

• 临床评价 •

甘精胰岛素联合阿卡波糖对2型糖尿病患者胰岛功能的影响

区岛良, 陈世雄

海南省农垦那大医院 内六科, 海南 儋州 571700

摘要: 目的 探讨甘精胰岛素联合阿卡波糖对2型糖尿病患者胰岛功能的影响及可能的机制。方法 82例2型糖尿病患者随机分为治疗组和对照组, 每组41例。对照组口服阿卡波糖片, 起始剂量50 mg/次, 3次/d, 并于每日3餐主食前sc普通胰岛素, 起始剂量1次0.1~0.15 U/kg; 治疗组在对照组基础上将普通胰岛素改为甘精胰岛素, 睡前sc甘精胰岛素1次/d, 起始剂量为0.2 U/kg, 均连续用药12周。比较两组治疗前后胰岛素抵抗指数(Homa-IR)、胰岛素分泌指数(Homa- β)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、白介素-6(IL-6), 以及血糖控制情况。结果 治疗前两组Homa-IR、Homa- β 、SOD、MDA和IL-6无显著性差异; 治疗后两组Homa- β 和SOD均显著升高, 而Homa-IR、MDA和IL-6显著减低($P < 0.05, 0.01$), 治疗组的Homa- β 和SOD显著高于对照组, Homa-IR、MDA和IL-6显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗组血糖达标时间平均为(6.91 \pm 1.26) d, 低血糖次数平均为(0.42 \pm 0.09)次, 均显著低于对照组的(9.76 \pm 1.84) d、(1.16 \pm 0.32)次($P < 0.05, 0.01$)。结论 甘精胰岛素联合阿卡波糖可显著改善2型糖尿病患者氧化应激状态, 提高对胰岛素的敏感性, 改善胰岛功能, 低血糖不良反应发生低, 能快速、安全、有效地控制血糖。

关键词: 甘精胰岛素; 阿卡波糖; 2型糖尿病; 氧化应激; 胰岛功能

中图分类号: R977.15 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)01-0101-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.01.019

Effect of glargine insulin combined with acarbose on islet function in patients with type 2 diabetes mellitus

OU Dao-liang, CHEN Shi-xiong

Department of No. 6 internal medicine, Hainan Nongkeng Nada hospitals, Danzhou 571700, China

Abstract: Objective To detect the effect of glargine insulin combined with acarbose on islet function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and explore its mechanisms and clinical safety. **Methods** A total of 82 T2DM patients were enrolled in this study. Patients were randomly divided into control group ($n = 41$) and treatment group ($n = 41$). Acarbose (50 mg/time, 3 times/d) and insulin (0.1—0.15 U/kg) was given in control group for 12 weeks. Acarbose (50 mg/time, 3 times/d) and glargine insulin (0.2 U/kg) were given in observation group for 12 weeks. The Homa-IR, Homa- β , SOD, MDA, IL-6, and blood glucose control were compared. **Results** Before treatment, There was no significant difference of Homa-IR, Homa- β , SOD, MDA, and IL-6 between the two groups. After treatment, the Homa- β and SOD in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$), and the Homa-IR, MDA, and IL-6 in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The blood glucose standard time, hypoglycemia number, and insulin dosage were (6.91 \pm 1.26) d, (0.42 \pm 0.09) times in observation group, which were significantly lower than that of (9.76 \pm 1.84) d, (1.16 \pm 0.32) times in control group ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Glargine insulin combined with acarbose can significantly improve the oxidative stress, sensitivity of patients to insulin, and islet function in T2DM patients, with low incidence of hypoglycemia, which can fast, safely and effectively control blood glucose in T2DM patients.

