

## 阿卡波糖片联合精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)治疗口服药失效的老年 2 型糖尿病临床探讨

刘小兰, 章文俊, 张秀军, 孟春萍, 王琼, 戴学海(绍兴市第六人民医院老年三科, 浙江 绍兴 312000)

**摘要:** 目的 探讨阿卡波糖片联合精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)治疗口服降糖药物血糖控制不佳(失效)的老年 2 型糖尿病患者的疗效及安全性。方法 选择口服降糖药物血糖控制不佳的老年 2 型糖尿病患者 80 例。随机分为治疗组和对照组各 40 例。治疗组每天餐时口服阿卡波糖片, 早、晚餐前即刻皮下注射精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R); 对照组每天早、晚餐前 30 min 皮下注射精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液。根据血糖水平, 每 3 d 调整一次胰岛素剂量, 以空腹血糖(FPG) $<8.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 餐后血糖(2hPG) $<10.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  为治疗目标, 共治疗 12 周, 观察 FPG、2hPG、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>) 水平, 胰岛素用量及低血糖反应情况。结果 治疗 12 周后, 2 组的全天血糖谱、HbA<sub>1c</sub> 较治疗前显著下降( $P<0.01$ ); 治疗组 2hPG 较对照组显著下降( $P<0.05$ ), 治疗组胰岛素用量( $28.3 \pm 6.40$ ) $\text{U}\cdot\text{d}^{-1}$  较对照组显著减少( $35.70 \pm 5.80$ ) $\text{U}\cdot\text{d}^{-1}$ ( $P<0.01$ ), 低血糖反应发生 1 例(2.5%)明显低于对照组 8 例(20%)( $P<0.05$ )。结论 阿卡波糖片联合精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)为针对口服降糖药血糖控制不佳的老年 2 型糖尿病患者的一种较有效、安全的治疗方法。

**关键词:** 2 型糖尿病; 老年人; 阿卡波糖片; 精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)

中图分类号: R977.15

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)07-0679-03

### Clinical Study on the Treatment of the Combination of Acarbose Tablets and Lispro Mix25 Insulin on the Type 2 Diabetes Elder Patients with Inadequate Glycaemic Control by Drugs

LIU Xiaolan, ZHANG Wenjun, ZHANG Xiujun, MENG Chunping, WANG Qiong, DAI Xuehai(Department of Geriatrics, Shaoxing Sixth People's Hospital, Shaoxing 312000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the efficacy and safety of acarbose tablets combined with lipson mix25 insulin in treatment of the type 2 diabetes elder patients with inadequate glycaemic control by drugs. **METHODS** Eighty type 2 diabetes patients with inadequate glycaemic control by drugs were divided into treatment group and control group with 40 cases in each group randomly. In the treatment group, 40 patients were given acarbose tablets during meal and injection of lispro mix25 before breakfast and supper respectively, while 40 patients in the control group were given injection of humulin 70/30 30 minutes before breakfast and supper for 12 weeks. The dose of insulin were adjusted every 3 days according to the level of glucose, reaching the aim of fasting glucose (FPG) less than  $8.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  and postprandial (2 hours after meal) glucose (2hPG) less than  $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ . The FPG, 2hPG, HbA<sub>1c</sub>, dose of insulin and the incidence of hypoglycemia were observed. **RESULTS** Compared with before, the daily glucose profile and the level of HbA<sub>1c</sub> of the 2 groups dropped obviously after 12 weeks treatments ( $P<0.01$ ). At the end of the experiment, the 2hPG was decreased markedly in treatment group compared with control group ( $P<0.05$ ), and the dose of insulin was markedly lower in treatment group [ $(28.3 \pm 6.4)\text{U}\cdot\text{d}^{-1}$ ] than in control group [ $(35.7 \pm 5.8 \text{U}\cdot\text{d}^{-1})$ ] ( $P<0.01$ ). Only one case of hypoglycemia in treatment group (2.5%) was also lower than 8 cases in control group (20%) ( $P<0.05$ ). **CONCLUSION** It's an effective and safe way to use lispro mix25 insulin combined with acarbose tablets in treatment of the type 2 diabetes elder patients with inadequate glycaemic control by drugs.

