

· 热点 · 译文 ·

阿卡波糖减少心血管疾病风险的潜能

Eberhard Standl*, Michael J Theodorakis, Michael Erbach, Oliver Schnell,
Jaakko Tuomilehto, 潘长玉校译

【摘要】 评估降糖药物对 2 型糖尿病患者心血管结局影响的研究最近不断涌现,从这些研究的结果中可以清楚地看出,自英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)之后,还没有研究证明单药治疗能带来明确的获益。当前亟需一种有效的药物,在调节血糖的同时能够控制心血管风险因素,降低糖尿病患者死亡或非致死性心血管事件的风险。正如其他 α -葡萄糖苷酶抑制剂(AGI)一样,阿卡波糖数十年前就被证实能够有效治疗糖尿病,但是该类药物在调节心血管风险方面的显著作用直到最近才为人所知。不断有新的证据表明,除了对餐后高血糖这一代谢障碍(心血管事件增加的一个主要因素)的多重效应,阿卡波糖还可以对心血管疾病的一系列替代指标产生有益影响。在人类细胞系进行的体外实验以及在糖尿病人群中进行的初步试验[如非胰岛素依赖型糖尿病预防研究(STOP-NIDDM)]提示,该药对降低心血管疾病的发病率有潜在益处。大规模试验如进行中的阿卡波糖心血管评估(ACE)试验目的是在冠心病合并糖耐量受损的患者中验证这一有益作用。阿卡波糖不良反应的严重程度通常在可以接受的范围内,在大多数情况下为一过性的胃肠道症状,因此阿卡波糖很有可能成为心血管疾病二级预防中的重要药物。当前在糖尿病患者中进行的许多降糖药物试验中,主要终点“显著降低心血管事件发生率”的结果都不理想,使研究者开始关注其他降糖药物,其中阿卡波糖的作用被看好。

【关键词】 阿卡波糖;心血管;预防;糖尿病;高血糖;餐后

长期降糖治疗对 2 型糖尿病患者心血管结局的作用如何?最近几项大规模随机对照研究因产生了预期外(甚至是不良)的影响,引起了全世界的关注。尤其是控制糖尿病患者的心血管风险行动研究(ACCORD)显示,更为严格的降糖治疗会增加全因死亡率和心血管死亡率,表明糖尿病治疗中利弊权衡的复杂性。此外,在甘精胰岛素初始干预转归研究(ORIGIN)中,长效胰岛素类似物甘精胰岛素治疗组的患者在 6 年多治疗中 HbA1c 水平位于正常范围内,但该治疗与标准治疗相比,却并未进一步改善心血管结局。ORIGIN 采用二甲双胍和(或)磺脲的标准治疗作为对照,对照组的平均 HbA1c 水平比甘精胰岛素组高 0.3%。最近一项纳入 35 项随机对照试验研究的荟萃分析显示,二甲双胍治疗在超重(>120% 理想体重)患者亚组中的心血管获益(英国前瞻性糖尿病研究)具有很大的局限性,因其只与未接受降糖药物治疗或年轻患者亚组进行比较。二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂的代表药物——沙格列汀与阿格列汀,在最近完成的糖尿病患者接受沙

格列汀治疗的心血管结局评估(SAVOR-TIMI 53)和阿格列汀 vs. 标准疗法的心血管结局评估(EXAMINE)试验中,均未表现对心血管结局的改善作用。

与此类似,评估降糖药物阿格列扎[一种过氧化物酶体增植物活化受体(PPAR) α/γ 双重激动剂]在伴有冠心病、并于近期发生急性冠状动脉综合征(ACS)事件的 2 型糖尿病患者中降低心血管风险的研究——ALECARDIO 已因安全问题而停止。这些安全性问题包括骨折、心力衰竭和消化道出血,而预期的心血管终点事件减少却未得到证实。因此,目前研究仅证实降血糖药物能够有效降低糖尿病微血管并发症的发生(尽管尚存在争议);而对于大血管并发症(如心血管疾病)的控制,现有的试验结果令人失望。对于这种现象,尚无法排除一些潜在的药物不良反应。因此,所有降糖药物都需要进行随机对照研究,评估其对心血管并发症的影响。本文的目的是探讨 α -葡萄糖苷酶抑制剂(AGI)阿卡波糖对减少心血管并发症的前景。阿卡波糖目前正在进行阿卡波糖心血管评估(ACE)试验,该试验在确诊合并冠心病的糖耐量减低(IGT)患者中进行,其结果尚需在 4 年之后才能公布。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.01.008

