

阿卡波糖治疗2型糖尿病有效性与安全性的系统评价^Δ

柴丽青*, 阎爱荣[#](山西省人民医院药学部, 太原 030012)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0772-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.19

摘要 目的:系统评价阿卡波糖治疗2型糖尿病的有效性与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、Medline、EMBase、PubMed、中国期刊全文数据库、维普中文数据库、万方数据库,收集阿卡波糖治疗2型糖尿病的随机对照试验(RCT),采用 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 14 项 RCT,包含 1 604 例患者。Meta 分析结果显示,与安慰剂(或未用药)相比,阿卡波糖可以显著降低 2 型糖尿病患者的空腹血糖水平[WMD=-1.47, 95% CI(-2.14, -0.80), $P<0.000$]、餐后 2 h 血糖水平[WMD=-2.98, 95% CI(-3.82, -2.13), $P<0.000$]、糖化血红蛋白水平[WMD=-0.71, 95% CI(-0.85, -0.57), $P<0.000$]、甘油三酯水平[WMD=-0.17, 95% CI(-0.26, -0.07), $P<0.000$];患者胃肠道不良反应发生率显著升高[OR=5.56, 95% CI(3.51, 8.83), $P<0.000$]。结论:阿卡波糖治疗 2 型糖尿病疗效较好,不良反应常见于消化系统。由于纳入研究质量不高,该结论有待大样本、高质量的 RCT 进一步证实。

关键词 阿卡波糖;2 型糖尿病;系统评价;Meta 分析;疗效;安全性

Systematic Review on the Efficacy and Safety of Acarbose in the Treatment of Type 2 Diabetes

CHAI Li-qing, YAN Ai-rong (Dept. of Pharmacy, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of acarbose in the treatment of type 2 diabetes and provide evidence-based clinical reference. METHODS: Cochrane Library, Medline, EMBase, PubMed, CNKI, VIP Database, Wanfang Database were retrieved to collect randomized controlled trial (RCT) about acarbose in the treatment of type 2 diabetes. Meta-analysis was performed by Rev Man 5.0 software. RESULTS: A total of 14 RCT involving 1 604 patients with type 2 diabetes were included. Meta-analysis showed, compared with placebo, acarbose had significantly reduced the levels of fasting plasmas glucose[WMD=-1.47, 95% CI(-2.14, -0.80), $P<0.000$], 2 h postprandial glucose[WMD=-2.98, 95% CI(-3.82, -2.13), $P<0.000$], HbA_{1c}[WMD=-0.71, 95% CI(-0.85, -0.57), $P<0.000$] and triglyceride[WMD=-0.17, 95% CI(-0.26, -0.07), $P<0.000$] of type 2 diabetes. The incidence of acarbose-induced gastrointestinal adverse events was significantly higher than placebo-induced one [OR=5.56, 95% CI(3.51, 8.83), $P<0.000$]. CONCLUSIONS: Acarbose has better effectiveness in the treatment of type 2 diabetes. Adverse reactions usually happen in the digestive system. Due to the low quality of included studies, it remains to be confirmed with large-samples and high-quality RCT.

KEYWORDS Acarbose; Type 2 diabetes; Systematic review; Meta-analysis; Efficacy; Safety

有统计学意义。

综上所述,盐酸舍曲林治疗脑卒中后抑郁较阿米替林疗效更显著,且安全性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 陈清棠.全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准:1995[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381.
- [2] 中华医学会精神科分会.中国精神疾病分类与诊断标准:修订版[M].南京:东南大学出版社,1995:69.
- [3] Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, et al. Duloxetine

versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24(3): 349.

- [4] 张国平.舍曲林治疗脑卒中后抑郁 50 例临床疗效观察[J].中国全科医学,2011,14(19):2 175.
- [5] 于丽,袁建新,李壬子,等.黛力新与阿米替林治疗脑卒中后抑郁的疗效[J].中国老年学杂志,2011,31(12):2 306.
- [6] 时新艳.老年脑卒中后抑郁情绪与血清中 IL-6、IL-23 和 TNF- α 表达的关系[J].中国老年学杂志,2013,33(19):4 859.
- [7] 孙晶.老年脑卒中后抑郁患者血清 TNF- α 和 IL-23 的表达及意义[J].中国老年学杂志,2013,33(8):1 869.
- [8] 史福平,杨观涛,冯慧玲,等.血清细胞因子与脑卒中后抑郁的相关性研究[J].现代预防医学,2013,40(4):796.

