德谷门冬双胰岛素的临床研究进展

李婷婷, 谢晓竞*

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院), 江苏 南京 210006

摘要: 德谷门冬双胰岛素是由新一代超长效基础胰岛素类似物(德谷胰岛素)联合餐时胰岛素类似物(门冬胰岛素)组成的新型胰岛素类似物复方制剂, 可以每天使用一或两次, 同时提供基础和餐时胰岛素需求, 与目前的胰岛素制剂相比具有较低的低血糖风险。综述了德谷门冬双胰岛素与预混胰岛素、基础餐时胰岛素及基础胰岛素方案比较的临床研究进展, 为临床上更好地应用提供参考。

关键词: 德谷门冬双胰岛素; 2型糖尿病; 1型糖尿病; 长效胰岛素

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)03-0592-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.041

Research progress on clinical application of insulin degludec/insulin aspart

LI Tingting, XIE Xiaojing

The Affiliated Nanjing Hospital (Nanjing First Hospital) of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Abstract: Insulin degludec/insulin aspart is a compound preparation of new type insulin consisting of a ultra-long acting basal insulin (Degludec) and a bolus insulin (Aspart). It can be used once or twice-daily, providing reliable coverage of both basal and prandial insulin requirements with a lower risk of hypoglycaemia than current insulin options. This article reviews clinical trials on comparing IDegAsp with three other currently available treatment options: premixed insulin, basal-bolus regimens and basal-only therapy, with view to providing references in clinical application.

Key words: insulin degludec/insulin aspart; type 2 diabetes mellitus; type 1 diabetes mellitus; long acting insulin

胰岛素治疗是目前糖尿病治疗中最为有效的方法。2015年美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的德谷门冬双胰岛素(insulin degludec/insulin aspart, IDegAsp),是由新一代超长效基础胰岛素德谷胰岛素(insulin degludec, IDeg)联合速效餐时胰岛素类似物门冬胰岛素(insulin aspart, IAsp)组成的首个完全可溶的胰岛素类似物复方制剂。IDeg是在人胰岛素分子的骨架上去掉了B链30位苏氨酸,在B链29位的赖氨酸上通过谷氨酸连接子,与16碳的脂肪二酸侧链相连而获得。这种特殊的设计使IDeg的半衰期达25 h,降糖作用可持续42 h;与甘精胰岛素相比,药效学变异性降低为原来的1/4,同时能与速效胰岛素结合形成复方制剂^[1-3]。目前市场上的预混胰岛素制剂是通过胰岛素部分结晶来实现的,为了保证准确的剂量,注射前需要混匀,患者常因混合均匀而影响血糖控制^[4-5]。与基

础胰岛素类似物相比,预混制剂不能达到24 h的降糖覆盖,其次存在释药浓度不均匀,血糖控制的日变异率大,低血糖发生率增加等弊端^[6-8]。丹麦诺和诺德公司研制的IDegAsp能突破胰岛素的这些局限性,具有超长的作用时间,变异性最小,注射前无需重新混悬,能安全有效地控制空腹和餐后血糖。

IDegAsp中含有70%IDeg和30%IAsp,在一定浓度的锌和苯酚溶剂中,IDeg可与IAsp分别以稳定的可溶形式存在——IDeg为双六聚体,IAsp为六聚体^[3]。皮下注射后,IDeg在注射部位形成可溶性多六聚体,其单体从其中缓慢且连续地解离,达到超长时间(>24 h)作用,IAsp六聚体迅速分解成易于被循环吸收的单体,发挥餐时补充胰岛素的作用。两种组分以独立的、稳定的可溶形式存在,并且不改变各组分的药理学性质,同时控制空腹及餐后血糖,能够更好地模拟生理性胰岛素分泌模式,降糖

