

α 糖苷酶抑制剂临床应用中国专家共识

中国老年医学学会内分泌代谢分会

doi: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2024. 02. 001

α 糖苷酶抑制剂 (AGI) 是中国 T2DM 防治指南 (2020 年版) 联合用药之一, 也是《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》(2022 年版)^[1] 推荐的基本用药。AGI 类药物除通过抑制肠道 α 糖苷酶活性降低餐后血糖 (PPG) 的经典作用途径外, 还调节肠促胰素分泌, 改善肠道菌群分布, 减轻 IR, 减少糖尿病及糖耐量异常患者心血管事件。AGI 类药

物在中国广泛使用近 30 年, 至今尚无全面系统性指导建议。中国老年医学学会内分泌代谢分会组织国内专家编写本共识, 对常用 AGI 药理学特征、作用机制、临床应用和注意事项梳理总结, 旨在提高临床使用规范性, 为患者带来更多获益。共识中推荐意见的证据等级和推荐强度遵循 GRADE 标准 (表 1)。

表 1 共识中推荐意见的证据等级和推荐强度的描述

| 证据质量等级 | 具体描述 |
|--------|-------------------------------------|
| 高 (A) | 基于多项随机临床试验或 Meta 分析, 证据一致, 结论可靠 |
| 中 (B) | 基于单个随机临床试验或 Meta 分析、非随机对照试验, 结论基本可靠 |
| 低 (C) | 基于专家共识或小规模研究、回顾性试验、注册资料, 结果有待进一步验证 |
| 推荐强度 | 具体描述 |
| 强 (I) | 基于高等级证据进行推荐, 干预措施或推荐意见明确的利大于弊 |
| 弱 (II) | 基于较低级别证据进行推荐, 干预措施或推荐意见可能有益 |

一、AGI 类药物的经典作用机制及药理学特征

1. AGI 的经典作用机制

(1) α 糖苷酶在碳水化合物吸收中的作用: 食物中的淀粉等碳水化合物在胃肠道经一系列酶消化成低聚糖后, 其非还原末端的 α -1, 4 糖苷键由 α 糖苷酶切开, 转化成葡萄糖后被小肠上皮细胞吸收入血液循环变成血糖, 因此, α 糖苷酶在碳水化合物的消化吸收及 PPG 形成中起重要作用。 α 糖苷酶属于水解酶类, 主要包括蔗糖酶、麦芽糖酶、异构麦芽糖酶、乳糖酶等。

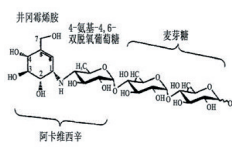
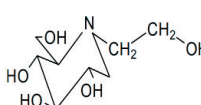

(2) AGI 的作用机制: AGI 可模拟体内多糖, 逆性竞争结合小肠绒毛上的 α 糖苷酶, 结合能力远超多糖, 能抑制碳水化合物分解, 减少葡萄糖生成与吸收, 减缓 PPG 升高。AGI 类药物适用于食物中碳水化合物引起 PPG 升高的患者。系统综述

和荟萃分析^[2]显示, AGI 降低 PPG 增幅约 50%, 还降低餐后胰岛素 25%~75%。由于 AGI 在降低 PPG 高峰的同时减少下一餐前血糖过低的发生, 也称为“药物分餐剂”。但 AGI 对提高血糖稳定性的作用优于分餐。我国人群随机交叉研究^[3]显示, 与安慰剂组和分餐组比较, 阿卡波糖 300 mg/d 可有效降低血糖波动, 具有更好的日内血糖及 PPG 稳定性, 在日间血糖稳定性上也有明确作用。

2. AGI 的药理学特征

目前国内上市的 AGI 有阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖。阿卡波糖由阿卡维辛和麦芽糖组成, 阿卡维辛是产生葡萄糖苷酶抑制效应的核心结构。米格列醇是 1-脱氧野尻霉素衍生物, 降糖作用最强^[4]。伏格列波糖是井冈霉素半合成衍生物, 是放线菌培养液中发现的氨基糖类似物。(表 2)

表 2 3 种 AGI 的药理学特征

| AGI 类药物 | 阿卡波糖 | 米格列醇 | 伏格列波糖 |
|----------|---|---|---|
| 英文名称 | Acarbose | Miglitol | Voglibose |
| 化学结构 |  |  |  |
| 分子式 | C ₂₅ H ₄₃ N ₁ O ₁₈ | C ₈ H ₁₇ N ₁ O ₅ | C ₁₀ H ₂₁ N ₁ O ₇ |
| 分子量 | 645.63 | 207.23 | 267.28 |
| 结构特征 | 复合低聚四糖 | 假性单糖 | 多元糖醇 |
| 制剂规格(mg) | 50/100 | 25/50/100 | 0.2/0.3 |
| 使用方法 | 50~100 mg/次, 3 次/d, 与第一口饭或前几口饭一起服用 | 25~100 mg/次, 3 次/d, 正餐开始时服用 | 0.2~0.3 mg/次, 3 次/d, 服药后即刻进餐 |
| 作用靶点 | α 糖苷酶, α 淀粉酶 | α 糖苷酶, β 糖苷酶 | α 糖苷酶 |
| 体内吸收 | 原型吸收 1%~2%, 肠道代谢后产物吸收 35% | 25 mg 小肠上段几乎完全吸收, 100 mg 时吸收 50%~70% | 无吸收 |
| 体内代谢 | 在肠道细菌及水解酶的作用下形成多种代谢产物 | 体内不被代谢 | 在肠道由细菌部分代谢 |
| 排泄途径 | 49% 在尿中快速排泄, 51% 缓慢从粪便排出 | 原型形式在尿中排泄 | 几乎全部粪便排泄 |
| 对转氨酶的影响 | 大剂量可能会引起转氨酶升高, 应考虑用药头 6~12 月监测肝酶变化 | 转氨酶升高发生率与安慰剂相似, 无明显肝脏损伤 ^[5] | 可能引起转氨酶升高 |
| 对肾功能的要求 | eGFR<25 ml/(min•1.73 m ²)禁用 | eGFR<25 ml/(min•1.73 m ²)患者安全性不明 | 严重肾功能不全时使用可能引起血糖波动 |

