

## 阿卡波糖联合二甲双胍对糖耐量减低 冠心病患者的干预作用

李 岩<sup>1,2</sup> 孙晓斐<sup>2</sup> 丛培玲<sup>2</sup> 徐勤成<sup>2</sup> 魏子秀<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; <sup>2</sup> 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

**摘 要** **目的** 探讨阿卡波糖联合二甲双胍对合并糖耐量异常的冠心病患者心血管意外的影响。**方法** 选取经冠状动脉造影诊断为冠心病且合并糖耐量异常的患者 324 例, 随机分为阿卡波糖组、二甲双胍组、联合用药组及对照组, 每组各 81 例, 其中对照组仅给予基础治疗, 其余 3 组均在基础治疗基础上给予相应药物治疗。**结果** 经 6 个月随访, 各药物治疗组心血管意外发生率均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而药物治疗组之间心血管意外发生率无明显差异 ( $P > 0.05$ )。**结论** 对合并糖耐量异常的冠心病患者应用阿卡波糖联合二甲双胍治疗可显著减少患者心血管意外的发生, 而联合用药与单一用药之间对患者心血管意外的影响无明显差异。

**关键词** 阿卡波糖; 二甲双胍; 糖耐量异常; 冠状动脉粥样硬化性心脏病

**中图分类号**: R541.5 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2013)02-028-04

### Effect of acarbose and metformin treatment in patients with coronary heart disease accompanied by impaired glucose tolerance

LI Yan, SUN Xian-fei, CONG Pei-ling, et al

(College of Life Science and Medicine, Jinan University & Shandong Academy of Medical Sciences,  
Jinan 250062, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of small dose of metformin and acarbose on cardiovascular events in patients with coronary heart disease combined with impaired glucose tolerance. **Methods** It was selected by coronary angiography confirmed 324 cases of patients of coronary heart disease merged with impaired glucose tolerance. Randomly they were divided into acarbose, metformin group, the combined treatment group and the control group, 81 cases in each group. The control group were given basic treatment, and the remaining three groups were given drug treatment on the basis of the basic treatment. **Results** After 6 months of follow-up, the drug treatment group cardiovascular events were significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of cardiovascular events was no significant difference between the drug treatment group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Acarbose and metformin Treatment can significantly reduce the incidence of cardiovascular events in patients of coronary heart disease merged with impaired glucose tolerance. Impact on cardiovascular events in patients is no significant difference between the combination therapy with a single drug.

**Key words:** Acarbose; Metformin; Impaired glucose tolerance; Coronary atherosclerotic heart disease

糖耐量异常(IGT)是糖尿病的前期状态, 同糖尿病一样, 糖耐量异常可通过损伤血管内皮、氧化应激等机制加剧冠脉病变的进展, 导致冠心病患者心血管意外的发生率明显增高<sup>[1]</sup>, 对合并 IGT 的冠心病患者进行饮食调节, 合理运动, 口服降糖药物干预, 可有效降低 IGT 患者糖尿病的发病率, 使其有更多的心血管获益。本文通过阿卡波糖联合二甲双胍对实验对象进行干预, 观察患者心血管意

外(新发心绞痛、急性心肌梗死、充血性心力衰竭)的发生率, 并与单一用药组及对照组进行比较, 了解其对合并 IGT 的冠心病患者的治疗效果。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

选择 2010 年 8 月至 2012 年 6 月在我院心内科经冠状动脉造影(CAG)证实为冠心病(CHD)的

患者 883 例。对其中 685 例非糖尿病患者进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),检出其中糖耐量异常(IGT)者 324 例(依照世界卫生组织 1999 年有关糖耐量异常的诊断标准),其中肝、肾功能不全,急、慢性感染及其他严重合并症患者除外。

### 1.2 方法

将 324 例合并 IGT 的冠心病患者随机分为 4 组,即阿卡波糖组、二甲双胍组、联合用药组及对照组各 81 例,各药物治疗组在冠心病常规药物治疗的基础上分别予以阿卡波糖 50mg,每日 3 次(餐时吞服)、二甲双胍缓释片 500mg pg、阿卡波糖 50mg 每日 3 次(餐时吞服),联合二甲双胍缓释片 500mg 每日 1 次,对照组仅给予冠心病常规药物治疗。实验前指导所有患者合理饮食、控制体重及定期锻炼,随访时予以重复指导。每月对全部入选病例至少进行一次门诊或电话随访,统计新发心绞痛(缺血性胸痛合并诊断性心电图或与心肌缺血相符合的冠脉造影及心核素成像)、急性心肌梗死(临床心肌缺血症状、血心肌酶谱增高、心电图改变,具备以上 3 项标准中 2 项者即可诊断)、充血性心力衰竭(新近出现的心衰症状或心电图或胸片证实心衰症状加重)主要心血管意外的发生情况。

