾功能不全失代偿期(肌酐≥186 μmol/L)、明显肝功能异常或有慢性迁延性肝炎病史;(2)急性心肌梗死、心功能 II 级或以上和急性脑血管病;(3)胃肠疾病;(4)呼吸衰竭;(5)使用激素如泼尼松、袪利尿剂等药物。全部患者尿糖均为阴性,在住院之前未接受任何减肥、降糖治疗。经统计学分析,两组一般资料具有可比性。

2 治疗方法 对照组口服拜唐苹(商品名,为阿卡波糖制剂,Bayer 公司生产),每次 50mg,每天 3 次,与进餐的第 1 口饭同时服用。观察组除按照上述方法服用拜唐苹外,同时口服六味能消胶囊(由大黄、诃子、干姜、藏木香、碱花、寒水石组成,剂量比例为 2.82:2.11:1.42:0.71:0.82:0.62,西藏藏药股份有限公司生产,批号:021001),每次 0.45g,每天 3 次。两组均以 1 个月为 1 个疗程。1 个疗程结束后观察各指标的变化并进行统计学分析。治疗过程中不给予任何其他降糖、血脂调节、减肥及降压药物,其他冠心病治疗药物正常使用,糖尿病的健康教育由护理人员统一进行。

3 观察指标

3.1 全部患者入院时常规检查血压、空腹血糖、血脂、尿常规、肝肾功能,测量身高、体重,计算体重指数。肝脏 B 超测定是否有脂肪肝。

3.2 采用 0、0.5、1 和 2 h 4 点法进行 OGTT,血糖测定用己糖激酶法,用抗凝管采集标本离心后立即测定。所有标本保存于 -20℃ 统一测定血清胰岛素

(INS),采用美国 Linco Research Inc 生产的人胰岛素 ELISA 试剂盒,与前胰岛素(PI)无交叉反应,测定范围 2~200 mIU/L,与 RIA 法测量胰岛素高度相关(r=0.978),批内 CV<4.96%,批间 CV<9.1%。

3.3 胰岛素各指数的计算 根据 Cederholm 公式^[1]计算胰岛素敏感性指数(ISI)和李光伟^[2]胰岛素活力指数(IAI)评估胰岛素敏感性。ISI = MCR/logMI = M × MG⁻¹ × (logMI)⁻¹, M = 75 000/120 + (G0 - G2 h) × 180 × 0.19 × 体重/120。ISI 反映的是在一定胰岛素浓度下葡萄糖的清除率(MCR)。MG 和 logMI 分别为 OGTT 4 个时点葡萄糖浓度的均值和胰岛素均值的对数。M 表示组织对葡萄糖的摄取,即 OGTT 葡萄糖负荷量(75 000mg)与 2 h 后仍存在于血糖池中糖量的差值。×180 是将血糖浓度 mmol/L 转为 mg/dL。0.19 × 体重为血糖池总容积。IAI = ln[1/(FBG × FINS)]。用 Homa model 胰岛素抵抗指数(IRI)评价胰岛素抵抗程度,IRI = FBG × FINS/22.5。另用改进的李光伟计分法^[2]兼顾血压、血脂、BMI 等指标全面评价胰岛素抵抗,计分方法如下:餐后高血糖 2 分;BMI>25 者 1 分;高血压>140/90 mmHg 1 分;高 TG 血症>1.9 mmol/L 1 分;高 UA 血症≥386.8 mmol/L 1 分;脂肪肝 1 分。

3.4 记录两组出现的不良反应种类和例数。

4 统计学方法 资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 10.0 统计分析软件包进行统计分析。两组均数比较用配对或独立样本 t 检验,计数资料用卡方检验。计分指标用非参数统计。

结 果

1 对照组因过敏及腹胀等不良反应停用 2 例,包括 IGT 和可能糖尿病各 1 例。观察组全部完成观察。

2 两组治疗前后血糖及胰岛素的变化比较 见表 1。治疗后两组餐后血糖、胰岛素均明显降低(P<0.01)。观察组空腹血糖和空腹胰岛素有明显改善(P<0.01, P<0.05)。2 h 血糖和胰岛素治疗后两组间比较差异有显著性(P<0.05, P<0.01)。

