

三种长效基础胰岛素类似物的研究进展

张星艳^{1,2,3}, 李亚卓³, 曾勇³, 李俊^{1,2*}, 伊秀林^{3*}

1. 安徽医科大学药学院 抗炎免疫药物教育部重点实验室, 安徽 合肥 230032
2. 重大自身免疫性疾病安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230032
3. 天津药物研究院新药评价有限公司 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 糖尿病是一种威胁全世界的慢性病, 其发病率高, 影响人们的生活和工作。随着 DNA 重组技术的发展, 长效基础型胰岛素类似物为糖尿病患者带来了希望, 其中甘精胰岛素 (IGla)、地特胰岛素 (IDet) 以及德谷胰岛素 (IDeg) 是临床上常用的 3 种基础型胰岛素, 通过改变结构获得了缓慢的吸收和分布, 以及相对较长的作用时间, 更符合人体分泌胰岛素的生理模式。对这 3 种胰岛素制剂在分子结构以及长效作用机制、安全性评价和药效作用方面的研究进展进行总结。

关键词: 糖尿病; 长效基础胰岛素; 甘精胰岛素; 地特胰岛素; 德谷胰岛素

中图分类号: R915 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2017) 11-1671-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.029

Research progress of three long - acting basic insulin analogues

ZHANG Xing-yan^{1,2,3}, LI Ya-zhuo³, ZENG Yong³, LI Jun^{1,2}, YI Xiu-lin³

1. The Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immune Medicines, Ministry of Education, Anhui Medical University, Hefei 230032, China
2. Anhui Province Key Laboratory of Major Autoimmune Diseases, Hefei 230032, China
3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co. Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Diabetes is a kind of worldwide chronic disease with high incidence, which threatens people's lives and work. With the development of DNA recombination technology, long-acting basal insulin analogues bring gospel and hope for patients with diabetes. Insulin glargine (IGla), detemir (IDet) and degludec (IDeg), as three basic types of insulin, commonly used in clinical practice that slowly absorbed and distributed by changing the structure, and relatively long acting time, more fit the physiological model of insulin secretion. Therefore, the existing studies of molecular structure, long-acting mechanism, safety evaluation and pharmacodynamic effects of three kinds of insulin preparations are briefly summarized.

Key words: diabetes; long - acting basic insulin; insulin glargine; insulin detemir; insulin degludec

糖尿病的类型主要有 3 种: 1 型糖尿病 (T1DM), 2 型糖尿病 (T2DM) 和妊娠型糖尿病 (GDM)。T1DM 是由于自身免疫引起胰腺 β 细胞的破坏, 导致生理性胰岛素不分泌, 这类患者需要补充外源性的胰岛素和管理自身的血糖来控制血糖水平; T2DM 则是由于胰岛素分泌受损或抗胰岛素作用激发的病理疾病, 占全部类型糖尿病的 90% 以上, 对于长期患有 T2DM 的病人也需要外界注射胰

岛素避免高血糖症的发生^[1-2]。GDM 是指孕妇的血糖水平过高, 由于雌、孕激素的作用, 胰腺发生结构和功能上的改变, 导致周围组织对胰岛素的敏感性降低, 产生胰岛素抵抗, 但在孕期结束后, 血糖一般会逐渐恢复正常^[3]。长期的高血糖会给糖尿病患者某些重要器官带来重负, 甚至最终导致器官衰竭而死亡。根据世界卫生组织 (WHO) 的数据, 2030 年糖尿病将会成为第 7 大致死原因^[2, 4]。

收稿日期: 2017-06-20

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFE0121400), 国家自然科学基金 (81473268)

作者简介: 张星艳, 女, 硕士研究生, 主要研究方向为药学。Tel: 18356519964 E-mail: xingyanz@yeah.net

*通信作者 李俊, 男, 教授, 博士生导师。E-mail: lj@ahmu.edu.cn

伊秀林, 男, 研究员, 博士。E-mail: yixl@tjpr.com

自从 1921 年加拿大科学家 Banting 和 Best 从狗的胰腺里提取出来胰岛素, 胰岛素就逐渐成治疗糖尿病不可或缺的药物^[5]。在近百年的发展进程中, 开发出许多不同种类的胰岛素注射制剂, 目的就是契合人类在正常生理状态下的胰岛素分泌过程。但还是有一系列的问题存在, 如胰岛素制剂不纯所带来的胰岛素过敏症, 夜间低血糖、血糖波动范围大以及每天的多次注射给患者带来的诸多不便等^[6-8]。有研究表明, 运用餐时胰岛素和预混胰岛素的低血糖发生风险会明显高于基础胰岛素, 因此基础胰岛素对于治疗糖尿病的作用具有显著的改进^[9-10]。