### 1.3 统计学方法

数据采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,计

量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用单项方差分析,计数资料用率(比值)表示,比较应用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 观察对象的基本特征

4 组之间在性别、年龄、基础心率、体重指数、收缩压、舒张压、总胆固醇、低密度胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、口服 75g 葡萄糖 2h 后血糖之间均无显著性差异( $P>0.05$ ),见表 1。每组均给予冠心病常规药物治疗,在 6 个月随访期间内,共有 8 名患者因胃肠道等不良反应退出实验,其中阿卡波糖组 2 人、二甲双胍组 2 人、联合用药组 3 人、对照组 1 人。

### 2.2 实验前 4 组之间冠状动脉造影结果的比较

管腔狭窄程度、病变数目、行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

### 2.3 随访期间 4 组患者心血管意外(新发生心绞痛、急性心肌梗死、充血性心力衰竭)的发生情况

通过比较,各药物治疗组与对照组之间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。各药物治疗组之间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 1 4 组基本情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别          | 男/女    | 年龄<br>(岁) | 基础心率<br>(bpm) | 体重指数<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 收缩压<br>(mmHg) | 舒张压<br>(mmHg) |
|-------------|--------|-----------|---------------|------------------------------|---------------|---------------|
| 阿卡波糖组       | 51/28  | 62.1±8.2  | 72.44±6.51    | 24.63±1.76                   | 133.65±13.01  | 77.95±10.24   |
| 二甲双胍组       | 50/29  | 62.4±8.7  | 71.61±5.57    | 24.47±1.93                   | 135.15±14.64  | 78.46±8.80    |
| 联合用药组       | 48/30  | 63.4±7.1  | 71.77±7.03    | 24.24±1.86                   | 132.31±13.37  | 79.42±10.02   |
| 对照组         | 53/27  | 61.6±8.6  | 72.99±6.52    | 24.44±1.93                   | 131.24±12.92  | 78.76±11.72   |
| F/ $\chi^2$ | 0.408* | 0.632     | 0.778         | 0.257                        | 1.429         | 0.283         |
| P           | >0.05  | >0.05     | >0.05         | >0.05                        | >0.05         | >0.05         |

  

| 组别    | 总胆固醇<br>(mmol/L) | 低密度胆固醇<br>(mmol/L) | 甘油三酯<br>(mmol/L) | 空腹血糖<br>(mmol/L) | 口服 75g 葡萄糖 2h<br>后血糖(mmol/L) |
|-------|------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------------------|
| 阿卡波糖组 | 4.80±0.57        | 3.28±0.43          | 1.89±0.27        | 5.70±0.36        | 9.53±0.63                    |
| 二甲双胍组 | 4.79±0.51        | 3.29±0.39          | 1.90±0.29        | 5.71±0.34        | 9.54±0.56                    |
| 联合用药组 | 4.80±0.51        | 3.26±0.42          | 1.89±0.28        | 5.72±0.35        | 9.47±0.58                    |
| 对照组   | 4.81±0.46        | 3.30±0.44          | 1.88±0.30        | 5.72±0.33        | 9.49±0.66                    |
| F 值   | 0.019            | 0.050              | 0.060            | 0.059            | 0.227                        |
| P     | >0.05            | >0.05              | >0.05            | >0.05            | >0.05                        |

注:\* 为  $\chi^2$  值。

表 2 4 组患者造影病变例数比较

| 组别    | n  | 管腔狭窄程度(n, %) |          |          | 病变数目(n, %) |          |          | 是否 PCI(n, %) |          |
|-------|----|--------------|----------|----------|------------|----------|----------|--------------|----------|
|       |    | 轻度           | 中度       | 重度       | 单支         | 2 支      | 3 支      | 是            | 否        |
| 阿卡波糖组 | 79 | 15(19.0)     | 41(51.9) | 23(29.1) | 12(15.2)   | 25(31.6) | 42(53.2) | 42(53.2)     | 37(46.8) |
| 二甲双胍组 | 79 | 13(16.5)     | 44(55.7) | 22(27.8) | 11(13.9)   | 28(35.4) | 40(50.7) | 35(44.3)     | 44(55.7) |
| 联合用药组 | 78 | 17(21.8)     | 39(50.0) | 22(28.2) | 14(17.9)   | 23(29.5) | 41(52.6) | 37(47.4)     | 41(52.6) |
| 对照组   | 80 | 19(23.8)     | 45(56.2) | 16(20.0) | 16(20.0)   | 21(26.3) | 43(53.7) | 39(48.8)     | 41(51.2) |