作者单位: * Munich Diabetes Research Group e. V. at Helmholtz Centre, Ingolstaedter Landstrasse 1, 85764 Munich, Neuherberg, Germany. 1000853 北京,中国人民解放军总医院内分泌科(潘长玉)

1 作用方式

阿卡波糖是一种假糖类,能够竞争性且可逆性地抑制 α -葡萄糖苷酶(一种膜结合肠道酶,位于小肠黏膜的刷状缘中,能够将寡糖、三糖和二糖转化为葡萄糖及其他单糖)。阿卡波糖能抑制葡萄糖苷酶的活性,延缓小肠上部糖类的水解与消化,以此延缓葡萄糖的吸收,“减弱”餐后高血糖。此外,阿卡波糖对胰 α -淀粉酶有相同程度不可逆的阻滞作用(该酶能够在小肠腔内将复合淀粉水解为寡糖)。阿卡波糖的原型药很难被吸收入血,通过粪便排泄。大多数阿卡波糖都保持原型,有小部分(最多 30%)会被结肠微生物群发酵代谢。

2 阿卡波糖的应用

- 能够全面改善血糖代谢障碍。
- 除了获批用于治疗糖尿病以外,它还是唯一在多个国家获批用于治疗 IGT 的口服降糖药物。
- 能够稳定地控制血糖。
- 能够降低餐后高血糖,并改善血糖控制。
- 能够与其他口服降糖药物联用,也可与胰岛素联用。
- 胃肠道不良反应轻微或中度,可通过剂量逐步滴定的方式减轻不良反应。
- 在亚洲人群中的疗效优于西方人群。

小肠下段的适应性变化(可能在开始服用 AGI 几周后)确保了碳水化合物的完全吸收,减轻了胃肠道不良反应(如腹胀、肠胃气胀、腹泻),而且似乎能影响多种胃肠激素的释放,包括刺激关键肠促胰岛素——胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的分泌。鉴于该生理性适应过程以及其并非罕见的胃肠道不良反应(虽然为一过性),建议采用“小剂量开始且缓慢加量”的剂量滴定方式服药。通常建议的服药方案为 50 mg,3 次/d,后加量至 100 mg,3 次/d,即达到有效维持剂量。

使用阿卡波糖降低餐后高血糖的一个间接结果是增加了胰岛素的敏感性。这可能是由于阿卡波糖通过减少餐后血糖波动,减少葡萄糖毒性和(或)餐后高胰岛素血症,从而降低胰岛素受体的下调,改善胰岛素抵抗。阿卡波糖不像“传统”降血糖药物那样发挥作用,而是直接将餐后高血糖作为治疗靶点,它针对糖尿病患者升高的及长期持续的血糖异常,同时可与其他降糖药物联用,如二甲双胍、磺脲类药物、DPP-4 抑制剂、GLP-1 激动剂以及胰岛素。

3 阿卡波糖的降糖疗效

来自世界各地的大量研究已经证明阿卡波糖治疗 2 型糖尿病的疗效,不论是单药治疗还是与其他降糖药物联用。在具体的降糖效果方面,Cochrane

系统性回顾已经证实,排除安慰剂效应后,阿卡波糖可以使 HbA1c 下降 0.8% (95% CI: 0.64 ~ 0.90),餐后血糖下降 2.3 mmol/L (95% CI: 1.92 ~ 2.73),空腹血糖下降 1.1 mmol/L (95% CI: 0.83 ~ 1.35)。此外,阿卡波糖能显著降低负荷后 1 h 的胰岛素浓度达 40.8 pmol/L (95% CI: -60.6 ~ -21.0)。