推荐意见 1: AGI 类药物应在开始进食含碳水化合物餐时即刻服用。(A, I)

推荐意见 2: 不建议 eGFR<25 ml/(min•1.73 m²) 的患者使用 AGI。(B, II)

推荐意见 3: 不同 AGI 肝脏安全性不同, 米格列醇使用时无需常规监测肝功能。(B, II)

二、AGI 类药物的非经典作用机制

1. 调整肠促胰素分泌

AGI 对肠促胰素的影响主要表现为增加餐后 GLP-1 分泌。在比较阿卡波糖与二甲双胍对新诊断 T2DM 患者的降糖疗效和安全性(MARCH)研究^[6]中, 使用阿卡波糖可明显增加 GLP-1 分泌, 减少进食量, PPG 控制优于二甲双胍。在高加索人群中, 阿卡波糖对 GLP-1 的影响与 MARCH 研究相似。在丹麦研究^[7]中, 持续 14 d 予阿卡波糖 100 mg、3 次/d 后, 可增加餐后 GLP-1 分泌。使用 GLP-1 受体拮抗剂后, 阿卡波糖的降糖效应部分削弱, 说明阿卡波糖的作用部分通过 GLP-1 途径介导。AGI 类药物对 GLP-1 分泌影响的可能机制为: (1) 改变肠道不同部位碳水化合物分布。使用 AGI 后碳水化合物在小肠上段不能充分吸收, 到

达低位小肠的碳水化合物增多, 刺激 L 细胞分泌更多的 GLP-1^[8]。(2) 抑制 DPP-4 活性。动物实验^[9]显示, ob/ob 小鼠持续使用伏格列波糖后可抑制 DPP-4 活性并刺激 GLP-1 分泌, 循环中活性 GLP-1 增加 1.9~4.1 倍。AGI 除升高 GLP-1 外, 还降低葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 1(GIP)。肥胖 T2DM 患者使用米格列醇 100 mg 后, 餐后 GLP-1 升高, GIP 降低, 患者食欲减弱, 进食量减少^[10]。一项米格列醇与伏格列波糖的头对头比较研究^[11]显示, 持续给药 12 周后, 米格列醇增加 GLP-1 达 52%, 降低 GIP 达 47%, 优于伏格列波糖, 降糖及控制体重效果更佳。

2. 调整肠道菌群

AGI 可增加小肠中远段碳水化合物, 从而改变肠道微生物发酵, 影响肠道菌群组成和功能, 促进益生菌生长, 抑制有害菌繁殖, 有助于维护肠道微生态平衡, 改善代谢健康和免疫功能^[12]。我国超重及肥胖人群研究^[13]显示, 阿卡波糖对 T2DM 患者肠道菌群的影响较维格列汀更显著, 表现为用药后双歧杆菌富集, 拟杆菌减少。我国新诊断 T2DM 患者研究^[14]比较了格列吡嗪和阿卡波糖对

糖、脂代谢及肠道菌群的影响,虽然降糖疗效相似,但阿卡波糖有更多的代谢获益,如体重、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、TC、TG 及脂肪肝指数降低更显著。可能是阿卡波糖能提高多种双歧杆菌及乳酸菌丰度,降低梭菌和拟杆菌丰度。肠道菌群分布变化可改变胆汁酸代谢酶活性,增加初级胆汁酸/次级胆汁酸比例,产生更有益的代谢效应。

3. 改善 IR

荟萃分析研究^[15]显示,糖尿病、糖耐量异常患者,AGI 均降低 PPG 和餐后胰岛素,从而减轻高胰岛素血症。一项以色列研究^[16]显示,阿卡波糖 150 mg/d 治疗 24 周后,糖代谢正常但合并肥胖及高血压患者 HOMA-IR 及 TG 明显降低。MARCH 研究^[17]显示,中国新诊断 T2DM 患者药物治疗 48 周后,阿卡波糖组 HOMA-IR 从 3.74 降至 2.10,与二甲双胍改善 IR、降低 HOMA-IR 的效能相似。另有中国研究^[18]显示,老年人群使用阿卡波糖后 IS 改善更佳。MS 患者使用米格列醇 12 周后 HOMA-IR 降低,体重、血压、WC、内脏脂肪较单纯生活方式干预组有更显著的有益变化^[19]。多项研究^[20-21]评估米格列醇对胰岛素及 C-P 分泌的影响,结果显示,短期给药无法减少餐后胰岛素分泌,但长期(≥ 4 周)及较大剂量(≥ 150 mg/d)用药能减少餐后胰岛素及 C-P 分泌,并改善 IS。AGI 改善 IR 的机制包括减少炎症因子分泌、增加肠道胆汁酸分泌等多种途径^[22]。

4. 减轻体重

伏格列波糖对体重的改善作用不大,阿卡波糖能减轻体重(1.40 ± 3.28)%,米格列醇减重作用最显著,为(1.80 ± 2.12)%^[23-25]。动物实验^[26]显示,米格列醇在小肠上段完全吸收,可进入血液循环及棕色脂肪组织,激活解偶联蛋白,有利于能量消耗和减轻体重,不被吸收的阿卡波糖和伏格列波糖无此效应,二者减重主要与减少能量摄入有关。

5. 改善氧化应激

PPG 波动是引起氧化应激的主要原因,是糖尿病慢性并发症发生发展的重要病理机制。降低 PPG、增加血糖稳定性可减少氧化应激。AGI 除有效降低碳水化合物摄入引起的 PPG 升高外,还有其他额外机制改善氧化应激。尽管米格列醇和

瑞格列奈能降低 PPG 及 HbA_{1c},但米格列醇能改善 HOMA-IR 及氧化应激损伤,并促进血流介导的血管舒张功能^[27]。细胞学研究^[28]证实,米格列醇能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶和增加一氧化氮合酶活性来抑制氧化应激,从而保护内皮细胞减少损伤。