**KEY WORDS:** type 2 diabetes mellitus; the elderly; acarbose tablets; lispro mix25

老年糖尿病治疗的目标是使血糖尽可能达标而又不发生低血糖状态, 随着 2 型糖尿病病程的进展, 胰岛  $\beta$  细胞功能逐渐衰退, 老年 2 型糖尿病患者往往单靠口服药物难以使血糖达标, 在此情况下, 多选择胰岛素治疗, 但胰岛素治疗最大

的不良反应就是低血糖, 研究显示, 良好的血糖控制是与低血糖发生增加相伴存<sup>[1]</sup>, 低血糖反应始终是阻碍血糖达标的主要因素, 为了解决这一矛盾, 有效的方法之一是胰岛素联合二甲双胍<sup>[2]</sup>, 但此方法对老年人存在较大的风险(2007 年中国 2 型

作者简介: 刘小兰, 女, 主任医师

Tel: 13305753376

E-mail: sx\_LXL@sina.com

糖尿病防治指南明确提出：老年人随年龄增长多器官功能减退，伴肾、心、肺、肝功能不全者，禁用二甲双胍<sup>[3]</sup>。本研究采用阿卡波糖片联合精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)治疗口服降糖药血糖控制不佳(失效)的老年 2 型糖尿病患者，观察血糖改善、胰岛素用量及低血糖反应情况，以期为老年 2 型糖尿病的治疗提供新的思路和方法。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

本研究对象为 2009 年 4 月—2010 年 3 月期间，在我院门诊就诊及住院的老年 2 型糖尿病患者 80 例，年龄 60~80(71.0±5.9)岁，糖尿病病程≥2 年，口服降糖药物≥3 月，血糖控制不佳 (FPG>8.0 mmol·L<sup>-1</sup>、2hPG>11.1 mmol·L<sup>-1</sup>)，排除 1 型糖尿病，严重心、肝、肺、肾、胃肠道及甲状腺疾病。糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 标准。随机分为 2 组：治疗组[阿卡波糖片+精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)]40 例，男 23 例，女 17 例，年龄 62~80(71.4±6.3)岁，糖尿病病程(6.7±4.2)年。对照组(精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液)40 例，男 21 例，女 19 例，年龄 60~79(70.6±5.8) 岁，糖尿病病程(6.5±4.7)年。两组年龄、性别、糖尿病病程均无统计学差异。

### 1.2 方法

所有患者停用原有口服降糖药，在饮食、运动相对固定的情况下，治疗组每天餐时口服阿卡波糖片(拜糖苹，德国拜耳公司)，剂量 150 mg·d<sup>-1</sup>，早、晚餐前即刻皮下注射精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)(优泌乐 25，美国礼来公司)，开始剂量 0.2~0.3 U·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>；对照组每天早、晚餐前 30 min 皮下注射精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液(优泌林 70/30，美国礼来公司)，开始剂量 0.2~0.4 U·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。采用美国强生稳豪型血糖仪做指尖血糖谱测定(空腹、3 餐后 2 h)，根据血糖水平每 3 d 调整一次胰岛素剂量，以空腹血糖(FPG)<8.0 mmol·L<sup>-1</sup>，餐后血糖(2hPG)<10.0 mmol·L<sup>-1</sup> 为治疗目标，前 4 周为剂量调整期，后 8 周为稳定期，在稳定期改为每周测定血糖谱一次，治疗期间观察有无低血糖反应或其他不适情况，有低血糖症状或血糖<3.9 mmol·L<sup>-1</sup> 为低血糖反应。

### 1.3 统计学处理

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较用  $t$  检验，

计数资料以百分数表示，组间比较用  $\chi^2$  检验，所有统计均在 SPSS 11.5 软件包中完成。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后两组患者血糖谱的变化

治疗前两组患者 FPG 及 2hPG 水平间差异均无统计学意义( $P>0.05$ )，治疗后(12 周结束时)两组患者各血糖值均较治疗前显著下降，差异有统计学意义( $P<0.01$ )；治疗组患者 3 餐后血糖显著低于对照组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结果见表 1。