Keywords: glargine insulin; acarbose; type 2 diabetes mellitus; oxidative stress; islet function

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种慢性进展性疾病, 多发于中老年阶段。随着我国人民生活

水平的提高以及社会老龄化程度增快, 糖尿病的疾病也呈现逐年上升的趋势, 流行病学调查结果显示

收稿日期: 2015-10-20

作者简介: 区岛良, 男, 副主任医师, 研究方向内分泌疾病治疗。Tel: (0898)23332713 E-mail: linlin197810@163.com

我国 30 岁以上人群中糖尿病患病率达 11.6%，其中 2 型糖尿病(T2DM)占有 DM 患者的 90%以上^[1]。糖尿病的主要危害是对大血管和微血管的损伤引起的一系列并发症，其发病机制复杂，目前仍未明确。临床上以尽快控制血糖，消除高血糖对靶细胞的损伤，保护和恢复胰岛素分泌功能为治疗目标^[2]。

甘精胰岛素是一种新的长效胰岛素类似物，2004 年在中国上市使用，适用于 1、2 型糖尿病的临床治疗^[3]。阿卡波糖是一种新型口服降糖药，主要作用机制为延缓碳水化合物的吸收，控制餐后血糖，特别适合以多糖类食物为主的中国糖尿病患者^[4]。王筱景等^[5]已使用甘精胰岛素联用阿卡波糖治疗老年糖尿病患者，并取得显著的临床疗效，但并未对其作用机制进行探讨。本研究观察了甘精胰岛素联合阿卡波糖对 2 型糖尿病患者胰岛功能的影响，并探讨了其可能的作用机制以及临床使用安全性。

1 资料和方法

表 1 两组患者临床资料的比较

Table 1 Comparison on clinic data between two groups

组别	男/例	女/例	年龄/岁	病程/年	FBG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)
对照	19	22	51.84±11.32	3.43±0.72	9.82±2.13	10.25±3.05	2.32±0.54	5.71±1.13
治疗	20	21	52.38±11.61	3.39±0.68	9.74±2.25	10.17±3.11	2.41±0.57	5.82±1.22

1.2 治疗方法

对照组常规低盐和低脂等限制饮食，及运动辅导。口服给予阿卡波糖片（杭州中美华东制药有限公司产品，产品批号 20121022，规格 50 mg/片），起始剂量 50 mg/次，3 次/d，三餐时与第一口主食一同服用，同时每日 3 餐主食前 sc 普通胰岛素（赛诺菲-安万特公司产品，批号 ZGH67812，3 mL：300 U/笔芯预填充），起始剂量 1 次 0.1~0.15 U/kg，并根据血糖情况调整药物用量，将空腹血糖控制在 6~8 mmol/L，餐后 2 h 血糖控制在 8~10 mmol/L。治疗组在对照组基础上将普通胰岛素改为 sc 甘精胰岛素（赛诺菲-安万特公司产品，批号 ZGH67812，3 mL：300 U/笔芯预填充）睡前注射 1 次/d，起始剂量为 0.2 U/kg，两组均连续用药 12 周。

1.3 胰岛功能观察指标的计算

两组患者在治疗前、治疗 12 周后，检测空腹胰岛素（FINS）和 FBG，计算胰岛素抵抗指数（Homa-IR）和胰岛素分泌指数（Homa-β）^[1]。

$$\text{Homa-IR} = \text{FINS} \times \text{FBG} / 22.5$$

$$\text{Homa-}\beta = 20 \times \text{FINS} / (\text{FBG} - 3.5)$$

1.1 一般资料

选取海南省农垦那大医院 2013 年 12 月—2015 年 4 月收治的 2 型糖尿病患者 82 例，使用数字表法随机分为对照组和治疗组，每组 41 人。两组患者在性别、年龄、病程、空腹血糖（FBG）、糖化血红蛋白（HbA1c）以及三酰甘油（TG）和总胆固醇（TC）等临床资料方面无显著性差异（ $P > 0.05$ ），具有可比性，见表 1。所有患者均知晓本研究，并签署知情同意书。

入组标准：符合《中国慢性疾病防治基层医生诊疗手册（糖尿病分册）2015 年版》^[1]诊断标准，空腹血糖浓度在 8.0 mmol/L 以上，餐后 2 h 血糖浓度在 13.0 mmol/L 以上。

排除标准：心、脑、肝、肾、肺功能等重要脏器严重功能不全者，1 型糖尿病患者，严重糖尿病急性并发症，各种急慢性肠道炎症、肠梗阻、结肠溃疡者，酗酒者，恶性肿瘤，妊娠以及哺乳妇女。

1.4 超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）氧化应激指标和白介素-6（IL-6）表达的检测