(收稿日期:2014-08-18 修回日期:2015-01-05)

(编辑:陈宏)

^Δ 基金项目:国家科技支撑计划项目(No.2013BAI06B04)

* 药师。研究方向:医院药学。电话:0351-4960370。E-mail: chailiqing224223@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0351-4960003。E-mail: airongyan@sina.com

2型糖尿病是由于胰岛素分泌相对不足而导致的以高血糖为主要临床特征的代谢疾病。随着经济的发展、生活方式的改变,我国2型糖尿病发病率不断攀升,已成为威胁健康的重大卫生问题。阿卡波糖属 α -葡萄糖苷酶抑制剂,可延缓肠道内多糖、寡糖和双糖的降解,以及碳水化合物来源的葡萄糖的降解和吸收,减小全天血糖的波动,可用于2型糖尿病的防治。目前,虽然国内外对阿卡波糖治疗2型糖尿病的临床报道较多,但各研究比较分散,样本量偏小,参考价值有限。因此,本研究对阿卡波糖治疗2型糖尿病的有效性与安全性的随机对照试验(RCT)进行了系统评价,同时根据文献方法学质量的评价结果,对临床RCT研究设计提出合理化建议,以为临床实践提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

根据既定检索式,检索 Cochrane 图书馆、Medline、EM-Base、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文数据库、万方数据库,检索时限为建库起至2013年6月。英文检索词包括“Acarbose”“Type II diabetes mellitus”“NIDDM”“Randomized controlled trial”“Controlled clinical trial”“Randomized”“Placebo”“Meta analysis”“Systematic review”“Case report”“Randomly”“Trial”“Groups”“Double blind procedure”“Single blind procedure”;中文检索词包括:“阿卡波糖”“拜糖平”“糖尿病”“随机”“盲法”“单盲”“双盲”“三盲”“安慰剂”“系统评价”“Meta分析”“案例”。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 1)国内外公开发表的RCT;2)患者基本生理指标相似,性别不限,年龄 >18 岁,符合世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病协会(ADA)的2型糖尿病诊断标准;3)试验组患者给予阿卡波糖治疗,对照组患者给予安慰剂治疗;4)结局指标至少包括①空腹血糖(FPG)、②餐后2h血糖(2h PG)、③糖化血红蛋白(HbA_{1c})、④甘油三酯(TG)中的1项。

1.2.2 排除标准 1)2型糖尿病合并有心、脑、肝、肾疾病及其他严重器质性病变的患者,糖耐量降低患者;2)有合并使用影响血糖、血脂代谢及体质量的药物;3)文献中的试验设计不严谨,如样本量过少、样本资料交待不清或不全、试验组与对照组之间不具有可比性等;4)同一试验的重复研究结果或重复发表文献;5)研究结果未提供标准差。

1.3 文献筛选、质量评价与数据提取

由两位研究者独立筛选文献。首先,阅读文题与摘要,进行初筛,排除明显不符合纳入标准的文献。其次,进一步阅读全文,纳入符合要求的文献,如果产生不同意见,与第三方讨论解决。采用自拟资料提取表提取数据,主要内容包括:(1)试验的基本情况、两组患者的基线情况;(2)试验设计、研究时间和随访时间、干预措施、结局指标、失访人数;(3)反映研究方法学质量的指标。