表 1 两组治疗前后血糖谱的变化( $\bar{x} \pm s$ , mmol·L<sup>-1</sup>)

Tab 1 The comparison of FPG and 2hPG between two groups before and after the treatment( $\bar{x} \pm s$ , mmol·L<sup>-1</sup>)

组别	治疗前后	空腹	早餐后 2 h	中餐后 2 h	晚餐后 2 h
治疗组	治疗前	9.18±0.69	14.92±0.77	14.39±0.70	14.65±0.75
	治疗后	7.38±0.42 <sup>1)</sup>	8.46±0.49 <sup>1)2)</sup>	8.55±0.83 <sup>1)2)</sup>	8.36±0.72 <sup>1)2)</sup>
对照组	治疗前	9.06±0.74	14.75±0.83	14.14±0.96	14.82±0.68
	治疗后	7.49±0.48 <sup>1)</sup>	8.83±0.77 <sup>1)</sup>	8.87±0.49 <sup>1)</sup>	8.78±0.88 <sup>1)</sup>

注：与治疗前比较，<sup>1)</sup> $P<0.01$ ；与对照组治疗后比较，<sup>2)</sup> $P<0.05$

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; compared with control group after treatment, <sup>2)</sup> $P<0.05$

### 2.2 治疗前后两组患者 HbA<sub>1c</sub> 水平及胰岛素用量的比较

治疗前两组患者 HbA<sub>1c</sub> 水平间差异无统计学意义( $P>0.05$ )，治疗后两组患者的 HbA<sub>1c</sub> 均较治疗前显著下降，差异有统计学意义( $P<0.01$ )，且治疗组患者的 HbA<sub>1c</sub> 显著低于对照组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前，两组患者均未使用胰岛素；治疗后治疗组患者的胰岛素用量(28.3±6.40)U·d<sup>-1</sup> 明显少于对照组(35.70±5.80)U·d<sup>-1</sup> ( $P<0.01$ )。结果见表 2。

表 2 两组治疗前后 HbA<sub>1c</sub> 及胰岛素用量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 The comparison of HbA<sub>1c</sub> and the dose of insulin between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前后	HbA <sub>1c</sub> /%	胰岛素/U·d <sup>-1</sup>
治疗组	治疗前	8.86±0.40	0.00
	治疗后	6.46±0.53 <sup>1)2)</sup>	28.3±6.40 <sup>3)</sup>
对照组	治疗前	8.91±0.76	0.00
	治疗后	6.70±0.31 <sup>1)</sup>	35.70±5.80

注：与治疗前比较，<sup>1)</sup> $P<0.01$ ；与对照组治疗后比较，<sup>2)</sup> $P<0.05$ ，<sup>3)</sup> $P<0.01$

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; compared with control group after treatment, <sup>2)</sup> $P<0.05$ , <sup>3)</sup> $P<0.01$

### 2.3 低血糖反应情况

治疗组有 1 例(2.5%)发生低血糖反应 5 次，对照组有 8 例(20.0%)发生低血糖反应 19 次。两组患

者低血糖发生率间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

老年糖尿病 90%以上是 2 型糖尿病,其发病机制是胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足。胰岛素补充治疗是推动血糖达标的有效手段。精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)是一种由 25%的赖脯胰岛素+75%的精蛋白锌赖脯胰岛素组成的双相释放快速作用的人胰岛素类似物。前者提供就餐时的胰岛素,后者则提供基础部分胰岛素。其快速的起效时间(15 min)和更早、更短的达峰持续时间(1~4 h),模拟人胰岛素餐时分泌的生理模式。与精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液相比,可更好地控制餐后血糖,减少血糖的波动<sup>[4-6]</sup>,缩短患者就餐时的等待时间,提高患者药物的依从性。但是,由于精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)中的赖脯胰岛素作用维持时间太短,每日 2 次(早、晚餐前)注射,仅能提供早、晚餐时胰岛素,却不能提供中餐时胰岛素,使中餐后血糖控制不佳<sup>[7]</sup>,并且存在胰岛素使用剂量过大增加高胰岛素血症、肥胖风险以及皮下硬结、水肿、体重增加等不良反应。为了克服单纯使用精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)治疗老年 2 型糖尿病的不足之处,更好地改善全天的血糖谱,寻找一种既能协助控制餐后血糖,又能改善胰岛素敏感性,减少胰岛素用量的药物成为必然。