6. 减少糖尿病前期(Pre-DM)及糖尿病患者的

心血管事件(MACE)
Pre-DM 患者是发生 MACE 的高危人群,每年约 1.4% 的 IGT 患者发生 MACE,及早干预对预防 MACE 有重要意义。在终止非胰岛素依赖性糖尿病(STOP-NIDDM)的国际多中心研究^[29]中,对 1429 例 IGT 患者采用随机双盲阿卡波糖和安慰剂对照研究,主要终点是 MACE[包括心肌梗死、新发心绞痛、冠脉血管重建在内的冠心病(CHD)、心血管死亡、充血性心力衰竭(CHF)、脑血管事件、外周血管疾病]和高血压(血压 $\geq 140/90$ mmHg),经过 3.3 年干预,阿卡波糖 300 mg/d 可使 IGT 患者新发高血压风险降低 34%,MACE 发生风险降低 49%,其中心肌梗死风险降低 91%。

2009~2015 年阿卡波糖心血管评估(ACE)研究^[30]未显示阿卡波糖组在心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、因不稳定型心绞痛入院和因 CHF 入院的 5 点复合终点上有获益,ACE 研究纳入 6522 例合并 CHD 的 IGT 患者,时间为 3.3 年,主要终点是评估阿卡波糖 150 mg/d 是否减少 MACE,次要终点是观察阿卡波糖是否延缓糖尿病发生,可能因阿卡波糖剂量低、干预时间短、入选患者年龄低、对照组积极使用心血管二级预防措施等,导致与 STOP-NIDDM 研究结论不同。

T2DM 患者的急性冠脉综合征研究^[31]显示,加用米格列醇后亚临床低血糖事件(血糖 ≤ 4.4 mmol/L)明显减少,同时夜间最大心率降低,白天交感神经活动性减弱。提示减少血糖波动对糖尿病患者血流动力学及自主神经系统有益。

AGI 类药物心血管获益的机制还包括减少动脉硬化进展、激活 GLP-1 受体、开放线粒体 ATP 敏感性钾通道、防止羟基自由基产生、减少单核细胞趋化蛋白 1 和可溶性黏附分子 sE-选择素等炎症因子产生^[32-34]。

7. 其他降糖外作用

(1)对代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的作用:一项为期 1 年前瞻性研究^[35]显示,17 例 MAFLD 患者使用米格列醇 150 mg/d 后,在 HbA_{1c} 降低的同时,BMI、AST、ALT、脂肪变性评分、小叶和汇管炎症评分、门静脉炎症评分和 MAFLD 评分显著降低。可能机制包括抑制 PPG,减少脂肪酸肝脏合成,改善肠道菌群环境及内毒素血症等。

(2)抗病毒作用:新型冠状病毒(COVID-19)S 蛋白折叠需要 N-糖基化和钙连接蛋白途径,葡萄糖苷酶 I 和 II 可从新转移的未成熟聚糖中修剪葡萄糖单元,进而促进糖蛋白折叠,AGI 能干扰此过程,抑制病毒复制。AGI 可能有潜在的抗 COVID-19 作用^[36]。

(3)抑制黑色素形成:酪氨酸酶是催化黑色素产生的初始和限速步骤,需要 N-聚糖来实现其功能和正确定位。酪氨酸酶的 N-聚糖加工由细胞内内质网和高尔基体中的 α 糖苷酶和 α 甘露糖苷酶进行参与。如果这些酶受抑制,酪氨酸酶异常折叠且不会成熟,导致色素沉着不足。米格列醇通过抑制酪氨酸酶活性及减少酪氨酸酶表达来减少黑色素瘤细胞中的黑色素生成。人体研究^[37]显示,外用米格列醇安全性良好。

推荐意见 4:AGI 类药物除延缓碳水化合物吸收外,还在调整肠道菌群、改善肠促胰素分泌和 IR、降低体重、减少氧化应激损伤、改善 MAFLD 等方面发挥作用,在减少 MACE 方面有一定获益。(B,II)

三、AGI 类药物的临床应用

1. Pre-DM 干预

STOP-NIDDM 研究^[38]显示,1368 例 IGT 患者使用阿卡波糖 100 mg/次、3 次/d 较单纯生活方式干预降低 25% 的进展为糖尿病风险,且不受年龄、性别和 BMI 影响。

ACE 研究^[39]显示,经过 3.3 年干预,阿卡波糖组糖尿病发病率低于安慰剂组(13% vs 16%),相对风险降低 18%。

我国一项比较 AGI 与二甲双胍对糖尿病预防效能研究^[40]显示,阿卡波糖 50 mg/次、3 次/d 组糖尿病发病率低于二甲双胍 250 mg/次、3 次/d 组

(2.0% vs 4.1%),提示阿卡波糖干预更有效。中国 ≥ 40 岁人群药物干预作用更显著,阿卡波糖或二甲双胍干预组没有进展为糖尿病,单纯生活方式干预组糖尿病发病率为 9.3%^[41]。

日本多中心、双盲、平行对照研究^[42]纳入 1780 例 IGT 患者,探讨伏格列波糖预防 T2DM 的作用,在饮食及运动控制基础上加入伏格列波糖 0.2 mg/次、3 次/d 后,糖尿病风险降低 41%,且有更多的 IGT 转变为正常糖代谢状态。

2. 新诊断 T2DM 患者单药治疗

AGI 疗效对新诊断 T2DM 患者确切可靠。48 周 MARCH 研究^[43]中,784 例新诊断 T2DM 患者予阿卡波糖 300 mg/d 或二甲双胍 1500 mg/d 治疗,24、48 周时两组 HbA_{1c} 分别降低 1.17%、1.19% 和 1.11%、1.12%,证实新诊断 T2DM 患者使用阿卡波糖或二甲双胍作为起始治疗可获得相似的降糖效果,阿卡波糖可作为一线用药治疗中国新诊断 T2DM 患者。

