



(OSID 码)

· 前沿进展 ·

阿卡波糖心血管获益机制及安全性的研究进展

刘思绪¹, 于胜钦², 张曙影^{1, 2}

【摘要】 阿卡波糖可有效治疗 2 型糖尿病, 近年来阿卡波糖是否可以降低糖耐量异常患者心血管事件发生风险成为研究热点之一。研究表明, 阿卡波糖不仅可有效控制糖化血红蛋白水平并延缓糖耐量异常进展为糖尿病, 还可有效降低低体重、血压, 调节血脂、胰岛素敏感性等; 此外, 阿卡波糖还可通过减轻氧化应激反应、抗炎作用及下调血小板活性、延缓颈动脉内膜中层厚度增厚、稳定颈动脉斑块而产生心血管获益、发挥血管保护作用。本文主要综述了阿卡波糖的心血管获益机制及安全性。

【关键词】 心血管疾病; 阿卡波糖; 糖尿病, 2 型; 糖耐量异常; 综述

【中图分类号】 R 54 R 343.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.021

刘思绪, 于胜钦, 张曙影. 阿卡波糖心血管获益机制及安全性的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (11): 102-106. [www.syxnf.net]

LIU S X, YU S Q, ZHANG S Y. Research progress on cardiovascular benefits mechanism and safety of acarbose [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (11): 102-106.

Research Progress on Cardiovascular Benefits Mechanism and Safety of Acarbose LIU Sixu¹, YU Shengqin², ZHANG Shuying^{1, 2}

1. Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

2. The Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116000, China

Corresponding author: ZHANG Shuying, E-mail: acezhangsy1868@163.com

【Abstract】 Acarbose is effective in the treatment of type 2 diabetes mellitus, however it became one of research hotspots that acarbose can reduce the risk of cardiovascular events in patients with impaired glucose tolerance or not in recent years. Studies have shown that, acarbose can not only effectively control the glycosylated hemoglobin and delay the progression of pre-diabetes to diabetes, but also effectively reduce the weight and blood pressure, as well as regulate the blood lipids and sensitivity of insulin. In addition, acarbose may produce cardiovascular benefits and vascular protective effect by reducing oxidative stress response, anti-inflammatory effect, down-regulating platelet activity, delaying thickening of carotid intima-media thickness and stabilizing carotid plaque. This paper mainly reviewed the cardiovascular benefits mechanism and safety of acarbose.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Acarbose; Diabetes mellitus, type 2; Impaired glucose tolerance; Review

阿卡波糖是一种 α -葡萄糖苷酶抑制剂 (α -glucosidase inhibitor, AGIs), 主要用于治疗 2 型糖尿病。在我国、日本及其他亚洲国家, 阿卡波糖常作为一线药物而广泛用于治疗初诊 2 型糖尿病患者, 同时该药是首个获得批准的可以用于 25 个国家应用的治疗糖耐量异常 (impaired glucose tolerance, IGT) 的口服降糖药物, 其可选择性抑制小肠刷状缘葡萄糖苷酶活性、延缓碳水化合物吸收, 进而降低餐后血糖^[1]。

研究表明, 糖尿病是心血管疾病的独立危险因素, 可导致心血管疾病发生风险及全因死亡风险升高^[2-4]; 心血管疾病是导致 2 型糖尿病患者死亡的主要原因, 据统计, 40%~50% 的 2 型糖尿病患者死亡是由心血管疾病所致^[5]。

近年研究表明, 伴有空腹血糖受损 (impaired fasting glucose, IFG) 及 IGT 的非糖尿病心血管疾病患者全因死亡率明显升高^[6-7], 因此阿卡波糖是否可以降低 IGT 患者长期心血管事件发生风险成为临床研究热点之一。本文主要综述了阿卡波糖的心血管获益机制及安全性, 现报道如下。

1 阿卡波糖的心血管获益机制

1.1 对胰岛素的影响 AGIs 既不直接影响胰岛素分泌, 也不影响靶组织胰岛素敏感性, 但 MENEILLY 等^[8]研究认为, 阿卡波糖可有效改善老年 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性, 其机制可能与阿卡波糖通过降低餐后血糖、减轻高糖毒性作用而改善 β 细胞功能有关。此外, 阿卡波糖还可减少 IGT 及 2 型糖尿病患者胰岛素原生成^[9-10], 改善糖耐量正常的肥胖高血压患者胰岛素抵抗^[11]。