1936 年, 长效胰岛素精蛋白锌胰岛素成功研发, 由于是混悬制剂, 患者注射后缓慢吸收, 因此能更长效发挥作用^[11-12]。直到 1946 年, 中性鱼精蛋白锌胰岛素 (NPH) 的问世, 精蛋白锌胰岛素才逐渐从市场上消失。随着 DNA 重组技术的进步, 出现了许多的长效胰岛素类似物, 其中甘精胰岛素 (insulin glargine, IGla) 和地特胰岛素 (insulin detemir, IDet) 是现在应用最为广泛的基础型长效胰岛素制剂^[10, 13], 德谷胰岛素 (insulin degludec, IDeg) 在近几年中的应用也越来越广泛。本文对现有的 IGla、IDet 和 IDeg 3 种长效基础胰岛素的分子结构、长效作用机制、安全性评价和药效作用的研究进行简要汇总, 以期临床上更加合理地使用, 并为同类新药研发提供依据。

1 甘精胰岛素

甘精胰岛素 (IGla) 是赛诺菲-安万特公司生产的一款胰岛素类似物, 2000 年被美国正式批准上市, 是使用时间较长的一种长效胰岛素类似物。

1.1 分子结构及长效作用机制

将人胰岛素 A 链第 21 位的门冬氨酸 (Asp) 用甘氨酸 (Gly) 替代, 在 B 链的羧基末端增添了 2 个精氨酸 (Arg) 制成 IGla^[14-15]。IGla 的 pH 值 (6.8) 接近于人体的自身 pH, 且易溶于酸性溶液^[6, 15-16]。A 链中 Gly 使结合的六聚体更加稳定, 由于注射后溶解度降低, 产生沉淀缓慢释放入血, 发挥长效降糖作用; B 链加入 Arg 能进一步延长作用时间, 类似于基础胰岛素的无峰谷分泌机制^[15, 17]。

1.2 安全性评价

许多研究表明 IGla 可以用于治疗 T1DM 和 T2DM 患者以及 6 岁以上 18 岁以下的 T1DM 儿童患者^[18-19]。Fiesselmann 等^[20]在研究中指出, IGla 相比于 NPH 在减轻患者体质量, 空腹血糖 (FBG)

和糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平有明显的优势, 并且低血糖发生率比接受 NPH 治疗的患者低。另外, Liu 等^[21]在对 T1DM 儿童患者使用 IGla 的安全性和治疗效果研究中发现, IGla 组 HbA1c 变化平均值为 (-2.69 ± 18.32) mmol/mol, 而 NPH 组平均变化值为 (-5.55 ± 20.32) mmol/mol, 达到 HbA1c < 58.5 mmol/mol 的患者百分比无明显差异, 严重低血糖发生率均小于 2%, 说明 IGla 可以帮助 T1DM 的中国儿童患者安全降低 HbA1c 水平。Callesen 等^[22]在使用 IGla 治疗 T1DM 孕妇时, 得出的结论为在怀孕期间使用 IGla 治疗糖尿病是安全可靠的。

1.3 药效学作用

IGla 和 NPH 的吸收对比研究表明, NPH 能更快速进行血糖水平的响应和更快速的减少, 而 IGla 在 24 h 内缓慢吸收和响应减少, NPH 吸收峰在 4 h 左右出现^[23], IGla 在 24 h 内血药浓度基本不变, 无明显的峰值出现, 降血糖的作用持续且平稳^[23-25]。

在国内, IGla 的研发和审批进行得如火如荼, 但大多都是改变生产工艺等, 在结构上并无创新, 因此, 研究人员可以在结构上改进 IGla, 进行创新性的研究。