4 阿卡波糖在亚洲人群中的有效性

最近一项基于 46 项研究的系统性荟萃分析表明,相比西方饮食患者,在东方饮食患者中阿卡波糖的降糖效果更好。该分析表明,相对于安慰剂组,东方饮食组的平均 HbA1c 水平下降显著高于西方饮食组达 1.02% (分别为平均值 [SD]: 1.54% [2.00%]; 平均值 [SD]: 0.52% [1.20%]) ($P < 0.001$)。阿卡波糖降低东方饮食组 ($P = 0.20$) 和西方饮食组 ($P = 0.20$) HbA1c 水平的能力与磺脲类相近,东方饮食组中 HbA1c 水平的下降值 (0.39%, $P < 0.001$) 显著高于西方饮食组。因此,以阿卡波糖为代表的 AGI 类药物在亚洲国家得到广泛应用。此外,最近一项中国研究显示,阿卡波糖的疗效与二甲双胍相似,因此在中国新诊断的 2 型糖尿病患者中,阿卡波糖可作为起始治疗的可选药物之一。

事实上,在拥有众多糖尿病患者的中国,阿卡波糖已经成为最常用的口服降糖药,同时,在中国,阿卡波糖也获批用于 IGT 者,以延缓或预防糖尿病前期向 2 型糖尿病发展。虽然不可否认,种族特异性是不同人群间阿卡波糖降糖效果存在差异的原因之一,但仅就其作用机制来看,淀粉(在多数亚洲饮食中含量较高)会显著影响阿卡波糖降低餐后血糖的效果,增加该药的生物效能。

5 阿卡波糖对胃肠激素的效应

目前已有充分的证据证明,所有 AGI(包括阿卡波糖)都能增加餐后的活性 GLP-1 水平,并与 DPP-4 抑制剂产生协同作用;同时降低葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的水平。在 2 型糖尿病患者的标准餐试验中,也观察到了 AGI 对 GLP-1 的增强效应;期间,服用 AGI 类药物患者的血糖、血清胰岛素和总 GIP 水平都显著下降,而活性 GLP-1 浓度显著增加 50%。该作用最近又得到了以下试验的支持:新诊断 2 型糖尿病的患者接受 24 周阿卡波糖单药治疗能够增加空腹和餐后的 GLP-1、一氧化氮水平和一氧化氮合酶(NOS)活性;因此阿卡波糖在心血管风险方面的获益可能与其刺激 GLP-1 的分泌有关。早期研究认为,2 型糖尿病的发生与肠促胰岛素效应的减弱相关。近年来有不少证据证明,肠促胰岛素效应逐渐下降是 2 型糖尿病病理进展中的一种广泛、特异、缓慢进展的特征。此外,将 AGI 与 DPP-4 抑

制剂联用治疗 2 型糖尿病的研究显示,相比单用 DPP-4 抑制剂,联用 AGI 能够进一步增加餐后 GLP-1 水平的曲线下面积。

因此,可以推测阿卡波糖及其他 AGI 能够通过提高生理性 GLP-1 浓度,增加 GLP-1 对心血管系统的有益效应。阿卡波糖与 DPP-4 抑制剂的心血管获益有相似之处,其效果很大程度上依赖于调节残余 β 细胞的胰岛素分泌能力。

除了对肠促胰岛素的效应之外,阿卡波糖还能影响其他胃肠激素的释放;它能够使餐后胆囊收缩素(CCK)和多肽 YY 进一步增加,并可进一步降低胃饥饿素,肠激素调节的复杂效应与降低餐后胰岛素浓度的主要效应相协同,可能有益于饥饿感和饱足感的调节,同时阿卡波糖治疗有助于减少体重增加,甚至减轻体重,从而进一步降低总体心血管风险。

同时,阿卡波糖还能减轻反应性低血糖,在接受 Roux-en-Y 胃旁路术的患者中已观察到了这一效应。

6 阿卡波糖与肠道微生物的相互作用

阿卡波糖在降糖疗效以及胃肠道不良反应方面(发生率和严重程度)有较大差异,一个可能因素是大肠中庞大而多样的微生物以及微生物调节营养吸收的能力。大量微生物定植在肠道内,其数量约为人体细胞数量的 10 倍。微生物似乎随地理和文化的变化而有所不同,而且已经被证实与 2 型糖尿病、肥胖和心血管疾病的发生有关。阿卡波糖可能对肠道菌群有一种特殊效应,能够增加 2 型糖尿病患者粪便中的双歧杆菌含量,因而其对多糖类代谢的协同作用潜能就凸现出来。该效应值得进一步探索。