与阿卡波糖相似,新诊断 T2DM 患者使用米格列醇 100 mg、3 次/d 治疗 24 周后可降低 HbA_{1c} 1.0%、2 hPG 2.9 mmol/L 及 FPG 1.3 mmol/L^[44]。

AGI 单药治疗在降糖的同时还减重。一项 24 周随机双盲对照研究^[45]中,维格列汀 50 mg、2 次/d 或阿卡波糖 100 mg、3 次/d 单药治疗降低 HbA_{1c} 的幅度相似(-1.4% vs -1.3%),但阿卡波糖治疗组减重效果优于维格列汀组(-1.7 vs -0.4)kg。

食物中碳水化合物比例是决定 AGI 降糖疗效的重要因素。去除安慰剂效应后,应用阿卡波糖的东方饮食糖尿病患者 HbA_{1c} 降低绝对值为 1.26%,而西方饮食患者 HbA_{1c} 仅降低 0.62%,提示阿卡波糖对东方高碳水化合物饮食结构患者能更好地发挥降糖作用。单药治疗时小剂量起始,逐渐增至最大剂量(阿卡波糖 300 mg/d,伏格列波糖 0.9 mg/d,米格列醇 300 mg/d)或能耐受的最大剂量是保证疗效的关键。

3. 联合药物治疗 T2DM

AGI 类药物作用机制独特,通过非 Ins 途径发挥作用,与多种药物联用可控制 T2DM 患者血糖。

(1)与二甲双胍联合:二甲双胍通过 AMPK 途径抑制肝糖输出,对 FPG 有较好的控制作用。AGI 类药物能延缓肠道吸收碳水化合物以控制

PPG。故二者联用可更好地减少血糖波动。我国台湾研究^[46]显示,二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者随机加用阿卡波糖 50 mg、3 次/d 或格列苯脲 2.5 mg、3 次/d,二者联用可显著降低 HbA_{1c},但阿卡波糖组平均血糖波动幅度较小,体重和 TG 均降低。二甲双胍联合沙格列汀 5 mg、1 次/d 或阿卡波糖 100 mg、3 次/d 治疗的有效性和安全性研究^[47]显示,联合阿卡波糖或沙格列汀的降糖疗效和低血糖发生率相似,联合阿卡波糖减重效果更佳。

一项加拿大研究^[48]比较米格列醇单药、二甲双胍单药及二者联用对平均年龄约 58 岁、饮食运动治疗欠佳的 324 例 T2DM 患者的疗效,结果显示,联合用药后 HbA_{1c} 改善优于单药治疗(1.39% vs 0.82%),血糖波动较小,减重效果更显著(-1.87 vs -0.89)kg,而不良反应发生率相似。

国内研究^[49]比较 94 例 T2DM 患者 AGI 联合二甲双胍治疗,结果显示,与阿卡波糖联合二甲双胍相比,米格列醇联合二甲双胍治疗 12 周后 FPG (5.87 vs 7.62) mmol/L、2 hPG (7.15 vs 9.34) mmol/L 降低更显著($P < 0.001$),不良反应发生率更低(4.25% vs 19.14%, $P < 0.05$)。

因此,二甲双胍联合 AGI 可更好地控制 HbA_{1c},血糖波动减少,减重效果更佳。

(2)与磺脲类药物联合:磺脲类药物通过促进内源性 Ins 分泌发挥降糖作用,AGI 与磺脲类药物联用可更好地控制 PPG,减少磺脲类药物继发性失效的可能性。磺脲类药物与 AGI 联用在更好地控制血糖同时,不增加低血糖风险。我国随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究^[50]显示,在饮食运动及磺脲类药物疗效不达标的患者加用米格列醇后,HbA_{1c} 可进一步降低 0.85%,而胃肠道不良反应、低血糖等不良事件较安慰剂组差异不显著。一项非洲裔美国人研究^[51]显示,在磺脲类药物联合生活方式控制不佳的患者加用米格列醇后,HbA_{1c} 降幅达 1.19%,血糖波动减少,且不增加低血糖风险。磺脲类药物与 AGI 联用可改善血糖稳定性。我国一项应用持续动态血糖监测技术评估药物对血糖稳定性影响的研究^[52]显示,新诊断 T2DM 患者格列吡嗪控释片加用阿卡波糖较单独应用格列吡嗪控释片,患者平均血糖、平均血糖漂

移幅度、日间血糖变异降低更显著。

(3)与 DPP-4i 联合:AGI 类药物可降低早期 PPG 升高,DPP-4i 对餐后晚期血糖升高有抑制作用显著。AGI 类药物可降低餐后 Ins 分泌,与 DPP-4i 联用可减轻胰岛 β 细胞负担^[53]。

一项韩国研究^[54]显示,二甲双胍及西格列汀联合治疗血糖控制仍不满意的患者加用阿卡波糖后,HbA_{1c} 进一步降低 0.44%,且无明显不良事件发生。早餐时在使用西格列汀的基础上加用米格列醇,PPG 显著降低,同时 GLP-1 升高,GIP 降低,且这种趋势一直持续至午餐后,用药后 6 h 内血糖持续降低^[55]。

一项荟萃分析^[56]显示,AGI 控制不佳时加用 DPP-4i 后,HbA_{1c} 降低 1.2% (95% CI -1.6~-0.8),FPG、2 hPG 显著降低,且没有增加体重,同时低血糖和胃肠道不良事件风险相似。

(4)与 SGLT2i 联用:日本 T2DM 患者口服伏格列波糖 10 d(0.2 mg、3 次/d)达到稳态后,单次口服达格列净 10 mg,与未服用伏格列波糖比较,达格列净药物代谢动力学特征无改变^[57]。提示达格列净和伏格列波糖联用时无需调整药物剂量。

(5)与胰岛素联用:基础胰岛素控制 FPG,对 PPG 控制不理想。预混胰岛素或双胰岛素固定比例配伍,易发生 PPG 控制不佳或餐前低血糖。在使用 Ins 的同时加用 AGI 类药物可弥补上述缺陷,使血糖更平稳且减少低血糖风险。