2 地特胰岛素

地特胰岛素 (IDet) 由诺和诺德公司研发, 于 2004 年被批准在欧洲上市。IDet 由于自身形成六聚体以及与白蛋白可以进行可逆结合的特有功能, 因此与 IGla 存在不一样的作用机制。

2.1 分子结构及长效作用机制

IDet 是在人胰岛素的结构基础上进行研发的, 首先去除 B30 位的苏氨酸 (Thr); 其次, 在 B29 位的赖氨酸 (Lys) 上添加 1 个肉豆蔻酸侧链^[15, 26-27]。从一个方面来说, 当其进入皮下组织后, 增加的肉豆蔻酸侧链提高了六聚体形成的速度, 减缓在体内被吸收和被扩展的速度; 从另一个方面来说, IDet 与外周血循环里的白蛋白进行高度的可逆性结合, 结合率达到 98% 以上^[15, 26-28], 为长效胰岛素类似物之一。

2.2 安全性评价

IDet 在临床上每日 1 次或每日 2 次皮下注射到 T1DM 或 T2DM 患者体内^[29]。Bhargava 等^[30]开展一项为期 26 周的 IDet IV 期临床试验, 随机选择 2 812 名患者, 分为 ≥ 65 岁和 < 65 岁两组, 在第 26 周, 两组平均 HbA1c 和 FPG 皆降低; 在 ≥ 65 岁组, 白天低血糖发生率显著下降, 在 65 岁以下组中,

所有低血糖事件的发生率降幅均显著, 两组之间体质量也无增加现象, 说明 ≥ 65 岁的T2DM患者和 < 65 岁的糖尿病患者使用IDet具有类似的功效和安全性。

Bartley等^[31]在一项为期24周的随机、开放性的临床实验中分别对T1DM患者使用IDet联用门冬胰岛素和NPH联用门冬胰岛素, 实验结束后HbA1c水平分别为7.36%和7.58%, FPG值低于NPH(IDet组为8.35 mmol/L, NPH组为9.43 mmol/L); IDet使用者中有22%达到HbA1c $\leq 7.0\%$ 的水平, NPH组中只有13%达到这个水平; 夜间低血糖风险相比于IDet的46%, NPH组为69%, 患者体质量增加分别为1.7 kg(IDet)和2.7 kg(NPH), 以上差异都具有统计学意义, 表明IDet相较于NPH有更好的疗效, 且还具有较少发生夜间低血糖危险和体质量增加的优势。

Mathiesen等^[32]在对T1DM孕妇使用IDet和NPH(都联用门冬胰岛素)控制血糖时, 第36周孕妇的HbA1c水平分别是6.27%和6.33%, IDet组的FPG值在第24周怀孕期明显低于NPH组, 分别是96.8、113.8 mg/dL ($P=0.012$), 在第36周则分别是85.7、97.4 mg/dL ($P=0.017$), 两药比较差异具有统计学意义; 孕期低血糖发生率在两组并无区别, 表明IDet在治疗T1DM孕妇方面并不劣于NPH。

2.3 药效学作用

IDet具有高于60%的绝对生物利用度, 在临床相关剂量范围内, IDet治疗T1DM的平均持续时间约为24 h, 而治疗T2DM的平均持续时间大于24 h^[27]。皮下注射IDet后, 在6~8 h能达到吸收峰值, 血清中胰岛素的浓度-时间曲线超过24 h具有相对稳定的状态^[27, 33]。

对糖尿病患者进行以IDet注射液为基础的用药方案, 既能降低患者的血糖水平, 又能提高患者的用药安全性, 取得较好的疗效。但也需要注意低血糖事件的发生, 尤其是夜间低血糖。虽然在2014年IDet的专利到期, 但是国内对于IDet的研发相对较少, 研究人员可以从结构改变以及变更生产工艺两个方面入手, 为国内糖尿病患者带来更多的治疗选择。