1.2 对代谢综合征组分的影响

1.563000 贵州省遵义市, 遵义医科大学

2.116000 辽宁省大连市, 大连大学附属中山医院

通信作者: 张曙影, E-mail: acezhangsy1868@163.com

1.2.1 体质量 STOP-NIDDM (the Stop Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus) 随机研究结果显示, 接受安慰剂治疗的 2 型糖尿病患者平均体质量增加 0.3 kg, 而接受阿卡波糖治疗的 2 型糖尿病患者平均体质量则从 87.6 kg 降低至 87.1 kg^[12], 且体质量减轻并不能通过饮食习惯改变或吸收不良解释, 因此阿卡波糖降低 2 型糖尿病患者体质量的作用机制可能与其调节肠促胰岛素激素释放有关^[13-14]。2017 年在第 53 届欧洲糖尿病研究协会 (European Association for the Study of Diabetes, EASD) 年会上发布的 ACE (the Acarbose Cardiovascular Evaluation) 研究共纳入我国 176 家医院 6 522 例冠心病伴 IGT 患者并随机接受阿卡波糖 50 mg/次、3 次/d 治疗或安慰剂治疗, 结果显示接受阿卡波糖治疗 1 年者体质量较接受安慰剂治疗 1 年者平均降低 0.9 kg (70.8 kg 比 69.9 kg)^[15]。

1.2.2 血压 ROSENBAUM 等^[16]进行的一项随机、双盲研究结果显示, 2 型糖尿病患者经阿卡波糖 (100~300 mg/d) 治疗 22 周后血糖得到很好的控制, 与接受安慰剂治疗者相比昼夜收缩压、舒张压及平均血压均降低。STOP-NIDDM 研究结果显示, 阿卡波糖可使 IGT 新诊断高血压发生率降低 34%^[17]; 一项纳入 7 项研究的 Meta 分析结果显示, 采用阿卡波糖治疗的 2 型糖尿病患者收缩压降低 2.7 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)^[18]。ACE 研究结果显示, 冠心病伴 IGT 患者采用阿卡波糖 (50 mg/次、3 次/d) 治疗 1 年后收缩压 (130.3 mm Hg 比 130.4 mm Hg) 及舒张压 (78.2 mm Hg 比 78.5 mm Hg) 与接受安慰剂治疗者相比并无明显差异^[15], 但经总体最小二乘法 (least square method, LSM) 校正影响因素后发现, 采用阿卡波糖治疗者收缩压、舒张压分别较接受安慰剂治疗者降低 0.27 mm Hg、0.32 mm Hg, 提示阿卡波糖对冠心病伴 IGT 患者有一定降压作用, 但其具体作用机制仍有待进一步研究^[15]。

1.2.3 血脂 HANEFELD 等^[19]、LEONHARDT 等^[20]研究均表明, 阿卡波糖主要影响高脂血症患者空腹及餐后三酰甘油, 并可使空腹及餐后三酰甘油降低约 15%; INOUE 等^[21]研究表明, 阿卡波糖可减轻 IGT 患者低密度脂蛋白所致动脉粥样硬化效应。ACE 研究结果显示, 冠心病伴 IGT 患者采用阿卡波糖 (50 mg/次、3 次/d) 治疗 1 年后平均三酰甘油水平为 1.49 mmol/L, 与接受安慰剂治疗者相比降低 0.13 mmol/L, 而经总体 LSM 校正影响因素后, 采用阿卡波糖治疗者三酰甘油、低密度脂蛋白分别较接受安慰剂治疗者降低 0.09 mmol/L、0.03 mmol/L, 证实阿卡波糖对冠心病伴 IGT 患者血脂具有一定调节作用^[15]。