按照 Cochrane 系统评价员手册 5.0 版推荐的质量评价标

准,对纳入研究进行偏倚风险评估。评价内容包括:随机化方法,隐蔽分配、盲法、不完整资料偏倚、选择性报告结果、其他潜在影响真实性的因素。

1.4 统计学方法

采用 Cochrane 图书馆推荐的 Rev Man 5.0 统计软件进行 Meta 分析。对结果测量的度量衡单位相同的连续变量采用加权均数差(WMD)表示;二分类变量采用比值比(OR)表示,疗效效应量采用95%可信区间(CI)表示,并用 I^2 来提示各研究间的异质性。当各研究结果间无统计学异质性时($P>0.1$, $I^2<50\%$),采用固定效应模型分析(Fixed effects model);反之,则采用随机效应模型分析(Random effects model)。为评价 Meta 分析结果的稳定性,采用改变分析模型的方式进行敏感性分析。

在进行 Meta 分析时,必须有治疗效应及其标准差。如果文中未提供具体数值,则需按照公式1分别计算试验组及对照组的疗效效应,按照公式2计算相应的疗效效应标准差:

公式1:治疗效应=治疗后的平均值-治疗前的平均值

公式2: $SD_{\text{治疗效应}} = \sqrt{SD_1^2 + SD_2^2 - 2 \times r \times SD_1 \times SD_2}$

注: SD_1 为治疗前的标准差; SD_2 为治疗后的标准差; r 为相关系数,以0.4进行保守计算。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据既定检索方法,共检索出2298篇文献,其中英文1044篇、中文1254篇。通过查重、筛选、整理后,最终纳入14项RCT,合计1604例患者,其中试验组936例、对照组668例。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 文献质量评价结果

采用 Rev Man 5.0 统计软件绘制文献质量图,详见图1。由图1可知,纳入的研究均采用随机方法,其中12篇采用盲法,4篇报道了失访,但试验设计细节均未进行具体表述。6篇为高偏倚风险,主要是没有实施双盲、有高度不完整资料偏倚(失访率达11%~20%);8篇为中偏倚风险,主要是没有足够的信息判断盲法、分配隐藏及随机分组是如何进行的。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 FPG 水平 12项研究报道了FPG,试验组584例,对照组569例^[1-10,12-13]。各研究间有统计学异质性($P<0.1$, $I^2=99\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者FPG水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[WMD=-1.47, 95% CI(-2.14, -0.80), $P<0.000$]。按照阿卡波糖不同剂量,进一步行亚组分析。结果发现,50 mg和100 mg亚组患者FPG水平分别降低了0.99%和1.65%,经 z 检验,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。说明与安慰剂(或未用药)相比,阿卡波糖能显著降低患者的FPG水平,且剂量越大,作用越显著。

2.3.2 2h PG 水平 7项研究报道了2h PG,试验组326例,对照组295例^[1-4,6,9,13]。各研究间有统计学异质性($P<0.1$, $I^2=$