3 德谷胰岛素

德谷胰岛素(IDeg)是诺和诺德公司最近研发的一个超长效胰岛素类似物, 2015年被美国批准上

市。该药的结构和作用机制研究已经十分清楚, 安全性问题以及药效作用也得到越来越多的研究。

3.1 分子结构及超长效作用机制

IDeg在基本保留了人胰岛素氨基酸序列的基础上, 先将B30位的苏氨酸(Thr)去掉, 在B29位Lys上通过1个L- γ -谷氨酸连接子将1个16碳脂肪二酸连接^[15, 26, 34-35]。由于制剂中还包含锌离子、苯酚和间甲酚等物质, IDeg具有稳定的可溶性和双六聚体的结构存在制剂中^[15, 34]; 当注射到皮下组织后, 随着苯酚的快速扩散, IDeg在注射部位组成多个六聚体结构, 形成了一个储存库; 而锌离子随后缓慢散开, 使得胰岛素单体可以持续地分离入血, 与白蛋白结合^[15, 26, 34-35]。而在靶器官中, 由于胰岛素单体与胰岛素受体的亲和力高于与白蛋白的亲和力, 激活胰岛素受体, 达到IDeg超长效的降糖作用^[35]。

3.2 安全性评价

Gough等^[36]在一项T2DM延长了26周DUAL I试验中, 将患者随机分为IDeg治疗组、利拉鲁肽(Lira)治疗组和IDeg联用利拉鲁肽(IDeg+Lira)治疗组。共有78.8%的患者(1 311/1 663)参与了延长期试验, 其中IDeg+Lira组在52周时的平均HbA1c浓度从基线降低了1.84% (20.2 mmol/mol), IDeg治疗组降低了1.40% (15.3 mmol/mol), Lira治疗组降低了1.21% (13.2 mmol/mol); 在IDeg+Lira患者中, 78%患者的HbA1c达到小于7%水平, 而IDeg治疗组、Lira治疗组分别为63%和57%; 试验结束时IDeg+Lira组的FPG为5.7 mmol/L, IDeg治疗组的是6.0 mmol/L, 但Lira治疗组的较高(7.3 mmol/L); 相较单独使用IDeg, IDeg+Lira组的体质量显著降低($P<0.000 1$), 低血糖症发生率低于37%。表明IDeg+Lira较单用IDeg有更好的疗效。

Rodbard等^[37]在26周DUAL IV的双眼试验中, T2DM患者(都服用磺酰脲或二甲双胍, HbA1c范围为53~75 mmol/mol)随机分配到IDeg+Lira($n=289$)或安慰剂($n=146$)组, IDeg+Lira组的平均HbA1c从63 mmol/mol降至46 mmol/mol, 安慰剂组的平均HbA1c降至57 mmol/mol; IDeg+Lira组有79.2%患者的HbA1c降至53 mmol/mol, 而安慰剂组只有28.8%的患者; 平均体质量改变分别为0.5 kg和-1.0 kg, 确诊的低血糖事件在IDeg+Lira组和安慰剂组分别为41.7%和17.1%, 发生率分别

为 3.5% 和 1.4%，严重不良事件的发生率分别是 20.3% 和 8.0%，说明 IDeg 联用 Lira 可用于不受磺酰脲或二甲双胍控制的人群，但是需要提高安全性。

3.3 药效学作用

Heise 等^[38]在对 195 名横跨 5 项 I 期随机、单中心、双盲研究的受试者中分析 IDeg 达到稳态的时间：在 T1DM 受试者中进行的研究有 3 项，其中 1 项是对老年受试者的研究；而在 T2DM 受试者中进行的研究有 2 项，1 项是对非洲裔美国人与西班牙裔或拉丁美洲亚组人群的研究。研究发现所有组别的血清 IDeg 浓度都在 2~3 d 达到稳定状态，无论是在 T1DM ($P=0.51$) 还是 T2DM ($P=0.75$) 患者中，多种剂量试验中达到稳态的时间都不依赖于剂量的多少。因此得出结论：在所有的受试者中，每日 1 次皮下注射 IDeg，2~3 d 后血清 IDeg 的浓度就可以达到稳态；在稳态下，血清 IDeg 的浓度随着时间的推移不发生改变。IDeg 注射到体内后，体内胰岛素水平迅速升高，在 10~12 h 达到血药浓度峰值，平均半衰期为 25 h，说明 IDeg 在体内具有很缓慢的降解，作用时长约为 IGla 的 2 倍之久^[34]；注射 3 d 后基本能处于稳定状态，稳态下的作用时间约为 42~45 h^[39]。