分别在治疗前、治疗 12 周后，采集患者治疗前、治疗后的静脉血 2 mL，1 200 g 离心 15 min，分离血清交由检验科用黄嘌呤氧化酶法检测 SOD，硫代巴比妥酸（TBA）法检测 MDA，ELISA 法检测 IL-6，SOD（批号 lot20130422）和 MDA（批号 lot20121105）检测试剂盒均购自于南京建成生物工程研究所，IL-6 检测试剂盒购自美国 eBioscience 公司（批号 BS09224）。

1.5 临床观察指标

记录患者治疗期间血糖变化，计算达标时间平均值；记录患者治疗期间的低血糖次数，计算平均低血糖次数；记录患者胰岛素用量，计算平均值。

1.6 不良反应

观察患者治疗过程中是否出现呕吐、瘙痒或皮疹等不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 12.0 软件包进行数据处理，计量资料两组间比较并采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验，

$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前、后 Homa-IR 和 Homa- β 的变化

治疗前两组 Homa-IR 和 Homa- β 无显著差异；治疗后 Homa-IR 均显著减低，而 Homa- β 显著升高 ($P < 0.05, 0.01$)，且治疗组 Homa-IR 显著低于对照组，Homa- β 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 氧化应激和炎症指标的变化

治疗前两组 SOD、MDA 和 IL-6 无显著性差异 ($P > 0.05$)；治疗后两组 SOD 显著升高、MDA 和 IL-6 显著减低 ($P < 0.05, 0.01$)，且治疗组的 SOD 显著高于对照组，MDA 和 IL-6 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组血糖控制情况比较

治疗 12 周期间，治疗组血糖达标时间平均为

(6.91 ± 1.26) d，低血糖次数平均为 (0.42 ± 0.09) 次，胰岛素用量平均为 (19.15 ± 4.27) U/d，均显著低于对照组的 (9.76 ± 1.84) d、(1.16 ± 0.32) 次和 (25.18 ± 6.21) U/d ($P < 0.05, 0.01$)。见表 4。

表 2 治疗前后 Homa-IR 和 Homa- β 的变化

Table 2 Comparison on Homa-IR and Homa- β before and after treatment

组别	n/例	观察时间	Homa-IR	Homa- β
对照	41	治疗前	4.82 ± 0.91	41.34 ± 7.15
		治疗后	$3.46 \pm 0.65^*$	$52.67 \pm 9.22^*$
治疗	41	治疗前	4.76 ± 0.87	40.92 ± 7.23
		治疗后	$2.53 \pm 0.46^{**\Delta}$	$66.38 \pm 11.14^{**\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs same group before treatment, $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 治疗前后 SOD、MDA 和 IL-6 的变化

Table 3 Comparison on SOD, MDA, and IL-6 before and after treatment

组别	n/例	观察时间	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	IL-6/(μ g·mL ⁻¹)
对照	41	治疗前	58.21 ± 11.08	44.26 ± 9.35	27.15 ± 5.13
		治疗后	$77.31 \pm 12.42^*$	$30.12 \pm 6.24^*$	$19.61 \pm 4.22^*$
治疗	41	治疗前	57.93 ± 11.14	44.55 ± 9.27	27.21 ± 5.07
		治疗后	$96.35 \pm 13.26^{**\Delta}$	$22.57 \pm 4.24^{**\Delta}$	$14.82 \pm 3.68^{**\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs same group before treatment, $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 治疗后两组血糖控制情况比较

Table 4 comparison on blood glucose control between two groups after treatment

组别	n/例	血糖达标时间/d	低血糖次数/次	胰岛素用量/(U·d ⁻¹)
对照	41	9.76 ± 1.84	1.16 ± 0.32	25.18 ± 6.21
治疗	41	$6.91 \pm 1.26^*$	$0.42 \pm 0.09^{**}$	$19.15 \pm 4.27^{*\square}$

与对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group

2.4 不良反应

两组患者治疗过程中均未见呕吐、瘙痒或皮疹等不良反应发生。

3 讨论

胰岛素分泌缺陷或者胰岛素作用缺陷引起的高血糖是 2 型糖尿病的病理特征，阿卡波糖是一种新型口服降糖药，为 α -糖苷酶抑制剂，可减少或延缓肠道内葡萄糖消化吸收，具有降低饭后高血糖和血浆胰岛素浓度的作用^[6]。甘精胰岛素是利用基因重组技术生产的一种新型人胰岛素类似物，皮下注射后 24 h 内持续稳定释放胰岛素，可有效控制全天