3 两组治疗前后胰岛素指数及胰岛素抵抗计分

表 1 两组治疗前后血糖及胰岛素的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数		FBG	0.5 h PG	1h PG	2 h PG	FINS	0.5 h INS	1 h INS	2 h INS
		(mmol/L)				(mIU/L)			
对照 35	治前	5.66±0.45	8.79±0.73	10.71±1.43	8.83±0.68	16.7±6.9	70.1±8.9	90.5±8.0	80.4±6.8
	治后	5.60±0.51	8.29±0.80**	9.76±1.15**	7.98±1.65**	16.0±5.8*	67.1±8.6**	84.8±8.0**	66.1±10.3**
观察 37	治前	5.55±0.94	9.21±1.31	11.25±1.55	9.03±1.01	16.7±7.0	69.4±9.0	90.0±8.1	79.9±7.9
	治后	5.31±0.82**^	8.17±0.96**	8.67±1.02**	7.20±1.54**^	15.9±5.8*	65.0±8.9**	83.2±8.3**	57.2±10.0**^

注:与本组治疗前比较,*P<0.05,**P<0.01;与对照组治疗后比较,^P<0.05,^^P<0.01

变化比较 见表 2。观察组治疗前后 ISI、IAI、IRI 及计分比较差异有显著性 ($P < 0.05, P < 0.01$)。IAI 和 IRI 对照组治疗前后差异无显著性 ($P > 0.05$)。两组治疗后 ISI、IAI 及计分比较差异有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后胰岛素指数及计分变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数	ISI	IAI	IRI	计分
对照 35 治前	37.09 ± 6.08	4.46 ± 0.43	4.19 ± 1.75	6.26 ± 0.74
治后	41.91 ± 6.03*	4.43 ± 0.37	3.98 ± 1.49	4.80 ± 0.78**
观察 37 治前	35.51 ± 7.12	4.43 ± 0.42	4.06 ± 1.69	6.51 ± 0.69
治后	44.73 ± 6.07**△	4.35 ± 0.37*△	3.71 ± 1.41**	2.89 ± 0.77**△△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

4 两组治疗前后其他观察指标变化比较 见表 3。对照组治疗后收缩压(SBP)明显降低 ($P < 0.05$),高密度脂蛋白(HDL-C)水平升高 ($P < 0.05$)。其他血脂指标和体重指数(BMI)以及血尿酸未见明显改善。观察组治疗后除舒张压(DBP)外,其余指标均有明显的改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组治疗后 SBP、BMI、胆固醇(CH)及低密度脂蛋白(LDL-C)比较差异有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

5 药物不良反应 两组均无低血糖发生。对照组腹胀 25 例、腹痛 12 例、腹泻 10 例、恶心 28 例、纳差 5 例及皮肤过敏 1 例,观察组腹胀 3 例、腹痛 2 例、腹泻 4 例及恶心 2 例。观察组发生腹胀、腹痛、恶心和纳差例数较对照组少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

讨 论

欧洲糖尿病流行病学协作组对欧洲人群诊断标准的分析发现患者在餐后高血糖状态下,尤其是 FBG 正常时,其因各种并发症引起的病死率最高^[3],而且餐后高血糖是形成胰岛素抵抗的主要因素,所以控制餐后高血糖进而改善胰岛素敏感性成为当今治疗糖尿病,预防心、脑、肾等重要器官并发症的关键。著名的 STOP-NIDDM 研究^[4]最新成果已经证实阿卡波糖能够降低餐后血糖的升高,改善胰岛素敏感性,有效降低心血管事件。但是在临床使用中发现,阿卡波糖的不良反应该较多,以腹部胀气、腹痛和影响食欲为主,特别是在最初使用的 1 个月,有报道上述 3 个症状发病率甚至可达到 59.6%^[5]。众多患者因此而改用其他药

物,严重影响了阿卡波糖的临床应用。不仅如此,阿卡波糖对于胰岛素抵抗的其他主要成分如血压、血脂谱、体重指数、血尿酸等的改善作用不明。本研究应用六味能消胶囊与阿卡波糖合用,使餐后血糖、BMI、血脂及血压得到了更加良好的控制,使胰岛素敏感性得到整体的改善,并且有效地减少了阿卡波糖的不良反应该,增强了患者的依从性。