IDeg 作为一种新型的超长效胰岛素制剂，在降低患者血糖的同时能更长时间地保持患者血糖稳定，减少患者的注射痛苦，增加用药顺应性。在国内，对于 IDeg 的研究相对于 IGla 来说为少，研究人员可以将关注点聚焦在这个超长效胰岛素类似物 IDeg 上。

4 讨论

通过对现有市场上的 3 种长效胰岛素制剂的归纳与分析，可以看出与普通胰岛素比较，长效胰岛素制剂在血糖控制以及安全性方面会更好。现有的 IGla 注射剂分为 IGLar-100 和 IGLar-300 两种剂量单位，IGlar-300 包含 300 U/mL 而不是 100 U/mL，且二者的 PK/PD 过程也明显不同。Becker 等^[40]进行 IGLar-300 和 IGLar-100 随机、双盲、交叉、多剂量稳态研究，发现与 IGLar-100 相比，IGlar-300 在 24 h 内更稳定，分布更均匀，持续时间更长，IGlar-300 能提供更均匀的稳态 PK/PD 过程，作用时间更长，控制血糖超过 24 h。由于 IGLar-300 是 IGLar-100 浓度的 3 倍，因此当注射到皮下时，IGlar-300 能形成具有较小表面积的较小储存库；在胰岛素浓度稳定

状态下，相对于 IGLar-100，IGlar-300 有较小的峰值变动和更长的消除半衰期以及超过 24 h 的连续性均匀分布等优点^[39]。

Tong 等^[41]通过 1 个 IDet 和 IGla 的比较试验，得出 IDet 与 IGla 具有类似的功效。但也有研究发现需要更高的 IDet 剂量来进行血糖控制，在使用 IGla 对 IDet 进行单位换算时，相同的剂量也许不能满足患者控制血糖的需求^[42-43]。也就是说在两者在相同剂量情况下，IGla 能更有效和更稳定地控制血糖^[44]。基于连续血糖监测技术的试验表明，每日 1 次的 IDeg 比 1 天两次的 IDet 血糖波动更小，IDeg 在白天和夜间（特别是早餐前后）更能稳定血糖水平，胰岛素使用剂量也较 IDet 低^[45]。比较 IDeg 和 IGla 在治疗 T1DM 患者的效果上，能看出两者的降血糖作用相同^[46-47]，但 IDeg 在减少夜间低血糖的发生上效果更显著^[46]；但是当 IDeg 联用 Lira 治疗 T2DM 患者时，相比单独用 IGla，联用制剂能更好地降低 HbA1c 水平，说明患者在使用 IDeg 时，可以考虑同时使用 Lira 来控制病情^[48]。

基础性长效胰岛素类似物在治疗糖尿病方面具有不可取代的优势，能减少患者皮下注射的次数以及降低低血糖事件的发生，减少血糖值的波动范围，令血糖值趋于稳定，对患者控制血糖具有极大的意义。但 IDet 的使用剂量相比 IGla 多，有效时间也不如 IGla 长，这是 IDet 的劣势；而 IDeg 的用量低，稳态时间更长，低血糖发生也更少，具有 IGla 和 IDet 都不具有的优点，但由于 IDeg 是个较新的制剂，在安全性上还存在很多问题，需要进行更多的研究。

IGla、IDet 和 IDeg 都具有各自的优缺点，因此，患者需要结合自身的病情、经济状况、胰岛素类型和来源途径等因素，选择最适合的基础胰岛素进行治疗。这 3 种效果略有差异的基础胰岛素制剂能达到不同糖尿病患者的个体化治疗需求。一般来说，建议 T1DM 患者尽可能使用胰岛素进行强化治疗，T2DM 患者尽早进行胰岛素治疗，控制血糖，减缓并发症的发生和加剧，得到良好的治疗效果。当然，随着科学技术日新月异的发展，对于糖尿病的治疗相信会有更加有效的方法。

参考文献

- [1] Moser E G, Morris A A, Garg S K. Emerging diabetes therapies and technologies [J]. Diabet Res Clin Prac, 2012, 97(1): 16-26.