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	平均年龄,岁	男性/女性,例	干预措施	疗程,月	失访例数	结局指标
黄伟文(1997) ^[1]	试验组	45	52.5	34/42	阿卡波糖50 mg,口服,tid	2	0	①②③
	对照组	31	55.2		安慰剂,口服,tid			
郝海荣(2012) ^[2]	试验组	48	44.9	47/36	糖尿病教育,饮食控制,适当的锻炼;阿卡波糖150 mg/d(不能耐受者口服75 mg/d)	4	0	①②④
	对照组	35	47.8		糖尿病教育,饮食控制,适当的锻炼			
吴国亭(2003) ^[3]	试验组	80	50	92/68	阿卡波糖前2周50 mg口服,tid;2周后100 mg口服,tid	6	0	①②③
	对照组	80			安慰剂前2周50 mg口服,tid;2周后100 mg口服,tid			
叶学和(2009) ^[4]	试验组	29	56.2	27/31	糖尿病教育,饮食控制,适当的锻炼;阿卡波糖50 mg,口服,tid	3	0	①②③
	对照组	29	55.9		糖尿病教育,饮食控制,适当的锻炼			
Josse RG(2003) ^[5]	试验组	93	>65	125/67	阿卡波糖第1周50 mg,qd;第2周50 mg,bid;随后50 mg,tid;如果餐后1 h血糖>12 mmol/L则增加至100 mg,tid	12	13	①③
	对照组	99			安慰剂,用法同阿卡波糖			
Hotta N(1993) ^[6]	试验组	19	35~75	28/9	阿卡波糖100 mg,口服,tid	6	1	①②③④
	对照组	18			安慰剂100 mg,口服,tid			
征革凡(1995) ^[7]	试验组	39	49.6	40/37	前3周阿卡波糖50 mg,tid;3周后100 mg,tid	6	0	①③
	对照组	38	49.0		安慰剂			
向红丁(1995) ^[8]	试验组	35	55.8	37/44	阿卡波糖1~3周50 mg,tid;4~18周100 mg,tid	4.5	0	①③
	对照组	46	55.6		安慰剂			
Lindstrom J(2000) ^[9]	试验组	36	58.3	53/54	阿卡波糖100 mg,tid	6	7	①②③④
	对照组	39	61.8		安慰剂,tid			
Scott R(1999) ^[10]	试验组	56	53	67/38	阿卡波糖100 mg,tid	4	0	①③④
	对照组	57	52		安慰剂			
Fischer S(1998) ^[11]	试验组	86,88,78,87	35~70	222/198	阿卡波糖25 mg,tid;50 mg,tid;100 mg,tid;200 mg,tid	6	0	③
	对照组	81			安慰剂			
Chiasson JL(1994) ^[12]	试验组	38	57.2	48/29	阿卡波糖起始剂量50 mg,tid;根据血糖情况调整剂量至100 mg,tid;最大剂量≤200 mg,tid	12	8	①
	对照组	39			安慰剂			
候为开(1996) ^[13]	试验组	50	57.8		阿卡波糖起始剂量50 mg,tid;4周后根据血糖情况调整剂量至50 mg,每日四次或100 mg,tid	3	0	①②④
	对照组	50	58.6		安慰剂			
Hoffmann J(1997) ^[14]	试验组	32	58.9	32/62	阿卡波糖100 mg,tid	6	0	④
	对照组	31	60.2		安慰剂			

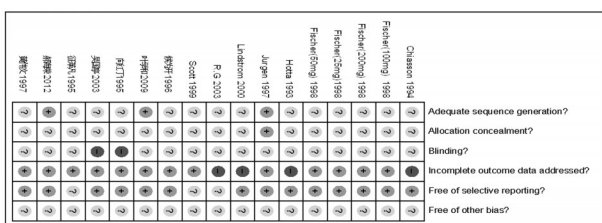


图1 纳入文献质量评价结果

Fig 1 Results of quality assessment of included studies

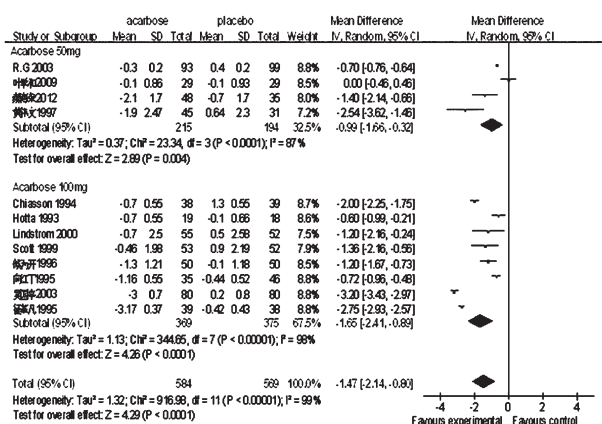


图2 两组患者FPG水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of FPG in 2 groups

90%),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果

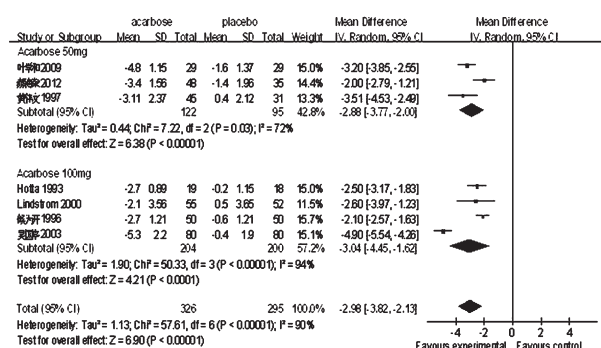


图3 两组患者2 h PG水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of 2 h PG in 2 groups