7 阿卡波糖的多重效应

优化体重管理是糖尿病治疗成功、预防心血管疾病的基石。不过,多数 2 型糖尿病患者在确诊时都超重或肥胖,并且在接受药物治疗(如磺脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类和胰岛素)后可能还会进一步增重。相反,在多数随机对照试验中,与安慰剂相比,阿卡波糖治疗能够使体重平均降低约 1 kg,同时还能改善血糖控制。最近的一项荟萃分析证实了这一作用;一项阿卡波糖与 DPP-4 抑制剂的头对头研究也证明了该效应。此外,当该药与导致体重增加的药物(包括新型胰岛素)联用时,其仍有利于体重管理。与安慰剂对照组相比,阿卡波糖联合胰岛素治疗组体重增加并不显著。

内脏脂肪组织容易对 AGI 药物如米格列醇产生反应。然而,一些里程碑研究(如 DECODE、INTERHEART、Framingham 和 Framingham 后代心脏研究、EGIR Group 与 NAVIGATOR)证明,内脏脂肪

的大量聚集与其他一些超重或肥胖相关的后续效应一样,也是与心血管并发症关系最密切的因素之一。有趣的是,NAVIGATOR 研究显示,在 10 000 名 IGT 者中,腹围不但是心力衰竭和卒中的最强预测因子之一,通常也是心血管并发症最强的预测因子之一,并且其预测效力优于体重和体重指数。另外,Framingham 后代心脏研究证实,通过 CT 扫描测量的内脏脂肪体积可以预测心血管事件和癌症,预测能力明显优于皮下脂肪量和体重指数。从这些结果可以得出结论,AGI(即米格列醇、阿卡波糖和伏格列波糖)治疗能够更好地控制体重并能减少内脏脂肪,因此能够帮助减少心血管风险因素,降低心血管风险。

8 阿卡波糖对血压的效应

虽然尚存在争议,但 STOP-NIDDM 试验中(目的是在 IGT 受试者中预防 2 型糖尿病)已经观察到阿卡波糖对血压以及新发高血压的显著影响。阿卡波糖治疗组中,新发高血压病例显著减少,研究结束时,该组患者的平均血压也明显更低。STOP-NIDDM 的后续分析显示,IGT 转变为 2 型糖尿病与高血压的发生密切相关。同样,在 MeRia7 分析中观察到接受阿卡波糖治疗的患者血压也显著下降。另一项更早进行的为期 6 个多月的随机对照试验(与格列本脲进行比较)也观察到这一现象。虽然其对血压的影响在预防心血管并发症方面相当重要,但在大多数阿卡波糖的相关研究中,并没有采用系统性预先设定的研究方法,因此对这种效应的评价需要进一步研究(如正在进行中的 ACE 试验)。

在病理生理学方面,在老年患者的十二指肠内给予蔗糖后,患者的血压和内脏血流量会反应性增加,而阿卡波糖治疗则可以减轻这一反应。这可能是因为该药对胃肠激素释放和胰岛素分泌具有多重影响。

9 阿卡波糖对血脂异常的影响

阿卡波糖可减轻糖尿病患者和代谢综合征患者血脂异常。这也和 STOP-NIDDM 结果一致:阿卡波糖治疗组中空腹甘油三酯水平明显降低,空腹高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平升高。此外,阿卡波糖还能减少低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)的氧化。

最近一项荟萃分析评估了 DPP-4 抑制剂、吡格列酮、胰岛素促泌剂和阿卡波糖(对比安慰剂)对血脂的影响。该试验观察到阿卡波糖、吡格列酮和 DPP-4 抑制剂均能显著降低甘油三酯,但磺脲类药物无此效应。阿卡波糖和吡格列酮还能升高 HDL-C,而磺脲类降低 HDL-C。阿卡波糖对总胆固醇没有影响。因此,总的来说,阿卡波糖能改善血脂

