

## 基础胰岛素的临床应用及研究进展

肖璐琪, 肖建中\*

清华大学附属北京清华长庚医院 清华大学临床医学院 内分泌与代谢科, 北京 102218

**【摘要】**胰岛素是治疗糖尿病的重要手段之一,外周胰岛素尽可能模拟内源性胰岛素作用是胰岛素治疗不断的追求。与早期基础胰岛素相比,新一代基础胰岛素的生物变异度更低,作用时间更长,能有效减少低血糖的发生,改善糖尿病患者预后。本文回顾了基础胰岛素的研究进展,比较了不同基础胰岛素的结构及药物代谢动力学差异,旨在为糖尿病患者的基础胰岛素选择提供参考。

**【关键词】**基础胰岛素;糖尿病;治疗

**【中图分类号】**R977.15

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2021)05-0001-04

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.001

## Clinical application and research progress of basal insulin preparations

XIAO Lu-qi, XIAO Jian-zhong\*

Department of Endocrinology and Metabolism, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

**【Abstract】** Insulin is one of the most important treatment for diabetes mellitus. It is the continuous pursuit of insulin therapy that peripheral insulin can simulate endogenous insulin action as much as possible. Compared with early basal insulin preparations, new-generation basal insulin has lower biological variability and longer action time, which can effectively reduce the occurrence of hypoglycemia and improve the prognosis of diabetic patients. This paper reviewed the research progress of basal insulin and compared the structure and pharmacokinetics of different basal insulin, aiming to provide reference for the selection of basal insulin for diabetic patients.

**【Key words】** basal insulin; diabetes; treatment

目前,糖尿病的患病率逐年升高,而胰岛素是治疗糖尿病的重要手段,其临床应用改变了糖尿病患者,尤其是1型糖尿病患者的命运。1921年,加拿大Banting和Best从狗的胰腺中提取出了胰岛素,1923年胰岛素被应用到临床<sup>[1]</sup>。在此之后,胰岛素的剂型被不断改良,从早期的动物胰岛粗提取的胰岛素、结晶胰岛素、单组分胰岛素、重组人胰岛素到胰岛素类似物,胰岛素制剂越来越能拟合人体胰岛素的生理分泌。目前在临床应用中,根据作用时间及所模拟的正常胰岛素分泌状态,胰岛素制剂主要分为餐时胰岛素、基础胰岛素及预混胰岛素<sup>[2]</sup>。

人体的基础胰岛素分泌不依赖进食,主要生理作

用是通过抑制肝糖原分解及糖异生来减少葡萄糖的产生,维持周围组织器官对葡萄糖的利用,是人体在空腹状态下血糖维持稳定的低水平的胰岛素<sup>[1]</sup>。基础胰岛素制剂是提供餐前和空腹状态下的胰岛素药物,按作用时间可分为中效及(超)长效胰岛素制剂。本文重点探讨不同基础胰岛素的化学结构及药物代谢动力学,以为糖尿病患者的基础胰岛素选择提供参考。

### 1 精蛋白人胰岛素注射液和低精蛋白生物合成人胰岛素

1936年,Hagedorn等<sup>[3]</sup>发现鱼精蛋白可以延长

\*通信作者:肖建中, E-mail: xjza01150@btch.edu.cn

注射胰岛素的作用时间。鱼精蛋白是一种带正电荷的蛋白,与胰岛素六聚体结晶,从而形成沉淀,在注射胰岛素时,鱼精蛋白/胰岛素晶体缓慢溶解,延迟胰岛素六聚体的分解,从而延缓胰岛素单体的吸收入血<sup>[1]</sup>。此后,鱼精蛋白及其他药物沉淀开始被用于制作精蛋白人胰岛素注射液等在内的中长效胰岛素制剂。精蛋白人胰岛素注射液除了在胰岛素中加入鱼精蛋白外还加入了过量的锌以使制剂更加稳定,其起效时间为皮下注射后3~4 h,半衰期为3~4 h,达峰时间为8~10 h,作用可维持20 h<sup>[4]</sup>。

1946年,中效胰岛素低精蛋白生物合成人胰岛素被研制出来,其是由人胰岛素锌晶体与鱼精蛋白结合而制成,相比于精蛋白人胰岛素注射液性质更稳定,起效时间为2.5~3.0 h,半衰期为4 h,峰值时间为5~7 h,持续时间为13~16 h<sup>[3]</sup>,因此需要每日2次注射以覆盖基础胰岛素分泌。