老年 2 型糖尿病患者多以碳水化合物为主食,进餐后, $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性增强,造成餐后血糖峰值明显升高,进一步降低胰岛 $\beta$ 细胞功能及胰岛素敏感性,产生胰岛素抵抗。阿卡波糖片是一种 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,通过可逆竞争性抑制小肠绒毛刷状缘的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶,减慢碳水化合物在肠道内的降解,延缓其吸收从而降低餐后血糖峰值,同时有改善胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗的作用。与精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)联用,即可增强降糖效果,减少胰岛素用量;又可弥补精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)在中餐时作用力减弱的缺陷。此外,阿卡波糖片还可通过促进胰高血糖素样多肽-1 及胆囊收缩素的释放,轻度抑制食欲<sup>[8]</sup>,更有利于餐后血糖的控制。

老年 2 型糖尿病往往以餐后血糖升高明显,空腹血糖升高幅度较轻<sup>[9]</sup>,控制餐后血糖较控制空腹血糖更难<sup>[1]</sup>的特点。血糖控制越严格,越接近正常,越容易发生低血糖反应。一旦发生低血糖,

其症状不典型,对低血糖耐受性差,有可能出现严重的致死性的低血糖。阿卡波糖片联合精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R),利用前者特有的消峰填谷作用,发挥其控制餐后血糖,改善全天血糖谱,减少低血糖反应的发生。

本研究结果证明:阿卡波糖片联合精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)治疗老年 2 型糖尿病具有胰岛素使用剂量小,餐后血糖控制较理想,低血糖反应发生少,患者依从性高的优点。此方案比较适合以碳水化合物为主食,使用口服降糖药物血糖控制不佳的中国老年 2 型糖尿病病人。当然,由于本研究入选病例不多,所有结果存在一定的局限性,有待进一步的研究。

### REFERENCES

- [1] TIAN H. Insulin treatment mode for diabetes in the old and its safety evaluation [J]. Chin J Pract Intern Med(中国实用内科杂志), 2008, 28(4): 246-248.
- [2] MALONE J K, BAI S, CAMPAIGNE B N, et al. Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes [J]. Diabet Med, 2005, 22(4): 374-381
- [3] Chinese Diabetes Society. Chinese Journal of Prevention and control of the Type 2 Diabetes(2007 edition) [J]. Natl Med J China(中华医学杂志), 2008, 88(18): 1227-1245.
- [4] ROACH P, YUE L, ARORA V. The Humalog Mix25 Study Group. Improved postprandial glycaemic control during treatment with Humalog mix25, a novel protaminebased insulin lispro formulation [J]. Diabetes Care, 1999, 22(8): 1258-1261.
- [5] ROACH P, TRAUTMANN M, ARORA V, et al. Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, Insulin Lispro Mix25 and Insulin Lispro Mix50 [J]. Clin Ther, 1999, 21(3): 523-534.
- [6] BI Y F, WU S H, GUO X H, et al. Comparison of the effect between insulin lispro 75/25 and humulin 70/30 on the postprandial blood glucose excursion in patients with diabetes [J]. Chin J Endocrinol Metab (中华内分泌代谢杂志), 2007, 23(2): 143-144.
- [7] ZHOU W D, XIA Y, GU Y Z. Comparison observation of Insulin Lispro 75/25 and Human Insulin 70/30 in the treatment of type 2 diabetes [J]. Clin Safety Drug(临床合理用药), 2009, 2(9): 16-17.
- [8] ENC FY, IMERYLYOZ N, AKIN I, et al. Inhibition of gastric emptying by acarbose is correlated with GLP-1 response and accompanied by cck release [J]. Am J Physiol, 2001, 281(3): 752-763.
- [9] GUO L X. The measurement of the choice and safety of hypoglycemic agents for elder diabetes mellitus patients [J]. Chin J Pract Intern Med (中国实用内科杂志), 2008, 28(4): 243-245.

收稿日期: 2010-06-18