1.3 抗炎作用及下调血小板活性 RUDOFISKY 等^[22]研究认为, 阿卡波糖可通过降低 2 型糖尿病患者餐后血糖波动幅度 (postprandial glucose excursion, PPGE) 而降低核因子 κ B (NF- κ B) 活性并影响其核定位过程, 进而发挥抗炎作用; 一项针对中国 IGT 患者的研究发现, 阿卡波糖治疗 24 周后患者血清 C 反应蛋白水平与接受安慰剂治疗者相比明显降低^[23]。AIIIDA 研究 (Type 2 Diabetes on Atherosclerosis Risk Study) 结果显示, 早期 2 型糖尿病患者经阿卡波糖治疗 20 周后餐后 4 h 白细胞计数波动幅度 ($7.5 \times 10^9/L$ 比 $7.0 \times 10^9/L$)、淋巴细胞计数波动幅度 ($2.29 \times 10^9/L$ 比 $2.14 \times 10^9/L$) 与接受安慰剂

者相比有所降低^[24]。因此, 阿卡波糖可能通过多个途径、多个作用靶点减轻炎症反应、免疫反应, 进而发挥抗炎作用。

研究表明, 2 型糖尿病患者血小板活化明显并处于促血栓形成状态^[25], 阿卡波糖可下调 IGT 大鼠血小板活性^[26], 有利于改善血小板功能^[27]。此外, 阿卡波糖还可降低 2 型糖尿病患者纤维蛋白原水平^[28]、减少凝血酶原片段^[29], 从而下调血小板活性并发挥一定血管保护作用, 但其具体作用机制仍需进一步研究。

1.4 减轻氧化应激反应 血糖波动可导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及超氧化物形成, 继而引发氧化应激反应^[30]。糖尿病患者血糖随血浆超氧化物阴离子水平升高而升高^[31]并造成氧化损伤, 进而导致血管内皮功能障碍、血流介导的血管扩张 (flow-mediated vascular dilation, FMVD)、微血管及大血管并发症等。LI 等^[32]研究结果显示, 采用阿卡波糖联合人预混胰岛素 (30/70) 治疗的 2 型糖尿病患者与单纯采用人预混胰岛素 (30/70) 治疗者相比氧化应激反应明显减轻, 提示阿卡波糖可有效减轻血糖波动所引起的氧化应激反应、进而发挥血管保护作用^[33]。

1.5 控制糖化血红蛋白水平并延缓 IGT 进展为糖尿病 针对中国人群的阿卡波糖上市后监测数据表明, 中国 2 型糖尿病、IGT 患者经阿卡波糖治疗后糖化血红蛋白水平分别降低了 1.4%、0.9%^[34], 这与在德国进行的一项为期 5 年的大规模阿卡波糖上市后跟进研究结果一致^[35]。STOP-NIDDM 研究对 1 429 例 IGT 患者予以阿卡波糖 100 mg/次、3 次/d 治疗, 结果证实阿卡波糖可减少 25% 的 IGT 患者进展为糖尿病^[17]。ACE 研究结果显示, 冠心病伴 IGT 患者采用阿卡波糖 (50 mg/次、3 次/d) 治疗 1 年后糖尿病新发风险与接受安慰剂治疗者相比降低 18% [$RR=0.82$, 95% CI (0.71, 0.94), $P=0.005$], 平均糖化血红蛋白水平与接受安慰剂治疗者相比降低 0.4 mmol/L (40.8 mmol/L 比 41.2 mmol/L)^[17]。目前, 阿卡波糖可有效控制糖化血红蛋白水平、延缓糖尿病前期进展为糖尿病已达成共识。

1.6 血管效应 KAWANO 等^[36]研究认为, 餐后高糖血症与 IGT 及 2 型糖尿病患者血流介导的肱动脉扩张减少有关, 而阿卡波糖可通过调控血糖而减轻 IGT 患者高糖血症、改善 IGT 患者肱动脉扩张功能^[1]。在以颈动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 增厚为主要研究终点的 STOP-NIDDM 研究单中心亚组研究中, 132 例 IGT 患者随机接受阿卡波糖 (100 mg/次、3 次/d, $n=66$) 或安慰剂 ($n=66$), 结果显示, 接受安慰剂治疗者随访 3.3 年颈动脉 IMT 平均增厚 0.014 mm/年, 而接受阿卡波糖治疗者颈动脉 IMT 平均增厚 0.007 mm/年, 证实阿卡波糖可有效延缓 IGT 患者颈动脉 IMT 增厚^[37]。KOYASU 等^[38]进行的一项前瞻性随机研究表明, 阿卡波糖可有效延缓伴有冠状动脉疾病的新诊断 IGT 或轻度 2 型糖尿病患者 IMT 增厚。由于颈动脉粥样硬化与心血管疾病存在多种共同危险因素 (如年龄、高血压、糖尿病、血脂异常等) 且颈动脉 IMT 增厚与心血管疾病危险因素直接相关^[39], 因此阿卡波糖可能通过直接调节动脉粥样硬化进程等而产生心血管获益。