## 2 甘精胰岛素 U100 和地特胰岛素

精蛋白人胰岛素注射液和低精蛋白生物合成人胰岛素均具有明显的吸收峰值,日间变异率大,无法完全模拟生理胰岛素分泌曲线,低血糖发生风险高,尤其是胰岛素绝对缺乏的1型糖尿病患者更容易出现低血糖。基因工程技术的进步,使得更加稳定、持久的长效胰岛素类似物的研发变成现实。

甘精胰岛素 U100 (Insulin Glargine 100 U/mL, Gla-100) 是首个长效胰岛素类似物,2000 年在美国上市,2004 年在中国上市,是目前使用最广泛的基础胰岛素。Gla-100 将人胰岛素 A 链 21 号位点的门冬氨酸替换成甘氨酸,在 B 链的 31 号位点和 32 号位点加上 2 个精氨酸残基,这使得 Gla-100 的可溶性 pH 为 4.0,注射体内后进入中性的 pH 环境,产生微沉淀,微沉淀中游离的甘精胰岛素六聚体在体内缓慢释放,从而达到长效降糖效果<sup>[5]</sup>。Gla-100 的起效时间为 1.5~2.0 h,无明显峰值,作用时间可达 24 h<sup>[5]</sup>。与精蛋白人胰岛素注射液和低精蛋白生物合成人胰岛素相比,Gla-100 更加符合生理胰岛素分泌曲线,低血糖事件更少<sup>[6]</sup>。

地特胰岛素是 2004 年在欧洲上市的长效胰岛素类似物,2010 年在中国上市。地特胰岛素将人胰岛素 B 链 30 号位点的苏氨酸去除,并在 B 链 29 号位点

的赖氨酸上添加了一个 14 碳脂肪酸侧链<sup>[7]</sup>。地特胰岛素以六聚体形式存在于 pH 中性溶液中,皮下注射进入体内后,脂肪酸侧链可以稳定六聚体并促进六聚体及二聚体的自结合,从而减慢六聚体的解离。此外,脂肪酸侧链还可以与白蛋白形成可逆性的结合<sup>[1,7]</sup>,结合率可达 99%,与白蛋白分离后的胰岛素才能与受体结合发挥作用,从而达到延长胰岛素作用时间的效果<sup>[8]</sup>。在临床中,如使用相同单位的地特胰岛素和甘精胰岛素,使用地特胰岛素患者的血液中测得的胰岛素水平要高于使用甘精胰岛素的,但这一高胰岛素水平并不会引起患者低血糖,这与地特胰岛素和白蛋白结合,脂酰化的胰岛素单体作用下降有关。1 个单位的地特胰岛素质量为 24 nmol,而甘精胰岛素为 6 nmol<sup>[9]</sup>。地特胰岛素的起效时间为 3~4 h,半衰期为 5~7 h,峰值在 3~14 h(峰值不明显),持续时间为 20~24 h<sup>[4,9]</sup>。相较于低精蛋白生物合成人胰岛素,地特胰岛素引起低血糖的概率明显减低<sup>[10]</sup>,且患者体质量增加的风险减小<sup>[11]</sup>。但与 Gla-100 相比,地特胰岛素的作用时间较短,因此,对于胰岛素绝对缺乏的 1 型糖尿病及部分 2 型糖尿病患者来说,可能需要每日注射 2 次以达到最佳治疗效果<sup>[1]</sup>。

## 3 甘精胰岛素 U300 和德谷胰岛素

近年来,作用时间更长、药物代谢动力学/药效应动力学(harmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)更加稳定的超长效胰岛素类似物陆续研发成功,目前已经在国内上市的有甘精胰岛素 U300 (Gla-300) 和德谷胰岛素 (Insulin Degludec, IDeg)。

德谷胰岛素于 2015 年在美国上市,2017 年在中国上市。德谷胰岛素是将人胰岛素 B 链 30 号位点的苏氨酸去除,并通过一个谷氨酸连接子,在 B 链 29 号位点的赖氨酸上连接一个 16 碳脂肪二酸侧链<sup>[12]</sup>。由于一个六聚体的脂肪二酸侧链和另一个六聚体的锌离子的相互作用,德谷胰岛素在苯酚和含锌制剂中形成高度稳定的双六聚体结构<sup>[11]</sup>。在皮下注射后,德谷胰岛素制剂中的苯酚快速弥散,双六聚体会自结合形成多六聚体复合物,随着锌离子缓慢弥散,胰岛素单体缓慢从多六聚体长链末端解离,使得六聚体解离和之后的单体吸收减慢,延长了胰岛素在体内的作用时间<sup>[13]</sup>。此外,德谷胰岛素单体可与白蛋白结合,这也