收稿日期: 2018-09-24

第一作者: 李婷婷,女,硕士研究生,研究方向为内分泌学。Tel: 15720803280 E-mail: lttshinee@163.com

*通信作者: 谢晓竞,女,医学硕士,主任医师,研究方向为内分泌学。E-mail: xxjnanjing@sina.com

治疗更安全、有效,为临床使用提供了更为理想的选择^[3,9-10]。目前IDegAsp已完成在中国的临床注册研究,尚在国家食品药品监督管理局的新药审评中。本文就近年来IDegAsp安全性及有效性评价的研究进展进行总结,以期为临床合理应用提供依据。

1 对1型糖尿病患者的疗效和安全性

在对1型糖尿病(T1DM)患者每日使用1次或2次IDegAsp控制血糖时,降糖效果取决于给药剂量,而与给药频率无关^[11];IDegAsp皮下注射后具有明确的量效关系,如果忘记注射,可在当天的下1次主餐前重新注射,且剂量变化后IDeg组分可在2~3 d内达到稳定水平,血清IDeg浓度每天不变,无需担心剂量堆积^[12-14]。IDegAsp在老年、儿童和青少年T1DM患者,以及合并肝或肾损伤的人群中降糖作用相似,使用时无需特殊的预防措施^[15-18]。

Hirsch等^[19]开展一项为期26周的III期临床试验,随机选择548名成人患者按2:1分为IDegAsp+IAsp组和地特胰岛素(insulin detemir, IDet)+IAsp组。IDegAsp+IAsp组每日在主餐时注射IDegAsp, IAsp在其他餐时给予;IDet+IAsp组每日1次或2次注射IDet,三餐时注射IAsp,胰岛素初始剂量为原方案剂量。结果发现IDegAsp不劣于IDet。26周后IDegAsp联用组和IDet联用组的糖化血红蛋白(HbA1c)分别下降了0.75%和0.70%。IDegAsp联用组与IDet联用组相比每日总胰岛素剂量显著降低13%($P<0.0001$),差别具有统计学意义,但两组体质量增加分别为2.3、1.3 kg, IDet联用组体质量获益更大($P<0.05$);总体低血糖和严重低血糖发生率相似,但IDegAsp联用组的夜间低血糖发生率比IDet联用组低37%($P<0.05$),表明IDegAsp可以减少注射次数的同时降低胰岛素用量,减少夜间低血糖风险,但IDet具有较少的体质量增加的优势。

Hirsch等^[20]在一项T1DM延长了26周试验中,将患者按2:1随机分为IDegAsp+IAsp组和IDet+IAsp组。共有92%(336/376)的患者参与了延长试验,其中平均HbA1c从基线下降0.7%(IDegAsp+IAsp组)和0.6%(IDet+IAsp组);平均每日胰岛素总剂量IDegAsp联用组低于IDet联用组(95%CI=0.79~0.95、 $P=0.0026$);总体确认低血糖发生率相似,夜间低血糖发生率分别为3.1次/人年和5.4次/人年($P<0.05$);严重不良事件发生率相似。说明在成人T1DM患者,IDegAsp在有效控制血糖的同时,能减少夜间低血糖发生风险,减少胰岛素总剂量,减少患者注射次数,能减轻T1DM患者治疗负担。

Battelino等^[21]在对362名儿童及青少年(1~18岁)T1DM使用IDegAsp的安全性和疗效研究中发现,16周后IDegAsp+IAsp组($n=182$)和IDet+IAsp组($n=180$)HbA1c与基线比均下降了0.3%,IDegAsp联用组不劣于IDet联用组;空腹血糖(FPG)及低血糖发生率无显著差异;两组最常见的不良事件是低血糖、头痛和鼻咽炎,两组间无显著差异;IDegAsp联用组和IDet联用组的平均每天注射分别为3.6次和4.9次($P<0.0001$),说明IDegAsp可以帮助儿童和青少年T1DM患者安全降低HbA1c水平,还具有减少注射次数的优势。