1.7 提高颈动脉斑块稳定性 HIRANO 等^[40]通过超声测定伴有 2 型糖尿病及颈动脉斑块的急性冠脉综合征 (ACS) 患者颈动脉斑块不同回声部分背向散射积分值 (integrated backscatter, IBS) 发现, 采用阿卡波糖 (150 mg/d 或 300 mg/d, $n=22$) 治疗 1 个月 IBS 即出现降低, 提示阿卡波糖可快速、有效地提高伴有 2 型糖尿病及颈动脉斑块的 ACS 患者颈动脉斑块稳定性。

2 阿卡波糖对心血管事件的影响

近年来, 阿卡波糖是否可以降低心血管事件发生风险成为研究热点之一。STOP-NIDDM 研究结果显示, 阿卡波糖可使 IGT 患者心血管事件 (以心肌梗死为主) 相对发生风险降低 49%、绝对发生风险降低 2.5%, 因此该研究最早提出阿卡波糖可降低 IGT 患者心血管事件发生风险, 具有一定心血管获益^[17]; 但 ACE 研究表明, 阿卡波糖并未降低冠心病伴 IGT 患者主要不良心血管事件发生风险^[15]。分析 STOP-NIDDM 研究与 ACE 研究结果、结论相差甚大的原因主要包括以下 3 个方面: (1) 阿卡波糖剂量不同。STOP-NIDDM 研究中试验组患者阿卡波糖剂量为 100 mg/次、3 次/d, 而 ACE 研究中试验组患者阿卡波糖剂量为 50 mg/次、3 次/d。(2) 研究对象存在差异。STOP-NIDDM 研究对象为 1998 年 7 月—2001 年 8 月欧美国家 (包括加拿大、德国、奥地利、挪威、丹麦、瑞典、芬兰、以色列、西班牙) IGT 住院患者或 2 型糖尿病患者的一级亲属 (高危人群), 其中试验组 1 429 例、对照组 1 368 例, 平均年龄为 54.5 岁, 平均体质指数 (body mass index, BMI) 为 30.9 kg/m²; ACE 研究对象为 2009 年 3 月—2015 年 10 月募集的中国冠心病伴 IGT 患者, 其中试验组 3 272 例、对照组 3 250 例, 平均年龄为 64.3 岁, 平均 BMI 为 25.4 kg/m²。(3) 终点事件有异: STOP-NIDDM 研究将预定义的心血管事件作为次要终点事件但其发生率较低, 预定义的心血管事件包括冠心病 (含心肌梗死、心绞痛、血运重建)、心血管死亡、充血性心力衰竭、脑血管事件及外周血管疾病; ACE 研究将终点事件分为首要事件和次要事件, 其中首要事件主要包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、因不稳定型心绞痛住院及因心力衰竭住院, 次要事件主要包括复合结果 (含心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中)、任何原因引起的死亡、心血管死亡、致死性或非致死性心肌梗死、致死或非致死性卒中、因不稳定型心绞痛入院治疗、因心力衰竭住院治疗、进展为糖尿病及肾功能损伤, 因此 ACE 研究终点事件较 STOP-NIDDM 研究更全面。

3 阿卡波糖的安全性

阿卡波糖的安全性较高, 主要不良反应为剂量依赖性胃肠道不适。多数研究结果显示, 服用阿卡波糖 3~4 周胃肠道不适发生率可降低至 20% 以下, 但在一些长期研究中多数患者会因阿卡波糖的不良反应而于开始治疗后 3 个月内放弃治疗^[1]。有研究表明, 高含量碳水化合物、富含脂肪及蛋白质的饮食可加重患者胃肠道不适, 因此阿卡波糖开始治疗前加强饮食宣教有助于减少其不良反应的发生^[1]。ACE 研究结果显示, 冠心病伴 IGT 患者采用阿卡波糖 (50 mg/次、3 次/d) 治疗期间胃肠道不适发生率仅为 7.7%, 与接受安慰剂治疗者