使用 Ins 控制血糖不佳的患者,通过加用阿卡波糖或增加 Ins 剂量来改善血糖控制,采用 CGMS 评估血糖谱变化,结果显示,加用阿卡波糖 50 mg、2 次/d 组血糖波动较单用 Ins 显著降低,低血糖发生率由 24% 降至 2%^[58]。荟萃分析^[59]显示,Ins 治疗患者加入 AGI 后 HbA_{1c} 降低 0.4%,体重减少 0.5 kg。

预混人胰岛素需餐前 30 min 给药,否则影响餐后控糖效果。如果加用阿卡波糖,则餐前即刻给药与餐前 30 min 给药的疗效类似^[60]。提示加用阿卡波糖可调整 Ins 使用时间,增加依从性。

4. 在 T1DM 患者中的应用

阿卡波糖通过非 Ins 途径发挥降糖作用,理论上存在 T1DM 患者发挥控制 PPG 波动的作用。T1DM 患者使用 AGI 后有如下获益。

(1)减少 Ins 剂量:40 例 T1DM 患者贯序使用二甲双胍和阿卡波糖,结果显示,只有使用阿卡波糖后可明显改善 PPG,胰岛素用量减少^[61]。一项米格列醇研究^[62]证实,T1DM 患者强化 Ins 治疗时加用米格列醇可降低 BMI、总 Ins 剂量及使用频率,并减少餐前低血糖事件。

(2)改善血糖稳定性:120 例我国 T1DM 患者随机对照研究^[63]显示,Ins 强化治疗时给予 3 餐口服阿卡波糖 50 mg 后,血糖波动、PPG 漂移及夜间低血糖显著改善,且 Ins 用量更少。一项小样本研究^[64]显示,Ins 强化治疗的 T1DM 患者晚餐加用伏格列波糖后,夜间低血糖发生率从 52% 降至 9.1%,凌晨 3:00 血糖从 3.4 mmol/L 升至 7.3 mmol/L。

5. 纠正功能性低血糖

功能性低血糖包括(1)植物神经紊乱、迷走神经兴奋性增加导致的反应性低血糖;(2)食道及胃手术后餐后糖类吸收过快而刺激 Ins 大量释放导致的倾倒综合征;(3)Pre-DM 及早期 Ins 释放延迟引发的下一餐前低血糖。尽管功能性低血糖是良性疾病,但临床症状突出,可引发明显焦虑和不适,特别是低血糖敏感人群,如老年人群导致神经系统损伤,需加以控制。功能性低血糖时碳水化合物过快吸收是发病的核心环节,而 AGI 类药物可纠正病理生理紊乱,治疗效果良好。一项研究^[65]纳入 11 例接受胃旁路手术后出现倾倒综合征伴低血糖的患者,贯序给予 1 周阿卡波糖、维拉帕米、西格列汀,3 周利拉鲁肽和 1 次剂量生长抑素帕西瑞肽,结果显示,只有阿卡波糖能纠正低血糖,血糖稳定性明显提高。另一项比较 AGI 的头对头研究^[66]显示,在治疗倾倒综合征中,米格列醇疗效最佳。

推荐意见 5:AGI 类药物可用于预防 Pre-DM 患者进展为糖尿病,疗效确切可靠。(A,I)

推荐意见 6:在中国新诊断初治的 T2DM 患者,AGI 类药物单药治疗的疗效与二甲双胍相当,可作为首选药物之一。(A,I)

推荐意见 7:由于 AGI 有独特的作用机制,可联合胰岛素、二甲双胍、磺脲类胰岛素促泌剂、DPP-4i 等其他类别降糖药物,能更好地控制血糖,减少血糖波动及低血糖事件。(B,I)

推荐意见 8:AGI 类药物,特别是米格列醇,能有效治疗功能性低血糖症,可用于倾倒综合征、反应性低血糖等治疗。(B,I)

四、AGI 类药物使用过程中的注意事项

1. 不良反应及处理方法

AGI 类药物导致碳水化合物在低位肠道含量增加,细菌发酵碳水化合物作用扩大,肠道内产气增多,其常见不良反应为胃肠道反应(腹胀、排气、腹泻等)。从小剂量开始逐渐加量是减少不良反应的有效方法。

AGI 可诱发基础疾病患者(肝硬化、肺气肿、营养不良、服用糖皮质激素等)罕见的结肠囊样积气。症状为明显腹胀,结肠镜检查可见结肠上表面光滑的半透明息肉样隆起,CT 提示结肠壁内可见多发大小不等的类圆形囊性结构,其内可见气体密度影。停药后上述改变可完全消失^[67]。

阿卡波糖及伏格列波糖可引起转氨酶升高,需定期监测肝功能。饮酒、既往有肝脏疾病、合并使用其他可能造成肝损伤的药物是患者转氨酶升高的高危因素^[68-69]。米格列醇肝脏安全性较好,一般无需监测肝功能。

AGI 单独使用不会发生低血糖,治疗时若出现低血糖需使用葡萄糖或蜂蜜,蔗糖或淀粉类食物纠正低血糖的效果差。

2. 使用禁忌症

合并 DKA 等急性糖尿病并发症患者;药物成分过敏患者;合并可能由于肠道胀气导致病情加重的患者,如炎症性肠病、结肠溃疡、肠梗阻及严重腹部疝等;伴消化和吸收障碍的慢性肠道疾病患者;18 岁以下人群;妊娠或哺乳期患者,3 种 AGI 类药物均能少量进入乳汁,尚无妊娠期患者的安全性研究。

3. 药物相互作用

胆酸螯合剂考来烯胺、肠吸附剂炭粒和消化酶制剂淀粉酶及胰液素可降低 AGI 的作用,上述药物不宜联用 AGI 类药物。

由于 AGI 类药物吸收少,生物利用度低或即使吸收但代谢不通过细胞色素氧化酶,故药物之间的相互作用较少。3 种 AGI 对华法令、磺脲类降糖药、SGLT2i、二甲双胍的药物代谢动力学均无明显临床意义的影响^[70]。AGI 可影响碳水化合