注:各组之间相比较,管腔狭窄程度: $\chi^2=3.227, P>0.05$ ;病变数目  $\chi^2=2.30, P>0.05$ ;是否行 PCI 术  $\chi^2=1.282, P>0.05$ ,差异无统计学意义。

表 3 4 组患者心血管意外比较

| 组别    | n  | 新发生心绞痛   | 急性心肌梗死  | 充血性心力衰竭 | 总计        |
|-------|----|----------|---------|---------|-----------|
| 阿卡波糖组 | 79 | 3(3.8%)  | 1(1.3%) | 2(2.5%) | 6(7.6%)   |
| 二甲双胍组 | 79 | 4(5.1%)  | 2(2.5%) | 1(1.3%) | 7(8.9%)   |
| 联合用药组 | 78 | 3(3.8%)  | 1(1.3%) | 1(1.3%) | 5(6.4%)   |
| 对照组   | 80 | 8(10.0%) | 4(5.0%) | 6(7.5%) | 18(22.5%) |

注:各药物治疗组与对照组之间: $\chi^2$ (阿卡波糖/对照)=6.89,  $\chi^2$ (二甲双胍/对照)=5.58,  $\chi^2$ (联合用药/对照)=8.22,  $P$ 值均 $<0.05$ ,差异有统计学意义。各药物治疗组之间: $\chi^2$ (阿卡波糖/二甲双胍)=0.084,  $\chi^2$ (阿卡波糖/联合用药)=0.085,  $\chi^2$ (二甲双胍/联合用药)=0.334,  $P$ 值均 $>0.05$ ,差异无统计学意义。

### 3 讨论

欧洲流行病学调查结果表明<sup>[2]</sup>,70%冠心病患者合并糖代谢异常,其中2/3为IGT患者,冠心病患者IGT患病率显著高于一般人群<sup>[3]</sup>。GAMI研究结果显示<sup>[4]</sup>,糖代谢异常对心血管系统的不良影响早在IGT阶段就已存在,IGT是冠心病患者未来发生心血管意外的重要危险因素,并可引起一系列不良反应,包括增加氧化应激反应、加重胰岛素抵抗、降低冠脉粥样斑块稳定性、诱发血管炎症反应和 endothelial 功能障碍,除此之外还可引起血脂异常及血压增高,这些因素常可导致IGT患者心血管疾病的发展和死亡率的增加<sup>[5]</sup>。通过饮食调节,合理运动,口服降糖药物进行干预,可使IGT患者有更多的心血管获益,显著改善患者预后,而生活方式干预虽然简便、经济,但患者需长期坚持,其依从性低,因此,药物治疗成为改善冠心病患者糖代谢状态更为有效的手段。

本实验随访结果表明,对合并IGT的冠心病患者应用阿卡波糖及二甲双胍干预后,心血管意外发生率明显低于对照组( $P<0.05$ ),与文献报道一致,应用阿卡波糖及二甲双胍为何会使此类患者获得如此显著的心血管受益,其机制尚未完全明确。国外大量研究证实<sup>[6]</sup>,阿卡波糖可通过减轻胰岛素抵抗和改善胰岛 $\beta$ 细胞功能等机制降低血糖,从而

改善血管内皮功能,减轻氧化应激反应,减缓冠脉粥样硬化的进展,这可能是阿卡波糖减少IGT患者心血管意外发生的主要原因。糖尿病预防计划(DPP)研究<sup>[7]</sup>显示,对合并IGT的冠心病患者应用二甲双胍治疗,可有效逆转IGT向糖尿病的转变,减轻高血糖对冠脉带来的不良影响,并可发挥抗血小板聚集、降低血管内皮细胞激活因子等作用,从而阻断动脉粥样硬化性血管病变的发生发展,改善心血管病患者预后,同时具有良好的安全性<sup>[8]</sup>。

本研究结果亦显示,联合用药组与单一用药组相比对合并IGT的冠心病患者心血管意外发生率的影响无明显统计学差异( $P>0.05$ ),因此,在不影响患者预后改善的情况下,可在冠心病常规治疗基础上单一应用阿卡波糖或二甲双胍对合并IGT的冠心病患者进行干预,降低患者服药量从而提高治疗的依从性及减少药物的不良反应,使患者在住院治疗过程中获得更多的受益。

### 参考文献:

- [1] Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study [J]. Lancet, 2002, 359: 2140-2144.