(5.5%) 相比并无明显差异, 同时轻度或重度低糖血症、肾损伤发生率亦无明显差异, 进一步证实阿卡波糖的安全性较高^[15]。

4 小结与展望

阿卡波糖的心血管获益已在 IGT 及糖尿病患者中得到证实, 此外其还可作用于冠心病伴 IGT 患者心血管事件发生发展的关键环节, 如餐后高糖血症、胰岛素抵抗及氧化应激反应等。2003 年发表的 STOP-NIDDM 研究结果证实阿卡波糖 100 mg/次、3 次/d 可使不伴冠心病的 IGT 患者产生心血管获益^[17], 2017 年发表的 ACE 研究^[15]结果虽未发现类似 STOP-NIDDM 研究的阿卡波糖的心血管获益, 但仍提倡冠心病伴 IGT 患者尽早应用阿卡波糖。100 mg/次、3 次/d 很可能是撬动阿卡波糖心血管获益、发挥心血管保护作用的有效剂量, 而尽早在大动脉粥样硬化患者中启动阿卡波糖治疗将更好地产生心血管获益。相信随着更多、更大规模的关于阿卡波糖心血管获益及其作用机制研究进一步深入, 阿卡波糖将更好地应用于临床心血管事件的防治。

参考文献

- [1] HANEFELD M, SCHAPER F. Acarbose: oral anti-diabetes drug with additional cardiovascular benefits [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008, 6 (2): 153-163. DOI: 10.1586/14779072.6.2.153.
- [2] STRAIN W D, PALDANIUS P M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 57. DOI: 10.1186/s12933-018-0703-2.
- [3] KOVACIC J C, CASTELLANO J M, FARKOUH M E, et al. The relationships between cardiovascular disease and diabetes: focus on pathogenesis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43 (1): 41-57. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.007.
- [4] SALINERO-FORT M Á, SAN ANDRÉS-REBOLLO J, GÓMEZ-CAMPELO P, et al. Response to cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31 (3): 647. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.12.005.
- [5] DE MARCO R, LOCATELLI F, ZOPPINI G, et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22 (5): 756-761. DOI: 10.2337/diacare.22.5.756.
- [6] UNWIN N, SHAW J, ZIMMET P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention [J]. *Diabet Med*, 2002, 19 (9): 708-723. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00835.x.
- [7] GERSTEIN H C, POGUE J, MANN J F, et al. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis [J]. *Diabetologia*, 2005, 48 (9): 1749-1755. DOI: 10.1007/s00125-005-1858-4.
- [8] MENEILLY G S, RYAN E A, RADZIUK J, et al. Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23 (8): 1162-1167. DOI: 10.2337/diacare.23.8.1162.