物吸收和胃肠道蠕动速度,阿卡波糖可能影响地高辛生物利用度^[71]。

4. 肠道菌群对 AGI 疗效的影响

伏格列波糖在肠道中被肠道细菌代谢一部分,其降糖疗效受肠道菌群影响。加入抗生素抑制肠道菌群后,伏格列波糖在肠道中被细菌代谢的量减少,降糖作用增加^[72]。

肠道微生物群,如放线菌门、厚壁菌门及梭杆菌门的部分菌属产生阿卡波糖激酶,并磷酸化阿卡波糖,使阿卡波糖活性减弱。在粪便中检测阿卡波糖激酶表达可能对疗效预测和药量调整有指导意义^[73]。此外,阿卡波糖疗效与治疗前肠道微生物群组成密切相关。与以普雷沃氏菌为主的肠道微生物群的患者相比,类似杆菌丰度高的患者在阿卡波糖治疗后血浆胆汁酸变化更多,胰岛素、血糖等代谢参数改善更大^[16]。

5. AGI 药物剂型及服用时间对疗效的影响

目前我国上市的 AGI 类药物主要包括普通片剂和口崩片。其中米格列醇口崩片是首个获批、目前唯一的 AGI 口崩片新剂型,与米格列醇片有生物等效性。其优势是在口腔唾液中实现快速崩解,无需用水送服,更有利于吞咽困难的患者服用。在到达胃肠道前崩解成细小微粒,可降低药物对胃肠黏膜刺激,增大药物在胃肠道的分布吸收^[74]。餐前或进餐后 15 min 口服米格列醇均可有效改善餐后胰岛素及血糖波动^[75]。

推荐意见 9: AGI 主要不良反应是消化道症状,从小剂量开始,逐渐加量是减少不良反应的有效方法。(B, I)

推荐意见 10: 抗生素使用、合并用药均会影响 AGI 疗效,使用时需予以注意。(C, II)

编写组成员(按姓氏汉语拼音排序):

陈慧玲(中南大学湘雅医院内分泌科);陈莉丽(哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科);胡江(浙江省新华医院内分泌科);黄惠斌(福建医科大学附属第二医院内分泌科);李成江(浙江大学附属第一医院内分泌科);李春霖(解放军总医院第二医学中心内分泌科);李贵湘(三亚市人民医院内分泌科);李洪梅(应急总医院内分泌科);李强(深圳大学总医院内分泌科);李玉凤(北京市平谷区医院内分泌科);梁真(深圳市人民医院);刘静(甘肃省人民医院内分泌科);陆菊明(解放军总医院第一医学中心内分泌科);吕庆国(四川大学华西医院内分泌科);吕肖锋(河北燕达医院内

分泌科);田慧(解放军总医院第二医学中心内分泌科);田利民(甘肃省人民医院内分泌科);万沁(西南医科大学附属医院内分泌科);汪耀(北京医院内分泌科);吴佩文(福建医科大学附属第一医院内分泌科);邢小燕(中日友好医院内分泌科);徐焱成(武汉大学中南医院内分泌科);闫双通(解放军总医院第二医学中心内分泌科);杨菊红(天津医科大学朱宪彝纪念医院内分泌科);张星光(解放军总医院第七医学中心内分泌科);邹大进(上海交通大学医学院附属同仁医院内分泌代谢科)

执笔作者:陈莉丽(哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科)

参 考 文 献

- [1] 《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版). 中国糖尿病杂志, 2022, 30:2-51.
- [2] Alsema M, Ruijgrok C, Blaak EE, et al. Effects of alpha-glucosidase-inhibiting drugs on acute postprandial glucose and insulin responses: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*, 2021, 11:11.
- [3] 贾童林, 陈刚, 武俊伟, 等. 应用瞬感扫描式葡萄糖监测系统观察阿卡波糖对 2 型糖尿病患者血糖波动的影响. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27:532-538.
- [4] 张帆, 宋沧桑, 董洪强. 米格列醇与阿卡波糖降糖疗效及安全性对比的系统评价. *海峡药学*, 2019, 31:96-99.
- [5] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. Miglitol. [Updated 2020 Jan 21].
- [6] An Y, Li YH, Bian NN, et al. Different interactive effects of metformin and acarbose with dietary macronutrient intakes on patients with type 2 diabetes mellitus: novel findings from the march randomized trial in China. *Front Nutr*, 2022, 9:861750.
- [7] Dalsgaard NB, Gasbjerg LS, Hansen LS, et al. The role of GLP-1 in the postprandial effects of acarbose in type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184:383-394.
- [8] Enc F, Imeryuz N, Akin L, et al. Inhibition of gastric emptying by acarbose is correlated with GLP-1 response and accompanied by CCK release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281:752-763.
- [9] Moritoh Y, Takeuchi K, Hazama M. Chronic administration of voglibose, an alpha-glucosidase inhibitor, increases active glucagon-like peptide-1 levels by increasing its secretion and decreasing dipeptidyl peptidase-4 activity in ob/ob mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329: 669-676.
- [10] Lee A, Patrick P, Wishart J, et al. The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics. *Diabetes Obes Metab*, 2002, 4:329-335.