(下转第33页)

有效延缓糖尿病慢性并发症的发生。而 T2DM 治疗过程中体重增加是注射胰岛素的患者最常见副作用,胰岛素可通过促进脂肪储存、防止脂肪分解而增加体重。且肥胖 T2DM 患者饮食治疗的依从性差,为对抗超标摄入热量所致的高血糖而增加胰岛素剂量,造成人为高胰岛素血症,导致体重进一步增加,加重胰岛素抵抗和糖、脂代谢紊乱,形成恶性循环。

与传统降糖药物的重要区别在于,艾塞那肽的降糖机制针对了胰岛  $\beta$  细胞等 T2DM 的生理基础,以葡萄糖依赖的方式促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌餐后不恰当的胰高血糖素,同时延迟胃排空及减少肠蠕动,激活下丘脑核团产生饱感,抑制食欲,限制能量摄入,降低体重,改善胰岛素敏感性。因此,从理论上讲艾塞那肽非常适用于肥胖且胰岛  $\beta$  细胞功能尚存的 T2DM 患者。甘精胰岛素作为一种新型的长效基础胰岛素类似物,其降糖效果与胰岛素相似,能弥补人体生理性胰岛素的分泌缺陷,安全、稳定而持久的控制空腹血糖,减少低血糖发生率。Robert 等<sup>[5]</sup>在血糖控制欠佳的 T2DM 患者分别加用艾塞那肽和甘精胰岛素治疗效果比较的随机试验中发现,艾塞那肽和甘精胰岛素治疗组的 HbA1c 水平均下降了 1.11%,艾塞那肽降低餐后血糖波动的效果大于甘精胰岛素,而甘精胰岛素降低空腹血糖浓度的效果大于艾塞那肽,艾塞那肽治疗组患者体重减少 2.3kg,而甘精胰岛素治疗组则增加 1.8kg。

艾塞那肽和甘精胰岛素在降糖方面各有优势,如果将两者联合应用可以取长补短,在控制血糖良好的同时又不以体重增加为牺牲代价。因此我们设计了本研究,采用艾塞那肽联合甘精胰岛素方

案对 30 例新诊断的肥胖 T2DM 患者进行治疗,结果显示治疗后患者空腹血糖、餐后血糖、HbA1c 均得到有效控制,且伴有胰岛  $\beta$  细胞功能的改善,HOMA- $\beta$  显著升高。早期保护患者残存的胰岛功能对病人以后的血糖水平稳定具有长远意义,从而延缓 T2DM 的进程。本研究还发现在血糖得到良好控制的同时,患者体质量、血压、血脂水平也出现不同程度下降,改善了肥胖人群由于代谢紊乱所导致的胰岛素抵抗状态,并减少心血管事件的风险。艾塞那肽联合甘精胰岛素弥补了传统降糖方案的不足,对肥胖 T2DM 的远期预后具有积极意义。

#### 参考文献:

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362: 1090-1101.
- [2] Horton ES, Silberman C, Davis KL, et al. Weight loss, glyce-mic control, and changes in cardiovascular biomarkers in pa-tients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or in-sulin in a large cohort database[J]. Diabetes Care, 2010, 33: 1759-1765.
- [3] Glass LC, Qu Y, Lenox S, et al. Effects of exenatide versus insulin analogues on weight change in subjects with type 2 di-abetes: a pooled post-hoc analysis[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24: 639-644.
- [4] Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Invest, 1999, 104: 787-794.
- [5] Robert J, Luc F, Don Johns, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabe-tes[J]. Ann Intern Med, 2005, 143: 559-569.

(收稿日期 2012-12-05)

(上接第 30 页)

- [2] Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of ab-normal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart[J]. Eur Heart J, 2004, 25: 1880-1890.
- [3] Hu DY, Pan CY, Yu JM, For the China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnor-mal glucose regulation in China: the China Heart Survey[J]. Eur Heart J, 2006, 27: 2573-2579.
- [4] Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detec-ted abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2004, 25: 1990-1997.
- [5] 金文胜, 潘长玉, 陆菊明, 等. 葡萄糖耐量减低与动脉粥样硬

化[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20: 136.

- [6] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and risk of cardiovascular disease and hypertension in pa-tients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial[J]. JAMA, 2003, 290: 486-494.
- [7] Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pres-sure control on diabetic microvascular complications in pa-tients with hypertension and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2000, 23(2): B54-B64.
- [8] 陆宗良, 杜保民, 陈祚, 等. 中国冠心病二级预防研究-对合并糖尿病患者的干预结果分析[J]. 中华血管病杂志, 2005, 12(33): 1067-070.

(收稿日期 2012-12-01)