- [9] HANEFELD M, HAFFNER S M, MENSCHIKOWSKI M, et al. Different effects of acarbose and glibenclamide on proinsulin and insulin profiles in people with Type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 55 (3): 221–227. DOI: 10.1016/s0168-8227 (01) 00347-3.
- [10] CHIASSEN J L, JOSSE R G, LEITER L A, et al. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance [J]. *Diabetes Care*, 1996, 19 (11): 1190–1193. DOI: 10.2337/diacare.19.11.1190.
- [11] RACHMANI R, BAR-DAYAN Y, RONEN Z, et al. The effect of acarbose on insulin resistance in obese hypertensive subjects with normal glucose tolerance: a randomized controlled study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2004, 6 (1): 63–68. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2004.00317.x.
- [12] CHIASSEN J L, JOSSE R G, GOMIS R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9323): 2072–2077. DOI: 10.1016/S0140-6736 (02) 08905-5.
- [13] WOLEVER T M, CHIASSEN J L, JOSSE R G, et al. Small weight loss on long-term acarbose therapy with no change in dietary pattern or nutrient intake of individuals with non-insulin-dependent diabetes [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997, 21 (9): 756–763. DOI: 10.1038/sj.ijo.0800468.
- [14] LINDSTRÖM J, TUOMILEHTO J, SPENGLER M. Acarbose treatment does not change the habitual diet of patients with Type 2 diabetes mellitus. The Finnish Acarbose Study Group [J]. *Diabet Med*, 2000, 17 (1): 20–25. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2000.00210.x.
- [15] HOLMAN R R, COLEMAN R L, CHAN J C N, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (11): 877–886. DOI: 10.1016/S2213-8587 (17) 30309-1.
- [16] ROSENBAUM P, PERES R B, ZANELLA M T, Ferreira SR. Improved glycemic control by acarbose therapy in hypertensive diabetic patients: effects on blood pressure and hormonal parameters [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2002, 35: 877–884.
- [17] CHIASSEN J L, JOSSE R G, GOMIS R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial [J]. *JAMA*, 2003, 290 (4): 486–494. DOI: 10.1001/jama.290.4.486.
- [18] HANEFELD M, CAGATAY M, PETROWITSCH T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25 (1): 10–16. DOI: 10.1016/s0195-668x (03) 00468-8.
- [19] HANEFELD M, FISCHER S, SCHULZE J, et al. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone [J]. *Diabetes Care*, 1991, 14 (8): 732–737. DOI: 10.2337/diacare.14.8.732.
- [20] LEONHARDT W, HANEFELD M, FISCHER S, et al. Efficacy of alpha-glucosidase inhibitors on lipids in NIDDM subjects with moderate hyperlipidaemia [J]. *Eur J Clin Invest*, 1994, 24 (Suppl 3): 45–49. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1994.tb02256.x.
- [21] INOUE I, SHINODA Y, NAKANO T, et al. Acarbose ameliorates atherogenicity of low-density lipoprotein in patients with impaired glucose tolerance [J]. *Metabolism*, 2006, 55 (7): 946–952. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.03.002.
- [22] RUDOFISKY G Jr, REISMANN P, SCHIEKOFER S, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes reduces NF-kappaB activation in PBMCs [J]. *Horm Metab Res*, 2004, 36 (9): 630–638. DOI: 10.1055/s-2004-825904.
- [23] 王先令, 陆菊明, 潘长玉. 不同糖耐量水平者血清C反应蛋白水平及阿卡波糖干预的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19 (4): 254–256. DOI: 10.3760/j.issn: 1000-6699.2003.04.002.
- [24] HANEFELD M, SCHAPER F, KOEHLER C, et al. Effect of acarbose on postmeal mononuclear blood cell response in patients with early type 2 diabetes: the AI (1) DA study [J]. *Horm Metab Res*, 2009, 41 (2): 132–136. DOI: 10.1055/s-0028-1119407.
- [25] MAHMOODIAN R, SALIMIAN M, HAMIDPOUR M, et al. The effect of mild agonist stimulation on the platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19 (1): 62. DOI: 10.1186/s12902-019-0391-2.
- [26] SCHÄFER A, WIDDER J, EIGENTHALER M, et al. Increased platelet activation in young Zucker rats with impaired glucose tolerance is improved by acarbose [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92 (1): 97–103. DOI: 10.1160/TH04-02-0118.
- [27] PAPA ZAFIROPOULOU A, PAPANAS N, PAPPAS S, et al. Effects of oral hypoglycemic agents on platelet function [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29 (6): 846–851. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.04.005.
- [28] TSCHOEPE D. Decreased fibrinogen by treatment with the alpha-glucosidase inhibitor acarbose [J]. *Diabetes*, 2004, 53: A189.
- [29] CERIELLO A, TABOGA C, TONUTTI L, et al. Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose [J]. *Diabetologia*, 1996, 39 (4): 469–473. DOI: 10.1007/bf00400679.
- [30] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. *Nature*, 2001, 414 (6865): 813–820. DOI: 10.1038/414813a.
- [31] CERIELLO A, GIUGLIANO D, QUATRARO A, et al. Metabolic control may influence the increased superoxide generation in diabetic serum [J]. *Diabet Med*, 1991, 8 (6): 540–542. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb01647.x.
- [32] LI F F, FU L Y, XU X H, et al. Analysis of the add-on effect of