六味能消胶囊是纯天然传统藏药,为高脂肪、高蛋白为主饮食而造成的高脂血症和肥胖患者而制。该胶囊所含的蒽醌类化合物和其他主要有效成分如番泻甙类、鞣质、碳酸钠等,具有促进肠蠕动,使肠腔内的水分增加,与肠道内容物充分融合,使正常的肠肌松弛收缩幅度增大。有研究进一步发现六味能消胶囊能明显升高慢性胃炎患者的血浆胃动素水平,是一种作用显著的胃肠动力药,与阿卡波糖对抑制葡萄糖的吸收有协同作用,进一步降低了餐后高血糖。对于改善血脂和 BMI 来说,阿卡波糖的作用不十分明确。Mangiagli 等^[6]用阿卡波糖治疗 IGT 患者 6 个月后,发现 BMI 和胆固醇没有明显的变化,而对于血甘油三酯、低密度脂蛋白的调节,不同的研究结论不一。六味能消胶囊含有羟甲基戊酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)抑制剂类似物,对 HMG-CoA 有特异性、竞争性的抑制作用,减少胆固醇的生成,降低血液胆固醇水平^[7]。同时其含有的蒽醌类化合物可显著降低甘油三酯和 LDL-C,升高 HDL-C,从而对整个血脂谱有良性调节作用,并进一步改善了 BMI。阿卡波糖有降压作用,特别是收缩压,这已经得到公认,但原因不明,据认为可能是治疗后胰岛素水平下降,减弱了交感神经系统活性所致。有研究^[8]使用阿卡波糖 6 个月后,收缩压平均降低 5.2 mmHg。本研究合用组仅用 1 个月,收缩压可以平均降低 4.4 mmHg。另外,通过促进肠蠕动,六味能消胶囊还减少肠道对蛋白质的吸收,补充了阿卡波糖此方面功能的不足。可见,两者合用,可以进一步加强对餐后血糖、血压、血脂等指标的综合调节。

ISI、IAI 和 IRI 是目前公认的胰岛素作用指数的衡量公式,ISI 顾及了餐前和餐后血糖以及体重、体外糖耐量干预因素,比较全面地反映了胰岛素介导的葡萄糖代谢的强弱,而 IAI 和 IRI 只涉及了空腹血糖和

表 3 两组治疗前后其他观察指标的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数		SBP	DBP	UA	BMI	TG	CH	HDL-C	LDL-C
		(mmHg)		(mmol/L)	(kg/m ²)	(mmol/L)			
对照 35 治前		139.2 ± 16.8	81.3 ± 10.8	352.4 ± 87.4	25.68 ± 2.49	2.25 ± 1.75	5.19 ± 0.69	1.12 ± 0.22	2.84 ± 0.41
治后		136.1 ± 12.7*	80.9 ± 9.2	349.6 ± 78.3	25.57 ± 1.76	2.26 ± 1.69	5.11 ± 0.66	1.16 ± 0.18*	2.76 ± 0.46
观察 37 治前		134.5 ± 13.8	77.4 ± 9.6	357.3 ± 93.4	25.76 ± 2.78	2.06 ± 1.49	5.34 ± 0.98	1.15 ± 0.21	2.79 ± 0.53
治后		130.1 ± 9.9**△	77.1 ± 8.2	344.9 ± 66.6*	24.66 ± 1.79**△	1.66 ± 0.58*	4.76 ± 0.72**△	1.24 ± 0.20*	2.41 ± 0.61**△△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

空腹胰岛素,用 IAI 和 IRI 来衡量单纯餐后高血糖影响的胰岛素作用差别显示出一定的缺陷。所以本研究发现两组治疗后 ISI 差异有显著性,而阿卡波糖组对 IAI 和 IRI 无明显的改善作用。另外,胰岛素敏感性不仅反映在影响葡萄糖的代谢,而且反映在影响脂质和蛋白质代谢方面,但是迄今尚未见到以蛋白质代谢障碍和抑制脂解作用减低作为胰岛素抵抗测定的定量公式,本研究采用改进的李光伟公式^[2],以期顾及到胰岛素抵抗组成的各个方面,两组治疗后有明显的差异,反映了合用组能够更加全面地改善胰岛素抵抗,提高胰岛素的敏感性。