异常,虽然效果不是很显著,但联合其他干预措施,能减少血脂异常这一潜在的心血管风险。

10 阿卡波糖对餐后血小板活化途径的影响

高血糖是糖尿病患者体内血小板活化的主要促进因素。一项针对新诊断且未接受药物治疗的 2 型糖尿病患者的研究(基线 HbA1c < 7%)中,对阿卡波糖影响血小板活化途径及相关因素进行了分析,结果表明,接受阿卡波糖治疗 8 周后,尿液中 11-脱氢-TXB2 和 8-异前列腺素(PGF)2 α 的排泄率显著下降(第 12, 16, 20 周时间点的两组间差异, P 均 < 0.001),而在此之前,餐后高血糖和平均血糖波动幅度都发生下降。

阿卡波糖的这一作用对于减少 2 型糖尿病患者的血管并发症可能非常重要,但这一效应尚未得到充分的研究。在多重危险因素综合治疗(即控制 2 型糖尿病患者的总体心血管风险的标准治疗)中,阿卡波糖与阿司匹林或其他抗血小板药物的相互作用也值得研究。

此外,除了降低餐后高血糖之外,阿卡波糖对已知的代谢相关的心血管危险因素也有改善作用,包括对体重、胰岛素敏感性、高胰岛素血症、血压、血脂异常、血栓形成、微生物群相关效应以及肠促胰素效应逐渐减弱的改善。

阿卡波糖的作用机制及其减少心血管疾病(CVD)的前景:

- 减少餐后高血糖、血糖波动和(反应性)低血糖。
- 增加胰岛素敏感性。
- 促进 GLP-1 释放。
- 升高餐后 CCK 和多肽 YY,降低餐后 ghrelin。
- 对肠道菌群的影响以及与肠道菌群的协同作用。
- 诱导适当的体重减轻。
- 减轻与胰岛素治疗有关的体重增加。
- 减少内脏脂肪。
- 帮助降低血压,并改善血脂异常如升高 HDL-C,降低餐后甘油三酯和 LDL-C 的氧化。
- 抑制血小板活化的关键通路。

11 餐后高血糖和血糖波动对 CVD 的重要意义

餐后高血糖是多数 IGT 和 2 型糖尿病患者的特征,也是糖尿病并发症发生、发展中的关键病理生理学要素。在 2 型糖尿病患者和 IGT 者中,餐后血糖波动与微血管和大血管并发症密切相关。与糖耐量正常的受试者相比,IGT 者发生冠心病或其他主要心血管事件的风险增加了 3 倍。

但是,关于空腹血糖升高和负荷后血糖波动对

全因死亡率或心血管结局的影响是否不同,目前尚存在争议。Coutinho 等进行的一项荟萃分析表明,这两个因素的影响相似,而其他研究(如 DECODE、DECODA 或 Funagata studies)支持餐后高血糖对于心血管风险升高的作用更为重要。从 HbA1c 推算平均血糖(ADAG)的研究[使用动态血糖监测(CGMS)以评价 HbA1c 浓度和血糖参数之间的准确关系],提供了一种复杂的 CVD 风险因素评分系统,结果发现 CVD 风险的增加和所有常规血糖参数(平均血糖、空腹血糖、餐后 2 h 血糖和 2 型糖尿病队列中的 HbA1c)之间均有显著的相关性。

正在进行的前瞻性研究 AusDiab(一项队列研究,包含约 10 000 例接受口服葡萄糖耐量试验的澳大利亚患者)表明,在 5 年的随访期内,基线血糖指标和随后的心血管事件和死亡率之间存在关联,采用空腹血糖异常模型或采用 IGT 分类模型所得到的结果相似。在单纯接受饮食控制或联合口服降糖药的糖尿病患者中进行的观察性研究 CAPRI 表明,餐后血糖峰值和颈动脉内膜中层厚度(CIMT)之间的相关性强于和 HbA1c 的相关性。此外,糖尿病干预研究以及 San Luigi Gonzaga 研究报道了 2 型糖尿病患者午餐后血糖浓度和心血管事件(如心肌梗死)风险之间的特定关系。