- [11] Narita T, Yokoyama H, Yamashita R, et al. Comparisons of the effects of 12-week administration of miglitol and voglibose on the responses of plasma incretins after a mixed meal in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14:283-287.
- [12] Zhang LS, Song PF, Zhang XW, et al. Alpha-glucosidase inhibitors alter gut microbiota and ameliorate collagen-induced arthritis. *Front Pharmacol*, 2020, 10:1684.
- [13] Zhang XY, Ren HH, Zhao CL, et al. Metagenomic analysis reveals crosstalk between gut microbiota and glucose-lowering drugs targeting the gastrointestinal tract in Chinese patients with type 2 diabetes: a 6 month, two-arm randomised trial. *Diabetologia*, 2022, 65: 1613-1626.
- [14] Gu YY, Wang XK, Li JH, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*, 2017, 8:1785.
- [15] Hedrington MS, Davis SN. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacol*, 2019, 20:2229-2235.
- [16] Rachmani R, Bar DY, Ronen Z, L, et al. The effect of acarbose on insulin resistance in obese hypertensive subjects with normal glucose tolerance: a randomized controlled study. *Diabetes Obes Metab*, 2004, 6:63-68.
- [17] Pan QR, Xu Y, Yang N, et al. Comparison of acarbose and metformin on albumin excretion in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95:e3247.
- [18] 郭行端, 刘衍宇, 成俊芬, 等. 阿卡波糖和非诺贝特对糖耐量低减伴高脂血症患者胰岛素敏感性和 β 细胞分泌功能的影响. *中华老年医学杂志*, 2012, 31:406-409.
- [19] Shimabukuro M, Higa M, Yamakawa K, et al. Miglitol, α -glucosidase inhibitor, reduces visceral fat accumulation and cardiovascular risk factors in subjects with the metabolic syndrome: a randomized comparable study. *Int J Cardiol*, 2013, 167:2108-2113.
- [20] Samad AH, Willing TS, Alberti KG, et al. Effects of BAY m 1099, new α -glucosidase inhibitor, on acute metabolic responses and metabolic control in NIDDM over 1 mo. *Diabetes Care*, 1988, 11:337-344.
- [21] Schnack C, Piager RJ, Winkler J, et al. Effects of 8-wk α -glucosidase inhibition on metabolic control, C-peptide secretion, hepatic glucose output, and peripheral insulin sensitivity in poorly controlled type II diabetic patients. *Diabetes Care*, 1989, 12:537-543.
- [22] Hamada Y, Goto M, Nishimura G, et al. The alpha-glucosidase inhibitor miglitol increases hepatic CYP7A1 activity in association with altered short-chain fatty acid production in the gut of obese diabetic mice. *Metabol Open*, 2020, 5:100024.
- [23] Nowrouzi SP, Tabrizi R, Rezaei S, et al. The effect of voglibose on metabolic profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*, 2020, 159:104988.
- [24] Schnell O, Weng J, Sheu WH, et al. Acarbose reduces body weight irrespective of glycemic control in patients with diabetes: results of a worldwide, non-interventional, observational study data pool. *J Diabetes Complications*, 2016, 30:628-637.
- [25] Mikada A, Narita T, Yokoyama H, et al. Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretin responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Japanese patients with type 2 diabetes. "the MASTER randomized, controlled trial". *Diabetes Res Clin Pr*, 2014 106: 538-547.
- [26] Sasaki T, Shimpuku M, Kitazumi T, et al. Miglitol prevents diet-induced obesity by stimulating brown adipose tissue and energy expenditure independent of preventing the digestion of carbohydrates. *Endocr J*, 2013, 60:1117-1129.
- [27] Sawada T, Shiotani H, Terashita D, et al. Comparison of effects of α -Glucosidase inhibitors and glinide drugs on endothelial dysfunction in diabetic patients with coronary artery disease. *Circ J*, 2013, 78: 248-255.
- [28] Aoki C, Suzuki K, Yanagi K, et al. Miglitol, an anti-diabetic drug, inhibits oxidative stress-induced apoptosis and mitochondrial ROS over-production in endothelial cells by enhancement of AMP-activated protein kinase. *J Pharmacol Sci*, 2012, 120: 121-128.
- [29] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*, 2003, 290: 486-494.
- [30] Holman RR, Coleman RL, Chan JC, 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. *Lancet Diabetes Endo*, 2017, 5: 877-886.
- [31] Shimabukuro M, Tanaka A, Sata M, et al. α -Glucosidase inhibitor miglitol attenuates glucose fluctuation, heart rate variability and sympathetic activity in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: a multicenter randomized controlled (MACS) study. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16: 86.
- [32] Andrulionyte L, Kuulasmaa T, Chiasson JL, et al. Single nucleotide polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha gene (PPAR α) influence the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. *Diabetes*, 2007, 56: 1181-1186.
- [33] Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, et al. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*, 2004, 35: 1073-1078.
- [34] Hariya N, Mochizuki K, Inoue S, et al. Switching α -glucosidase inhibitors to miglitol reduced glucose fluctuations and circulating cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetic Japanese patients. *Drugs R D*, 2014, 14: 177-1784.