六味能消胶囊促进肠蠕动的作用可以清除肠道内的沉积物,对于缓解由于阿卡波糖延缓碳水化合物的吸收,而造成食糜在肠道内的淤积形成的腹胀、腹痛及恶心、纳差有明显的的作用,使患者的耐受性得到增强。另外,目前国外研究对于阿卡波糖的使用时间一般定得较长,从 3 个月到 3 年不等,而且阿卡波糖的起始剂量一般定在 100 mg,1 日 3 次,但从我国实际情况来看,患者的经济状况不足以承担如此长时间和高剂量的使用费用,本研究阿卡波糖起始剂量定在 50 mg,1 日 3 次,合用六味能消胶囊 1 个月后各方面的观察指标即取得较为满意的结果,不良反应显著减少,性价比比得到改善。本研究还发现,六味能消胶囊单用时有轻微的导泻作用,但与阿卡波糖合用后,导泻作用有所减轻,推测可能与六味能消胶囊含有的大黄和诃子对肠道的双向调节作用有关,具体机制还需在更广泛的样本中、更长的研究周期里得到阐明。

参 考 文 献

1 吴 斌,程 桦,傅 茂,等.不同糖耐量个体血清瘦素水平

与特异胰岛素、胰岛素原及胰岛素敏感性的关系探讨.中华内分泌代谢杂志 2002;18(3):169—172.

Wu B, Cheng H, Fu M, et al. The association between fasting serum leptin and specific insulin, proinsulin and insulin sensitivity in different glucose tolerance individuals. Chin J Endocrinol Metab 2002;18(3):169—172.

2 李秀钧.胰岛素抵抗综合征.北京:人民卫生出版社,2001:50.

Li XJ. Insulin resistance syndrome. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001:50.

3 DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Re-analysis of European epidemiological data. Br Med J 1998;317:371—375.

4 STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. Lancet 2002;359(9323):2072—2077.

5 Salman S, Salman F, Satman I, et al. Comparison of acarbose and gliclazide as first-line agents in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2001;16(4):296—306.

6 Mangiagli A, Italia S, De SV, et al. Impaired glucose homeostasis in young adult thalassemic patients: a pilot study with acarbose. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15(2):205—210.

7 孙欣峰,吴利明,郝芬兰.降脂中药的研究现状及展望.中国中医药信息杂志 2001;8(1):25—26.

Sun XF, Wu LM, Hao FL, et al. Status and prospecting studies on anti-lipoprotein herbs. Chin J Info TCM 2001;8(1):25—26.

8 Abbink EJ, Pickkers P, Van Rosendaal AJ, et al. Vascular K (ATP) channel blockade by glibenclamide, but not by acarbose, in patients with type 2 diabetes. Clin Sci (London) 2002;102(3):307—314.

(收稿:2003-07-22 修回:2003-10-29)

· 书 讯 ·

《药理学新论系列丛书》出版

扬州大学张洪泉教授组织全国基础和临床医药专家共同编撰了《药理学新论系列丛书》,该《丛书》共 9 个分册:肿瘤药理学新论(胥彬主编)、免疫药理学新论(李晓玉、李俊主编)、心血管药理学新论(顾振纶、戴德哉主编)、数学药理学新论(孙瑞元、郑青山主编)、临床药理学新论(魏伟主编)、中药药理学新论(张永祥主编)、神经药理学新论(朱兴族、罗质璞主编)、抗衰老药理学新论(张洪泉主编)、呼吸药理学新论(卞如濂、唐法娣主编)。丛书编委会邀请了陈可冀、池志强、金国章、阮长耿、刘耕陶、桑国卫、刘昌孝、王永炎等院士和著名教授徐叔云、罗慰慈、邓伟吾为各分册写了序,《丛书》将于 2004 年 5 月由人民卫生出版社正式出版,这是药理学界的大事,届时还将在扬州大学举行图书发行仪式和新闻发布会。欲购买此书者与人民卫生出版社发行部联系。每本定价 35.00 元。