- [2] Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, et al. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors [J]. World J Diabet, 2016, 7(1): 1-7.
- [3] 高会芳, 王淑菊, 王根民, 等. 妊娠糖尿病的研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(10): 195-196.
- [4] Mathers C D, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. Plos Med, 2006, 3(11): 442-442.
- [5] 王战强. 胰岛素及其合成技术应用与发展 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(13): 11-12.
- [6] Tibaldi J M. Evolution of insulin development: focus on key parameters [J]. Adv Therapy, 2012, 29(7): 590-619.
- [7] 李杏翠, 陈晶, 陈景维, 等. 胰岛素的不良反应及应对措施 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(18): 1518-1520.
- [8] 付志威. 胰岛素治疗糖尿病不良反应的临床分析 [J]. 糖尿病新世界, 2015(5): 54-54.
- [9] 陈开杰, 俞惠翻, 房光萃, 等. 甘精胰岛素对比预混胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(3): 354-357.
- [10] 徐定波. 2 型糖尿病起始基础胰岛素治疗有效性及安全性研究 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(5): 37-39.
- [11] Lawrence R D. Zinc-Protamine-Insulin in diabetes: treatment by one daily injection [J]. Brit Med J, 1939, 1(4090): 1077-1080.
- [12] Himsworth H P. Protamine Insulin and Zinc Protamine Insulin in the treatment of diabetes mellitus [J]. Brit Med J, 1937, 1(3975): 541-546.
- [13] Association A D. Standards of medical care in diabetes—2014 [J]. Diabetes Care, 2012, 35(1): 11-63.
- [14] Segal A R, Vootla T, Beaser R S. Insulin: making sense of current options [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2016, 45(4): 845-874.
- [15] 赵腾, 肖拥军, 曹春来, 等. 3 种新型长效胰岛素类似物 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(8): 21-23.
- [16] Hwang H G, Kim K J, Lee S H, et al. Recombinant Glargine Insulin production process using *Escherichia coli* [J]. J Microbiol Biotechnol, 2016, 26(10): 1781-1789.
- [17] Rosenstock J, Davies M, Home P D, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2008, 51(3): 408-416.
- [18] Wang F, Carabino J M, Vergara C M. Insulin glargine: A systematic review of a long-acting insulin analogue [J]. Clinic Therap, 2003, 25(6): 1541-1547.
- [19] 田利华, 吕建媛, 吴慧敏, 等. 甘精胰岛素对初发 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白的影响 [J]. 山西医药杂志, 2013(19): 1134-1135.
- [20] Fiesselmann A, Wiesner T, Fleischmann H, et al. Real-world therapeutic benefits of patients on insulin glargine versus NPH insulin [J]. Acta Diabetologica, 2016, 53(5): 1-10.
- [21] Liu M, Zhou Z, Yan J, et al. A randomised, open-label study of insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin in Chinese paediatric patients with type 1 diabetes mellitus [J]. BMC Endocrine Disorders, 2016, 16(1): 67.
- [22] Callesen N F, Damm J, Mathiesen J M, et al. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcome [J]. J Maternal Fetal Neo Med, 2013, 26(6): 588-592.
- [23] [Luzio S D, Beck P, Owens D R. Comparison of the subcutaneous absorption of insulin Glargine (Lantus[®]) and NPH insulin in patients with type 2 diabetes [J]. Horm Metab Res, 2003, 35(7): 434-438.
- [24] Linnebjerg H, Lam E C, Seger M E, et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2963016 insulin Glargine and EU- and US-approved versions of lantus insulin Glargine in healthy subjects: three randomized euglycemic clamp studies [J]. Diabetes Care, 2015, 38(12): 2226-2233.
- [25] Linnebjerg H, Lam E C Q, Zhang X, et al. Duration of action of two insulin Glargine products, LY2963016 insulin Glargine and Lantus[®]; insulin Glargine, in subjects with type 1 diabetes mellitus [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(1):33-39.
- [26] 蒋振东, 肖拥军, 曹春来, 等. 2 种长效胰岛素类似物的研究进展 [J]. 中国现代药物应用, 2014(7): 239-241.
- [27] Keating G M. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus [J]. Drugs, 2012, 72(17): 2255-2287.
- [28] Whittingham J L, Havelund S, Jonassen I. Crystal structure of a prolonged-acting insulin with albumin-binding properties [J]. Biochemistry, 1997, 36(10): 2826-2831.