- α -glucosidase inhibitor, acarbose in insulin therapy: A pilot study [J]. *Biomed Rep*, 2016, 5 (4): 461-466. DOI: 10.3892/br.2016.744.
- [33] SANTILLI F, FORMOSO G, SBRACCIA P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (4): 828-837. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03742.x.
- [34] MERTES G. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of Type 2 Diabetes: data from 5-year surveillance study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001, 52(3): 193-204. DOI: 10.1016/s0168-8227(01)00221-2.
- [35] CHIASSEN J L, JOSSE R G, HUNT J A, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial [J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121 (12): 928-935. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00004.
- [36] KAWANO H, MOTOYAMA T, HIRASHIMA O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34(1): 146-154. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00168-0.
- [37] HANEFELD M, CHIASSEN J L, KOEHLER C, et al. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance [J]. *Stroke*, 2004, 35(5): 1073-1078. DOI: 10.1161/01.STR.0000125864.01546.f2.
- [38] KOYASU M, ISHII H, WATARAI M, et al. Impact of acarbose on carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes mellitus: A one-year, prospective, randomized, open-label, parallel-group study in Japanese adults with established coronary artery disease [J]. *Clin Ther*, 2010, 32 (9): 1610-1617. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.07.015.
- [39] REN L, CAI J, LIANG J, et al. Impact of Cardiovascular Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness and Degree of Severity: A Cross-Sectional Study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e0144182. DOI: 10.1371/journal.pone.0144182.
- [40] HIRANO M, NAKAMURA T, OBATA J E, et al. Early improvement in carotid plaque echogenicity by acarbose in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circ J*, 2012, 76 (6): 1452-1460. DOI: 10.1253/circj.11-1524.

(收稿日期: 2019-07-23; 修回日期: 2019-11-07)

(本文编辑: 鹿飞飞)

(上接第 101 页)

- [30] MACCLELLAN L R, GILES W, COLE J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study [J]. *Stroke*, 2007, 38 (9): 2438-2445. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488395.
- [31] 何宇纳, 赵文华, 赵丽云, 等. 中国 2010—2012 年成年人代谢综合征流行特征 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38 (2): 212-215. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.02.015.
- [32] 李敏, 袁丽洁, 杜文婷, 等. 队列人群代谢综合征与心脑血管事件关系的回顾性研究 [J]. *中国临床保健杂志*, 2018, 21(6): 804-807. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2018.06.021.
- [33] 皇甫赞, 张凤娟, 常方方, 等. 缺血性卒中相关代谢综合征及其成分分析 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18 (6): 450-455. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.06.012.
- [34] GRECO G, EGOROVA N N, MOSKOWITZ A J, et al. A model for predicting the risk of carotid artery disease [J]. *Ann Surg*, 2013, 257 (6): 1168-1173. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827b9761.
- [35] 曹莲香. 绝经后妇女缺血性脑卒中患者性激素变化及其意义 [J]. *当代医学*, 2014, 20(15): 86. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2014.15.060.
- [36] 康鑫, 李光勤, 刘明苏, 等. 绝经后女性雌激素水平与缺血性脑卒中相关性的 Meta 分析 [J]. *当代医学*, 2019, 25 (1): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2019.01.006.
- [37] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (9): 2045-2051. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
- [38] JIN R, LIU L, ZHANG S, et al. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6 (5): 834-851. DOI: 10.1007/s12265-013-9508-6.
- [39] 孙奎亮, 杨凡喜, 王军, 等. 脑卒中的炎症免疫机制研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (18): 5360-5362. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.18.157.
- [40] 葛均波. 炎症在动脉粥样硬化血栓形成疾病中的作用 [C] // 中国医师协会, 中国医师协会中西医结合医师分会. 2014 中国医师协会中西医结合医师大会论文摘要集. 2014: 2.
- [41] ANDERSON G L, LIMACHER M, ASSAF A R, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291 (14): 1701-1712. DOI: 10.1001/jama.291.14.1701.

(收稿日期: 2019-06-25; 修回日期: 2019-10-17)

(本文编辑: 鹿飞飞)