进一步延长了德谷胰岛素的作用时间<sup>[9,14]</sup>。德谷胰岛素的半衰期为25 h,没有明显峰值,作用时间可持续42 h<sup>[4]</sup>。

在钳夹试验中,使用同等剂量德谷胰岛素的葡萄糖输注率曲线下面积低于Gla-100,提示德谷胰岛素的日间变异指数更低,作用更平稳<sup>[15]</sup>。多项荟萃分析显示,在1型糖尿病和2型糖尿病的患者中,德谷胰岛素降低糖化血红蛋白水平与Gla-100相当,但使用德谷胰岛素的低血糖风险要低于Gla-100<sup>[16-17]</sup>。Gla-300于2015年在美国获批上市,2020年11月在中国上市,其活性成分与Gla-100相同,但每毫升含300 U胰岛素,是Gla-100的3倍,这使得Gla-300经皮下注射入体内后形成的皮下微沉淀更加紧密,吸收表面积更少,吸收速度更慢,从而使得Gla-300的生物活性更加稳定,作用时间较Gla-100更长<sup>[18]</sup>。Gla-300的半衰期为19 h,没有明显峰值,作用时间可持续36 h<sup>[4]</sup>。

在多项针对1型糖尿病患者的随机双盲试验中,Gla-300相比Gla-100 PK/PD参数更稳定,作用时间更长<sup>[18-20]</sup>。EDITION研究评估了Gla-300的安全性及有效性,研究纳入了1型糖尿病及2型糖尿病患者进行6个月的胰岛素治疗,结果显示,Gla-300在一天中任意时间段的低血糖风险比Gla-100低,体质量增加风险也小于Gla-100<sup>[21-25]</sup>。继续治疗6个月后,Gla-300能更好地降低糖化血红蛋白水平、减少低血糖风险<sup>[26]</sup>。日本的一项回顾性研究显示,20例1型糖尿病患者和62例2型糖尿病患者治疗方案从Gla-100调整为Gla-300后的3个月间,2型糖尿病患者的糖化血红蛋白水平显著下降,1型糖尿病患者的糖化血红蛋白水平也有下降,但没有明显的统计学意义,两组中的低血糖风险均没有增加<sup>[27]</sup>。真实世界的研究同样印证了上述结论。DELIVER回顾性研究显示,在队列匹配糖化血红蛋白后(每组 $n=1819$ ;  $-0.51\%$ , Gla-300;  $-0.51\%$ , 其他基础胰岛素;  $P=0.928$ ),相比于使用其他基础胰岛素的患者,使用Gla-300的患者因低血糖需要住院、就诊门急诊的风险较低,与此同时,考虑到低血糖相关的医疗资源利用,使用Gla-300的患者每人每年可节省1439美元<sup>[28]</sup>。

BRIGHT研究是全球首个Gla-300和德谷胰岛素的头对头比较研究,该研究是一项多中心、开放标签、1:1随机、活性对照、双臂、平行、非劣效研究,研

究纳入非胰岛素治疗的血糖控制不佳的成年2型糖尿病患者,分别使用Gla-300( $n=466$ )和IDeg-100( $n=463$ )进行了24周降糖治疗,自我监测空腹血糖目标滴定为80~100 mg/dL(4.4~5.6 mmol/L)。结果显示,Gla-300与IDeg-100均具有良好的降糖效果和低风险的低血糖事件发生。在药物治疗24周后,使用Gla-300与IDeg-100降低糖化血红蛋白水平和发生低血糖风险相当,但在药物滴定阶段(0~12周)时,使用Gla-300的低血糖发生风险更低<sup>[29]</sup>。BRIGHT亚组分析显示,在老年人和肾小球滤过率 $<60$  mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)的肾功能不全的患者中,Gla-300降糖效果更佳,且不增加低血糖风险<sup>[30-31]</sup>。

Icodec胰岛素是首个在研的胰岛素周制剂,其半衰期约为196 h。在一项为期26周的随机、双盲、双模拟、治疗达标的研究中,对比了Icodec胰岛素和Gla-100在使用二甲双胍和/或二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂治疗、既往未应用胰岛素治疗的2型糖尿病患者中的疗效和安全性,结果显示,二者的降糖效果相当,低血糖风险均较低<sup>[32]</sup>。