- [35] Kishida Y, Okubo H, Ohno H, et al. Effect of miglitol on the suppression of nonalcoholic steatohepatitis development and improvement of the gut environment in a rodent model. *J Gastroenterol*, 2017, 52: 1180-1191.
- [36] Williams SJ, Goddard BE. α -glucosidase inhibitors as host-directed antiviral agents with potential for the treatment of COVID-19. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48: 1287-1295.
- [37] Kim HM, Hyun CG. Miglitol, an oral antidiabetic drug, downregulates melanogenesis in B16F10 melanoma cells through the PKA, MAPK, and GSK3 β / β -catenin signaling pathways. *Molecules*, 2022, 28: 115.
- [38] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP - NIDDM randomized trial. *Lancet*, 2002, 359: 2072-2077.
- [39] Gerstein HC, Coleman RL, Scott CA, et al. Impact of acarbose on incident diabetes and regression to normoglycemia in people with coronary heart disease and impaired glucose tolerance: insights from the ace trial. *Diabetes Care*, 2020, 43: 2242-2247.
- [40] 杨文英, 林丽香, 齐今吾, 等. 阿卡波糖和二甲双胍对 IGT 人群糖尿病预防的效果-多中心 3 年前瞻性观察. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17: 131-134.
- [41] 卢艳慧, 陆菊明, 王淑玉, 等. 糖尿病前期人群综合强化干预两年后的转归及影响因素. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25: 30-33.
- [42] Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al; Voglibose Ph-3 Study Group. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet*, 2009, 373: 1607-1614.
- [43] Yang WY, Liu J, Shan ZY, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endo*, 2014, 2: 46-55.
- [44] 吕肖锋, 于德民, 孙子林, 等. 米格列醇对 2 型糖尿病患者的安全性和有效性: 多中心、开放、随机、平行对照试验. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9: 423-427.
- [45] Pan C, Yang W, Barona JP, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetic Med*, 2008, 25: 435-441.
- [46] Wang JS, Lin SD, Lee WJ, et al. Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther*, 2011, 33: 1932-1942.
- [47] Du J, Liang L, Fang H, et al. Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: results of a phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study). *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19: 1513-1520.
- [48] Chiasson JL, Naditch L, Miglitol Canadian University Investigator Group. The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24: 989-994.
- [49] 侯丕秀. 不同糖苷酶抑制剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病血糖指标、不良反应及预后分析. *糖尿病新世界*, 2021, 24: 60-62, 71.
- [50] Hsieh SH, Shih KC, Chou CW, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of miglitol in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by diet and sulfonylureas. *Acta Diabetol*, 2011, 48: 71-77.
- [51] Johnston PS, Feig PU, Coniff RF, et al. Chronic treatment of African-American type 2 diabetic patients with alpha-glucosidase inhibition. *Diabetes Care*, 1998, 21: 416-422.
- [52] Bao YQ, Zhou J, Zhou M, et al. Glipizide controlled-release tablets, with or without acarbose, improve glycaemic variability in newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37: 564-568.
- [53] Horikawa Y, Enya M, Iizuka K, et al. Synergistic effect of α -glucosidase inhibitors and dipeptidyl peptidase 4 inhibitor treatment. *J Diabetes Investig*, 2011, 2: 200-203.
- [54] Yang HK, Lee SH, Shin J, et al. Acarbose add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with metformin and sitagliptin failure: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Metab J*, 2019, 43: 287-301.
- [55] Aoki K, Kamiyama H, Yoshimura K, et al. Miglitol administered before breakfast increased plasma active glucagon-like peptide-1 (GLP-1) levels after lunch in patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin. *Acta Diabetol*, 2012, 49: 225-230.
- [56] Min SH, Yoon JH, Hahn S, et al. Efficacy and safety of combination therapy with an α -glucosidase inhibitor and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *J Diabetes Invest*, 2017, 9: 893-902.
- [57] Imamura A, Kusunoki M, Ueda S, et al. Impact of voglibose on the pharmacokinetics of dapagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*, 2013, 4: 41-49.
- [58] Li CJ, Li J, Zhang QM, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 142.
- [59] Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 9: CD006992.
- [60] Yang G, Li CL, Gong YP, et al. A prospective, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of preprandial and prandial insulin in combination with acarbose in elderly, insulin-

- requiring patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15: 513-519
- [61] Ziaee A, Esmailzadehha N, Honardoost M. Comparison of adjunctive therapy with metformin and acarbose in patients with type 1 diabetes mellitus. *Pak J Med Sci*, 2017, 33:686-690.
- [62] Nagai E, Katsuno T, Miyagawa J, et al. Effects of miglitol in combination with intensive insulin therapy on blood glucose control with special reference to incretin responses in type 1 diabetes mellitus. *Endocr J*, 2011, 58: 869-877.
- [63] 马艳荣, 徐焱成, 葛家璞. 胰岛素治疗的 T2DM 患者加用阿卡波糖后血糖波动改善的疗效观察. *中华流行病学杂志*, 2012, 33: 854-856.
- [64] Taira M, Takasu N, Komiya I, et al. Voglibose administration before the evening meal improves nocturnal hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients with intensive insulin therapy. *Metabolism*, 2000, 49: 440-443.
- [65] Øhrstrøm CC, Worm D, Højager A, et al. Postprandial hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass and the effects of acarbose, sitagliptin, verapamil, liraglutide and pasireotide. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21:2142-2151.
- [66] Fujita Y, Tamada D, Kozawa J, et al. Successful treatment of reactive hypoglycemia secondary to late dumping syndrome using miglitol. *Int Med*, 2012, 51: 2581-2585.
- [67] Vogel, Y, Buchner, NJ, Szpakowski, M, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis of the ascending colon related to acarbose treatment: a case report. *J Med Case Rep*, 2009, 3:9216.
- [68] Gentile, S, Turco, S, Guarino, G, et al. Aminotransferase activity and acarbose treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1217-1218.
- [69] 黄欣欣, 李翔, 罗燕, 等. 伏格列波糖不良反应及处置措施研究进展. *中国药物应用与监测*, 2013, 10:295-297.
- [70] Dash RP, Babu RJ, Srinivas NR, et al. Reappraisal and perspectives of clinical drug-drug interaction potential of α -glucosidase inhibitors such as acarbose, voglibose and miglitol in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Xenobiotica*, 2017, 48: 89-108.
- [71] Nagai Y, Hayakawa T, Abe T, et al. Are there different effects of acarbose and voglibose on serum levels of digoxin in a diabetic patient with congestive heart failure. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1703.
- [72] Nepal MR, Kang MJ, Kim GH, et al. Role of intestinal microbiota in metabolism of voglibose in vitro and in vivo. *Diabetes Metab J*, 2020, 44:908-918.
- [73] Balaich J, Estrella M, Wu G, et al. The human microbiome encodes resistance to the antidiabetic drug acarbose. *Nature*, 2021, 600:110-115.
- [74] Zhao MX, Wu JL, Dong LC, et al. Bioequivalence study of miglitol orally disintegrating tablets in healthy Chinese volunteers under fasting condition based on pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2023.
- [75] Aoki K, Kato H, Terauchi Y. Divided-dose administration of miglitol just before and 15 minutes after the start of a meal smoothes postprandial plasma glucose excursions and serum insulin responses in healthy men. *Endocr J*, 2007, 54: 1009-1014.

(收稿日期: 2023-11-29)

(本文编辑: 董兵)