显示,试验组患者2 h PG水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[WMD=-2.98,95%CI(-3.82,-2.13),P<0.000]。按照阿卡波糖不同剂量,进一步行亚组分析。结果发现,50 mg和100 mg亚组患者2 h PG水平分别降低了2.87%和2.93%,经z检验,两组比较差异有统计学意义(P<0.01)。说明与安慰剂(或未用药)相比,阿卡波糖能显著降低患者的2 h PG水平,且剂量越大,作用越显著。

2.3.3 HbA_{1c}水平 10项研究报道了HbA_{1c},试验组446例,对照组448例^[1,3-11]。各研究间有统计学异质性(P<0.1,I²=69%),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者HbA_{1c}水平显著低于对照组,两组比较差异

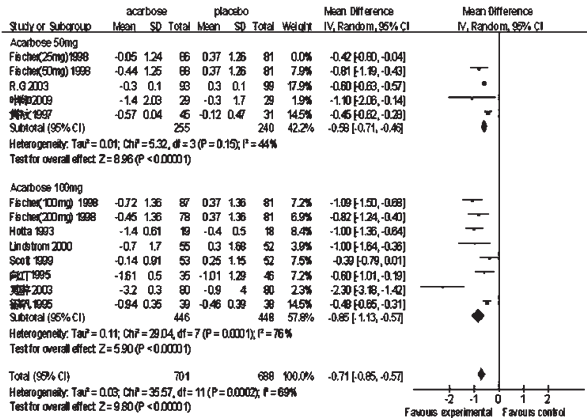


图4 两组患者HbA_{1c}水平的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of HbA_{1c} in 2 groups

有统计学意义 [WMD = -0.71%, 95% CI (-0.85, -0.57), $P < 0.0001$]。按照阿卡波糖不同剂量,进一步行亚组分析。结果发现,50 mg 和 100 mg 亚组患者 HbA_{1c} 水平分别降低了 0.60% 和 0.67%,经 z 检验,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。说明与安慰剂(或未用药)相比,阿卡波糖能显著降低患者 HbA_{1c} 水平,且剂量越大,作用越显著。

2.3.4 TG 水平 6 项研究报道了 TG, 试验组 257 例, 对照组 238 例^[2, 6, 9-10, 13-14]。各研究间无统计学异质性 ($P > 0.1, I^2 = 47%$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图 5。Meta 分析结果显示, 试验组患者 TG 水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [WMD = -0.17, 95% CI (-0.26, -0.07), $P < 0.0001$]。按照阿卡波糖不同剂量, 进一步行亚组分析。结果发现, 50 mg 和 100 mg 亚组患者 TG 水平分别降低了 0.03% 和 0.29%, 经 z 检验, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。说明与安慰剂(或未用药)相比, 阿卡波糖能显著降低患者 TG 水平, 且剂量越大, 作用越显著。

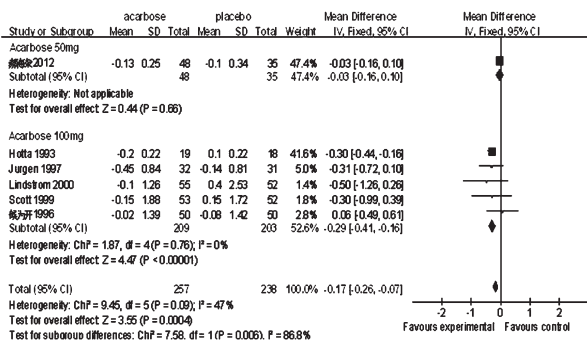


图5 两组患者TG水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of TG in 2 groups

2.3.5 胃肠道不良反应发生率 11 项研究报道了随访期间的不良反应情况^[1, 5-14], 其中 2 项研究无法统计例数^[9, 11], 其余 9 项详细描述了不良反应发生情况^[1, 5-8, 10, 12-14]。不良反应主要以消化道反应腹胀、腹泻为主, 患者多可耐受。各研究间无统计学异质性 ($P > 0.1, I^2 = 44%$), 采用固定效应模型分析, 详见图 6。Meta 分析结果显示, 试验组患者胃肠道不良反应发生率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [OR = 5.56, 95% CI (3.51, 8.83), $P < 0.0001$]。按照阿卡波糖不同剂量, 进一步行亚