这些流行病学研究的主要局限是,通常没有进行直接测量餐后高血糖,而是按照国际标准建议的口服 75 g 葡萄糖负荷后血糖值来代替。因此,需要注意的是,虽然口服葡萄糖耐量试验中负荷后 2 h 血糖值与标准饮食后 2 h 的血糖值关联密切,但在门诊环境下,其与餐后血糖浓度之间的关联性可能有较大的可变性。CGMS 是阐明餐后血糖对心血管结局特异性影响的先决条件(如 ADAG 研究),尤其在涉及血糖波动时。该方法已经在许多病理生理学研究中得到应用。

血糖浓度的急性增加以及高峰值的血糖波动都会导致血液动力学改变,并且与内皮功能障碍以及氧化应激有关,甚至在非糖尿病患者中也是如此。Monnier 等的开创性工作(在 2 型糖尿病患者中使用 CGMS)表明,8-PGF2 α 的尿排泄是氧化应激和脂质过氧化的一个征兆,它与餐后血糖水平密切相关,并且与最大血糖波动幅度关系更为密切,而与 HbA1c 水平或平均血糖浓度没有这样的关系。Santilli 等的研究(考察血小板在餐后的活化)也发现了类似的联系。Ceriello 等在糖尿病和非糖尿病受试者中通过输注葡萄糖制造血糖波动的模型,发现血糖峰值与前臂血流介导的血管扩张的下降以及硝基酪氨酸的升高(在线粒体水平反映氧化应激)之

间存在密切关系。

Ceriello 等对暴露于不同葡萄糖水平的人内皮细胞进行了体外研究,如正常血糖或持续高血糖暴露 21 d,对比正常和高血糖水平交替暴露 21 d,对比交替高、低血糖或者持续高血糖暴露 14 d,然后给予正常血糖水平暴露 7 d。结果显示,细胞凋亡相关通路在基因转录水平上的上调、氧化应激和 DNA 损伤以及高的活性氧簇蓄积水平都与细胞对振荡葡萄糖浓度的暴露显著相关。有趣的是,即使血糖水平恢复正常后,这些改变仍然无法恢复正常,提示人内皮细胞对于短暂但快速的血糖环境变化具有“代谢记忆”。

使用药物(如短效胰岛素类似物、瑞格列奈、那格列奈和阿卡波糖)干预餐后高血糖,已经基本证明了上述讨论的 CVD 替代指标在干预后具有可逆性。在需要胰岛素治疗的糖尿病患者中,采用 PET 在心肌水平测定其内皮功能,并用不同的胰岛素对其餐后高血糖进行治疗。当使用速效胰岛素类似物降低餐后高血糖(相对于常规胰岛素或安慰剂)后,心肌血流量也恢复正常,并且显示,餐后血糖显著升高与反常的血管收缩有关(相对于安慰剂)。比较那格列奈和阿卡波糖治疗对于新诊断的非胰岛素依赖的糖尿病患者餐后高血糖的影响时,发现阿卡波糖对餐后血流介导的血管扩张的改善优于那格列奈。而瑞格列奈已被证明能够降低 CVD 替代指标,如 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6 和 CIMT。

总之,已有大量证据证明餐后高血糖+高峰值的血糖波动与大血管的反应性异常有密切关系,它是长期心血管并发症风险的一个预测因子。不过,在流行病学研究中采用 CGMS 测定血糖波动以作为心血管风险指标进行研究似乎有一些局限性,这可能会成为大规模应用该技术的障碍。目前为止,只有 Verona 糖尿病研究(基于空腹血糖,而非餐后血糖的实验室检测)发布相关证据证明,空腹血糖波动能够预测 2 型糖尿病患者的 10 年死亡率。相反,ADAG 研究对 1 型和 2 型糖尿病患者评估时,未能证明 CGMS 测得的血糖波动参数与心血管风险增加有关。该研究的缺点是没有观察 CVD,而且事实上完全没有评估 CVD 或相关事件,而是采用了复合心血管风险因素评分。