- [29] Nelson S E. Detemir as once-daily basal insulin in type 2 diabetes [J]. Clin Pharmacol Adv Appl, 2011, 3(1): 27-37.
- [30] Bhargava A, Chan V, Kimball E S, et al. Effects of age on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with insulin Detemir: a post-hoc analysis of the predictive 303 study [J]. Drugs Ag, 2016, 33(2): 135-141.
- [31] 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]. *Diab Med J Brit Diab Assoc*, 2008, 25(4): 442-449.
- [32] Mathiesen E R, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 2012-2017.
- [33] Hrean S, Naveed Y. Insulin detemir: a new basal insulin analogue [J]. *Diab Obes Metab*, 2006, 8(1): 26-30.
- [34] Rendell M. Insulin degludec: a long-acting modern insulin analogue with a predictable pharmacokinetic/pharmacodynamic profile [J]. *Drugs Today*, 2013, 49(6): 387-397.
- [35] 纪立农. 德谷胰岛素——一种新型超长效基础胰岛素类似物 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2011, 19(8): 639-640.
- [36] Gough S C L, Bode B W, Woo V C, et al. One - year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26 week extension to a 26 week main trial [J]. *Diab Obes Metab*, 2015, 17(10): 965-973.
- [37] Rodbard H W, Bode B, Harris S, et al. Safety and efficacy of IDegLira added to sulphonylurea alone or sulphonylurea and metformin in insulin-naive people with Type 2 diabetes: the DUAL IV study [J]. *Diabet Med*, 2017, 34(2): 189-196.
- [38] Heise T, Korsatko S, Nosek L, et al. Steady state is reached within 2-3 days of once-daily administration of degludec, a basal insulin with an ultralong duration of action[J]. *J Diabet*, 2016, 8(1):132-138.
- [39] Stailey M, Conway S E. Review of the Next Generation of Long-Acting Basal Insulins: Insulin Degludec and Insulin Glargine [J]. *Consult Pharmac J Am Soc Consult Pharm*, 2017, 32(1): 42-46.
- [40] Becker R H, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin Glargine 300 units·mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin Glargine 100 units·mL⁻¹ [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(4):637-643.
- [41] Tong Z, Lin M, Li W, et al. Comparison of the efficacy and safety of insulin Detemir and insulin Glargine in hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial [J]. *Adv Therap*, 2016, 33(2):178-185.
- [42] Abal S, Turan S, Atay Z, et al. Higher insulin detemir doses are required for the similar glycemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus [J]. *Pediatric Diabetes*, 2015, 16(5): 361-366.
- [43] Bryant G A, Mcdanel D L, Horner K E, et al. Evaluation of dosing and clinical outcomes in patients undergoing conversion of insulin glargine to insulin detemir [J]. *Pharmacother J Hu Pharmacol Drug Ther*, 2013, 33(1): 56-62.
- [44] Abe S, Inoue G, Yamada S, et al. Two-way crossover comparison of insulin glargine and insulin detemir in basal-bolus therapy using continuous glucose monitoring [J]. *Diabet Metab Syndr Obes Targ Ther*, 2011, 4: 283-288.
- [45] Takahashi H, Nishimura R, Onda Y, et al. Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin detemir using continuous glucose monitoring: a randomized, cross-over, pilot study [J]. *Exp Opin Pharmacother*, 2017, 18(4): 335-342.
- [46] Urakami T, Mine Y, Aoki M, et al. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes [J]. *Endoc J*, 2017, 64(2): 133-140.
- [47] Onda Y, Nishimura R, Ando K, et al. Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin glargine using continuous glucose monitoring: A randomized, cross-over, pilot study [J]. *Diabet Res Clin Prac*, 2016, 120: 149-155.
- [48] Lingvay I, Pérez M F, García-Hernández P, et al. Effect of insulin Glargine up-titration vs insulin Degludec/Liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315(9): 898-907.