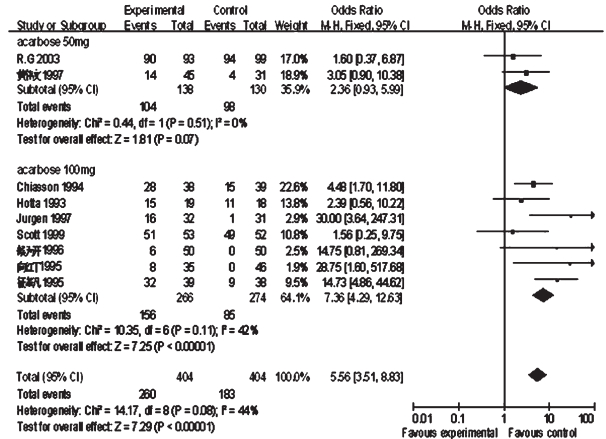


图6 两组患者胃肠道不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal adverse reactions in 2 groups

组分析。结果发现, 50 mg 和 100 mg 亚组患者的胃肠道不良反应发生率分别为 2.36% 和 7.36%, 经 z 检验, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。说明与安慰剂相比, 患者服用阿卡波糖后会发生胃肠道不良反应, 且剂量越大, 不良反应发生率越高。

2.4 敏感性分析

变换 Meta 分析模型, 进行敏感性分析, 结果详见表 2。由表 2 可知, 变换分析模型后, 所得结果一致。说明本研究结果稳定。

表2 各指标的敏感性分析结果

Tab 2 Results of sensitivity analysis of index

指标	模型	WMD/OR, 95% CI	P
FPG水平	固定效应模型	WMD = -1.02, 95% CI (-1.07, -0.97)	<0.01
2h PG水平	固定效应模型	WMD = -2.91, 95% CI (-3.17, -2.65)	<0.01
HbA _{1c} 水平	固定效应模型	WMD = -0.6, 95% CI (-0.63, -0.57)	<0.01
TG水平	随机效应模型	WMD = -0.19, 95% CI (-0.35, -0.02)	<0.01
胃肠道不良反应发生率	随机效应模型	OR = 5.06, 95% CI (2.54, 10.08)	<0.01

3 讨论

本次 Meta 分析纳入了 14 项研究, 结果显示, 阿卡波糖治疗 2 型糖尿病疗效较好。与安慰剂相比, 阿卡波糖能显著降低 2 型糖尿病患者的 FPG、2 h PG、HbA_{1c} 水平, 并可以控制 2 型糖尿病引起的 TG 代谢异常, 且随着用量增加, 作用增强, 呈现剂量相关性。阿卡波糖基于独特的作用机制, 抑制 α -葡萄糖苷酶的活性, 降低餐后血糖, 不吸收入血, 不刺激内源性胰岛素分泌, 能够使血糖得到良好控制。阿卡波糖对 TG 影响的可能是通过抑制外源性多糖分解, 减少碳水化合物吸收, 进而减少合成脂质的前体物质, 降低其水平。国内外已有研究证明, 较低的 TG 水平, 可对心血管疾病起到防治作用^[15-16]。因此, 阿卡波糖在控制血糖的同时可以改善 2 型糖尿病患者脂质代谢, 预防心血管疾病, 是 2 型糖尿病治疗中较为优良的基础治疗药物。依据阿卡波糖的剂量依赖性, 临床可根据各项指标情况, 适当调整剂量, 从而达到理想的临床效果。