12 阿卡波糖降低餐后高血糖和血糖波动的效果

研究表明,阿卡波糖能够显著降低 2 型糖尿病患者的餐后高血糖、空腹血糖和 HbA1c 水平。阿卡波糖也会导致 IGT 者的餐后和空腹血糖水平显著下降。另外,最近更多的大型临床研究清楚地表明,阿卡波糖单药及联合治疗均可有效降低餐后高血糖和

减少血糖波动。来自中国大陆、中国台湾、中东、摩洛哥、波兰、印度尼西亚、巴基斯坦和菲律宾的超过 15 000 例患者参与了该项研究,并接受 3 年的随访。结果发现,在餐后高血糖、血糖波动、血糖过低和减少体重增加方面,阿卡波糖都有特定的优势。在另一项研究中,接受过二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者被随机分配接受阿卡波糖或格列本脲治疗,采用 CGMS 监测血糖,结果发现阿卡波糖组的日内和日间血糖波动更小,而两组的 HbA1c 下降水平相近。这一效应主要是由于餐后高血糖得到了抑制。此外,在 12 周的研究时间内,格列本脲组发生了几起低血糖事件,而阿卡波糖组中则没有发生。

13 阿卡波糖对 CVD 替代指标的影响

13.1 内皮功能障碍 通过前臂或心肌血水平测得的内皮功能障碍已经成为一项成熟的 CVD 替代指标,能够预测严重心血管并发症,如心肌梗死。如上所述,急性高血糖可以在数分钟内损害内皮功能,甚至可能诱导反常血管收缩。一系列在欧洲和亚洲 2 型糖尿病患者中进行的研究已证实,阿卡波糖能够预防这种内皮功能障碍,并且能够恢复正常的血流量。此外,米格列醇(另一种 AGI)也被证明能够改善 ACS 患者和新发餐后高血糖患者的餐后内皮功能障碍,提示其可能具有类似效应。在一项头对头研究中,阿卡波糖在恢复内皮功能障碍方面优于那格列奈。

13.2 微量白蛋白尿 微量白蛋白尿是另一项重要的临床 CVD 替代指标,可有效预测 CVD 的发生和死亡。相比其他血糖参数,餐后高血糖与糖尿病肾病和微量白蛋白尿存在特殊关系,而阿卡波糖和其他 AGI 不仅能降低餐后高血糖,还能降低微量白蛋白尿和相关的促炎性因子(如白细胞介素-18)水平。此外,一项动物研究证明,阿卡波糖能够延缓或预防肾、视网膜、晶状体和神经改变以及缺血性心肌病变的进展。

13.3 CIMT CIMT(由 Duplex 超声波扫描进行评价)是另一项重要的 CVD 风险替代指标。在欧洲和美国的各项随机对照试验中,阿卡波糖及其他 AGI 都被证明能够减慢 CIMT 增厚的进展。这在最近的荟萃分析中得到了进一步证实。然而,最近研究也发现,虽然阿卡波糖能够延缓早期糖尿病患者的 CIMT 增厚进展,但血糖下降并不是 CIMT 增厚进展减缓的主要决定因素。因此,阿卡波糖的血管获益可能与降糖效应无关。

13.4 氧化应激与轻度炎症反应 氧化应激与轻度炎症反应通常通过生物标志物进行评价,如 PGF2 α 的尿排泄或核因子- κ B 的活化或血清硝基酪氨酸、

肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 或高敏 CRP。尤其是 CRP 浓度和心血管事件之间的关系,已进行了大量研究。在许多流行病学纵向研究中证明,CRP 水平轻度升高是心血管事件非常有效的预测因子,而且它已经成为多项大型随机干预研究(如 JUPITER 试验)的观察指标。在健康人群的一级预防中使用瑞舒伐他汀后,其轻度上升的 CRP 水平发生下降,这与心血管事件的发生率降低有关。因此,像高敏 CRP 这样的生物标志物如今已经在干预性或观察性研究中被广泛用作 CVD 的替代指标。