基础胰岛素在糖尿病治疗中有着举足轻重的地位,随着科学技术的发展,基础胰岛素越来越接近人体生理分泌的基础胰岛素模式。作为超长效的基础胰岛素,德谷胰岛素和Gla-300对于减少糖尿病患者低血糖的发生、改善预后有着重要意义。而胰岛素周制剂减少了注射次数,有利于提高患者依从性,未来可能在临床广泛应用。

## 【参考文献】

- [1] Hirsch I B, Juneja R, Beals J M, et al. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(5): 733-755.
- [2] 中华医学会内分泌学分会.成人2型糖尿病胰岛素临床应用的中国专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(1): 1-7.
- [3] Hagedorn H C, Jensen B N, Krarup N B, et al. Landmark article Jan 18, 1936: protamine insulin. By H.C. Hagedorn, B. N. Jensen, N.B. Krarup, and I. Wodstrup[J]. *JAMA*, 1984, 251(3): 389-392.
- [4] 冉兴无,母义明,朱大龙,等.成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(10): 721-728.
- [5] Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro[J]. *Diabetes*, 2000, 49(12): 2142-2148.
- [6] Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, et al. (Ultra-)long-act-



- ing insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11:CD005613.
- [7] Havelund S, Plum A, Ribell U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin[J]. *Pharm Res*, 2004, 21(8): 1498-1504.
- [8] Raslova K, Bogoev M, Raz I, et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 66(2): 193-201.
- [9] Gallegos Aragon K, Elmaoued A A, Pham N T, et al. Long-acting basal insulins: a review of the more recently approved agents[J]. *Cardiol Rev*, 2019, 27(5): 260-266.
- [10] Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81(2): 184-189.
- [11] Bartley P C, Bogoev M, Larsen J, et al. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial [J]. *Diabet Med*, 2008, 25(4): 442-449.
- [12] Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(1): 3-12.
- [13] Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin [J]. *Pharm Res*, 2012, 29(8): 2104-2114.
- [14] Gough S C, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4): 301-309.
- [15] Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(9): 859-864.
- [16] Vora J, Christensen T, Rana A, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials [J]. *Diabetes Ther*, 2014, 5(2): 435-446.
- [17] Zhou W, Tao J, Zhou X, et al. Insulin degludec, a novel ultra-long-acting basal insulin versus insulin glargine for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(3): 835-852.
- [18] Anderson J E. An evolutionary perspective on basal insulin in diabetes treatment: innovations in insulin: insulin glargine U-300 [J]. *J Fam Pract*, 2016, 65(10 Suppl): S23-S28.
- [19] Shiramoto M, Eto T, Irie S, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(3): 254-260.
- [20] Becker R H, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 U/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 U/mL [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(4): 637-643.
- [21] Riddle M C, Bolli G B, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2755-2762.
- [22] Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(12): 3235-3243.
- [23] Home P D, Bergenstal R M, Bolli G B, et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(12): 2217-2225.
- [24] Bolli G B, Riddle M C, Bergenstal R M, et al. New insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4): 386-394.
- [25] Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(4): 366-374.
- [26] Vargas-Uricoechea H. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL versus 100 U/mL in diabetes mellitus: a comprehensive review of the literature [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018(2): 2052101.
- [27] Nakanishi S, Iwamoto M, Kamei S, et al. Efficacy and safety of switching from insulin glargine 100 U/mL to the same dose of glargine 300 U/mL in Japanese type 1 and 2 diabetes patients: a retrospective analysis [J]. *Intern Med*, 2018, 57(10): 1381-1389.
- [28] Zhou F L, Ye F, Berhanu P, et al. Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 U/mL vs. other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(5): 1293-1297.
- [29] Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 U/mL versus insulin degludec 100 U/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(10): 2147-2154.
- [30] Haluzik M, Cheng A, Muller-Wieland D, et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: a subanalysis from the BRIGHT trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(8): 1369-1377.
- [31] Charbonnel B, Aroda V R, Westerbacka J, et al. Differences in HbA1c reduction between insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) and insulin degludec 100 U/mL in adults  $\geq 70$  years of age with T2DM in the bright trial [J]. *Diabetes*, 2019, 68: 131.
- [32] Rosenstock J, Bajaj H S, Janez A, et al. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(22): 2107-2116.