阿卡波糖的不良反应常见于消化系统, 主要为胃肠胀气,

偶有腹泻、腹痛。其不良反应是由药物本身的作用特点决定的。阿卡波糖通过竞争性抑制十二指肠和小肠上部 α -葡萄糖苷酶活性,延缓肠道内多糖、寡糖和双糖的降解。但若因剂量过大或个体差异等原因导致药物作用过强,未消化的寡糖、淀粉在大肠内酶的作用下被分解,产生醋酸、乳酸等有机酸,使肠道内pH降低、渗透压增高,从而引起腹泻;反应产生的二氧化碳、氢气等气体可引起腹胀^[17]。阿卡波糖的不良反应同样呈现剂量相关性,若继续服用药物,症状没有缓解消失,患者无法耐受时,应咨询医师调整剂量或用同类药物替代,如伏格列波糖等。

从本次纳入的研究可以看出,已发表的RCT的研究质量和研究设计均存在一定缺陷,实施盲法、分配隐藏及随机分组的具体措施都没有详细描述,各研究间存在显著异质性。此外,在文献筛选过程中笔者发现“头对头”研究较少,对临床的指导意义有限。建议今后应多进行大样本、多中心的临床“头对头”研究,比较同类药物的差异性;此外,还应规范试验设计,采用正确的随机方法、盲法及分配隐藏方案,报道失访及其原因,减少文章的偏倚风险;最后,还应对试验进行详尽的报道,清晰描述受试者的基线情况、临床表现、不良反应及干预措施的执行情况等,以为临床实践提供更有力的证据。

参考文献

[1] 黄伟文,蔡如森,余爱琴,等.阿卡波糖治疗NIDDM的临床研究[J].广东药学院学报,1997,13(3):65.

[2] 郝海荣.早期2型糖尿病患者的血小板CD62P表达及阿卡波糖的干预作用[J].山东医药,2012,45(52):50.

[3] 吴国亭,韩玉麒,于永春,等.阿卡波糖对2型糖尿病病人胰岛素抵抗的影响[J].中国新药与临床杂志,2003,22(9):535.

[4] 叶学和,黎南中,钟蔚,等.拜糖平短期治疗对II型糖尿病血脂的影响[J].广西医科大学学报,1999,16(5):679.

[5] Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pr*, 2003, 59(1):37.

[6] Hotta N, Kakuta H, Sano T, et al. Long-term effect of acarbose on glycaemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a placebo-controlled double-blind study [J]. *Diabetic Med*, 1993, 10(2):134.

[7] 征革凡,王金平,张辉.拜糖平治疗非胰岛素依赖型糖尿

病的临床观察[J].中华内分泌代谢杂志,1995,11(3):163.

[8] 向红丁,王姮,孙琦,等.拜糖平治疗糖尿病的临床疗效观察[J].中国糖尿病杂志,1995,3(3):162.

[9] Lindstrom J, Tuomilehto J, Spengler M. Acarbose treatment does not change the habitual diet of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetic Med*, 2000, 17(1):20.

[10] Scott R, Lintott CJ, Zimmet P, et al. Will acarbose improve the metabolic abnormalities of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus?[J]. *Diabetes Res Clin Pr*, 1999, 43(3):179.

[11] Fischer S, Hanefeld M, Spengler M, et al. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses[J]. *Acta Diabetol*, 1998, 35(1):34.

[12] Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, 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.

[13] 侯为开,张宝珠,徐进,等.拜糖平治疗NIDDM的双盲对照研究[J].中国糖尿病杂志,1996,4(1):56.

[14] Hoffmann Jurgen, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen- II Study[J]. *Am J Med*, 1997, 103(6):483.

[15] 王佑民,孙桂华,汪延华.2型糖尿病血管病变与血清TC、LDL-C、Apo-B代谢紊乱的研究[J].中华内分泌代谢杂志,1998,14(3):212.

[16] 国家“九五”科技攻关课题协作组.我国中年人群心血管病主要危险因素流行现状及从80年代初至90年代末的变化趋势[J].中华心血管病杂志,2001,29(2):74.

[17] 王春燕.阿卡波糖临床不良反应回顾分析及对策[J].河北医药,2011,33(17):17.

(收稿日期:2014-03-14 修回日期:2015-01-14)

(编辑:申琳琳)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