已经发现阿卡波糖能够减少轻度炎症反应和氧化应激的标志物,如降低 IGT 受试者中的血清 CRP,减少 2 型糖尿病患者中的核因子- κ B 活化或尿液 PGF 2α 。此外,在 AI(1)DA 研究中,阿卡波糖还能够减少新诊断 2 型糖尿病患者餐后的 LDL-C 的净电负电荷以及早期 2 型糖尿病患者的餐后白细胞反应。

将餐后高血糖诱导病理改变的低氧化应激研究扩展至间歇性缺氧的动物模型,结果表明,阿卡波糖能够预防心肌间质纤维化和心肌细胞肥大。因此,总的来说,阿卡波糖能够改善心血管替代指标,如内皮功能障碍、CIMT 或氧化应激指标和轻度炎症指标。

阿卡波糖通过影响 CVD 替代指标减少 CVD 的潜能:

- 恢复内皮功能。
- 减少微量白蛋白尿和肾病(亦含动物研究)。
- 减少 CIMT。
- 减少氧化应激。
- 减少轻度炎症反应。
- 减少心肌间质纤维化(仅动物研究)。

14 阿卡波糖减少心血管事件的试验证据

STOP-NIDDM 在 1 429 名 IGT 者中使用阿卡波糖或安慰剂治疗 3 年,评估阿卡波糖对于预防 IGT 进展为 2 型糖尿病的有效性。结果发现,用阿卡波糖针对性的治疗餐后高血糖不仅能够使新发糖尿病发生率降低 36%,同时还能显著减少心肌梗死(1 vs. 12, $P = 0.0226$)和任意心血管事件(15 vs. 32, $P = 0.0326$,通过对预先设定的次要终点的事后分析)。另一个对 7 项阿卡波糖随机试验的荟萃分析(2 180 例 2 型糖尿病患者,随访时间 1 年或更长,MeRia 研究)也发现心肌梗死(9 vs. 19, $P = 0.012$)和任意心血管事件(76 vs. 88,

$P = 0.006$)显著减少。

尽管这些数据提示阿卡波糖可能帮助预防心血管事件,但分析中心血管事件的数量很少,而且都是回顾性的,因此只能从结果中获得一些假设。无论如何,目前需要一项决定性的随机安慰剂对照试验来检验这一假设:在数量足够大,且心血管高风险的糖代谢紊乱人群中,阿卡波糖能够减少心血管事件(作为试验的主要结局)。尤其值得一提的是,糖代谢障碍合并心血管高风险常常难以辨识,而且诊断通常是在 ACS 的情况下获得的。ACE 试验开始于 2009 年,目的是评估阿卡波糖在 IGT 人群中作为二级预防时减少心血管并发症的疗效。

15 ACE 试验:研究设计概述

ACE 试验是一项随机、安慰剂对照、双盲、对心血管疾病进行二级预防的临床试验,由 Oxford 试验小组招募研究者并进行学术指导。计划在中国大陆和中国香港招募 7 500 名 IGT 和冠心病(定义为既往心肌梗死、不稳定型心绞痛或当前稳定的心绞痛)患者。患者以 1:1 的比例随机分组,在心血管优化治疗的基础上接受阿卡波糖(50 mg, 3 次/d)或相匹配的安慰剂,受试者入组时应距上一次心肌梗死发作至少 3 个月。主要复合心血管终点是至首次心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中发生的时间。次要终点包括糖尿病发病率和全因死亡率的降低情况。

16 前景与期望

近期多项评估降糖药物并考察长期心血管结局的随机对照研究结果已经表明了以心血管结局为研究终点的随机对照研究的重要性。一些评价心血管生物标志物或心血管替代指标的短期试验和病理生理学研究中所看到的获益,有可能会被长期的结局研究结果所否定。正如本文所述,阿卡波糖对多数心血管风险因素和心血管替代指标都具备有利影响,因此它是一种极具潜力的降糖药物。层出不穷的心血管结局研究结果,让我们有理由期待,正在进行的 ACE 随机对照研究将最终证实,在 STOP-NIDDM 和 MeRia7 分析中所获得的积极的心血管事件结果。

(本文译自:On the potential of acarbose to reduce cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 81. DOI: 10.1186/1475-2840-13-81. 已取得期刊及原作者的授权)

(收稿日期:2015-10-27)