血糖^[7]。餐后血糖多为波动性升高，因此，单用阿卡波糖无法有效控制其他时段的血糖，甘精胰岛素单用过程中常会出现餐后高血糖，仅为避免餐后高血糖而加大甘精胰岛素剂量又导致低血糖的不良反应发生，因此临床多将二药联合起来应用。本研究观察到观察组胰岛素每日平均用量显著低于对照组，低血糖发生次数也显著低于对照组，说明甘精胰岛素联合阿卡波糖临床使用更加安全。

Homa-I 是描述靶细胞对胰岛素抵抗的程度，其值越大抵抗程度越高；Homa- β 是评价胰岛 β 细胞功能的指标，其值越大胰岛细胞功能越强。本研究

的观察显示治疗组在降低 T2DM 患者 Homa-IR 和升高 Homa- β 方面显著优于对照组,说明治疗组更有利于提高患者对胰岛素的敏感性,以及改善胰岛细胞功能。

有研究显示氧化应激是引起胰岛素抵抗和诱导胰岛细胞凋亡的重要因素,SOD 和 MDA 可以间接反映体内的氧化应激状态^[8]。本研究显示治疗组在降低 T2DM 患者 MDA 和升高 SOD 方面显著优于对照组,说明治疗组更有利于患者氧化应激失衡状态的恢复。高血糖可促进炎性因子 IL-6 的分泌,是产生氧化应激的主要原因,氧化应激又可以进一步损伤胰岛功能,这就形成一种恶性循环^[9]。本研究观察到治疗组血糖达标时间显著低于对照组,对血糖的良好控制有利于氧化应激失衡状态的恢复,同时戴红等^[10]的研究显示阿卡波糖单药就可以发挥一定的抑制炎症、减弱氧化应激反应功能,再联用长效胰岛素有效控制血糖的背景下就更有利于氧化应激以及炎症反应的抑制,本研究也观察到治疗组 IL-6 显著低于对照组。至于两药联用是通过何种作用机制调节了炎症反应,需要以后做更深一步的研究。

综上所述,本研究显示甘精胰岛素联合阿卡波糖可以显著改善 2 型糖尿病患者氧化应激状态,提高患者对胰岛素的敏感性,改善胰岛功能,低血糖不良反应发生低,能快速、安全、有效地控制 2 型糖尿病患者血糖。

参考文献

- [1] 纪立农,陈莉明,郭晓蕙,等. 中国慢性疾病防治基层医生诊疗手册(糖尿病分册)2015 年版 [J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(8): 673-701.
- [2] Ghadge A, Harke S, Khadke S, *et al.* Effects of commonly used antidiabetic drugs on antioxidant enzymes and liver function test markers in type 2 diabetes mellitus subjects-pilot study [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(8): 500-507.
- [3] Li J, Feng Z, Li Q, *et al.* Insulin glargine effectively achieves glycemic control and improves insulin resistance in patients with early type 2 diabetes that exhibit a high risk for cardiovascular disease [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(1): 147-152.
- [4] 王敏. 阿卡波糖联合诺和锐 30 治疗 2 型糖尿病血糖控制欠佳患者的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 903-906.
- [5] 王筱景, 阮凌燕, 周小爱. 甘精胰岛素联用阿卡波糖治疗老年糖尿病患者的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(10): 889-891.
- [6] 杨青, 高宁, 刘芳芳, 等. 阿卡波糖对 2 型糖尿病患者血清 nesfatin-1 水平及糖脂代谢的影响 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2013, 51(5): 71-75.
- [7] 王平, 祝开思. 动态监测甘精胰岛素与预混胰岛素治疗期间老年 2 型糖尿病患者血糖漂移和低血糖发生率 [J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(1): 127-128.
- [8] Zujko M E, Witkowska A M, Gorska M, *et al.* Reduced intake of dietary antioxidants can impair antioxidant status in type 2 diabetes patients [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2014, 124(11): 599-607.
- [9] Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis [J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(5): 662-666.
- [10] 戴红, 赵跃萍, 于津, 等. 阿卡波糖对糖耐量减低患者血清 C 反应蛋白和血脂水平的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(1): 64-66.