2 对2型糖尿病患者中的疗效和安全性

2.1 与甘精胰岛素比较

Kumar等^[22]对口服降糖药失效的2型糖尿病(T2DM)患者进行一项延长了26周的III期临床试验,患者随机分为IDegAsp组和甘精胰岛素(insulin glargine, IGlargin, IGlargin)组(均每日早餐前注射1次,可联用二甲双胍)。共有77.9%(413/530)的患者参与了延长期试验,在26周和52周后,两组HbA1c下降至相似水平,治疗差异(IDegAsp-IGlargin)为-0.08%(95%CI=-0.26~0.09),置信区间的上限远低于预定的非劣效边界0.4%,说明了IDegAsp与IGlargin相比非劣效;FPG下降相似,说明在早餐前注射IDegAsp降糖疗效不比IGlargin差。IDegAsp组与IGlargin组相比总体低血糖发生率高86%($P<0.0001$),而夜间低血糖发生率低75%($P<0.0001$)。IGlargin组25%~30%的低血糖事件发生在夜间,相比之下IDegAsp组大多数低血糖事件发生在白天(8点至12点),而仅有5%的发作发生在夜间,表明IDegAsp超长、稳定降糖效果得以保留;IDegAsp日间低血糖率高可能与试验规定在早餐前注射IDegAsp有关,因为33%研究人群早餐不是主餐,这个结果提示在一天的主餐中使用IDegAsp的重要性,应根据患者个体需求制定降糖方案。

Kumar等^[23]对基础胰岛素血糖控制不良的T2DM患者进行一项多国、多中心随机对照研究,患者分为IDegAsp组($n=196$)及IGlargin组($n=205$)(均每日固定在晚餐或主餐前注射1次)。随访26周,两组平均HbA1c较基线均下降了13 mmol/L,治疗差异(IDegAsp-IGlargin)为-0.03%(95%CI=-0.2~0.14),达到了非劣效边界0.4%,说明IDegAsp不劣于IGlargin。IDegAsp组总体低血糖发生率高于IGlargin组($P<0.05$),其中IDegAsp组和IGlargin组分别报告了19.1%($n=44$)和21.0%($n=49$)的夜间低血糖事

件($P<0.05$), IDegAsp组无严重低血糖, IGlaz组有3名患者报告了4次严重低血糖。因研究方案规定了特定的给药时间, 总体和夜间低血糖发生不能完全反映实际生活中胰岛素应用, 应根据生活方式和膳食摄入调整用药。在一项日本人群进行的临床试验, Onishi等^[24]将对口服降糖药失效的T2DM患者随机分为IDegAsp组($n=147$)和IGlar组($n=149$)。随访26周后, IDegAsp平均HbA1c为7%, IGlaz组为7.3%, 治疗差异为 -0.28% ($95\%CI=-0.46\sim-0.10$, $P<0.01$), 表明IDegAsp的血糖控制优于IGlar, 而降低空腹血糖效果、每日胰岛素剂量以及总体和夜间低血糖发生率均相似。这些临床研究显示与IGlar比较, IDegAsp在不同人群中均能有效控制血糖, 耐受性良好。

2.2 与基础-餐时方案比较

Rodbard等^[25]对基础胰岛素控制不佳的T2DM患者进行一项III期临床试验, 受试者分配至IDegAsp组($n=138$)和IDeg联合IAsp(IDeg+IAsp)组($n=136$)。IDegAsp组IDegAsp每日在晚餐及另一主餐(早餐或午餐)注射; IDeg+IAsp组IDeg每日注射1次, IAsp每日在餐前注射2~4次, 两组均可联合口服降糖药。随访26周后, IDegAsp组平均HbA1c为7%, IDeg+IAsp组为6.8%, 治疗差异为 0.18% ($95\%CI=-0.04\sim0.41$), 未证实IDegAsp组的非劣效性, 但两组糖化血红蛋白达标($HbA1c<7\%$)的患者比例没有显著差异(分别为56.5%和59.6%)。IDegAsp组每日总胰岛素剂量显著降低, 体质量变化较小; 两组总低血糖发生率及夜间低血糖率无显著差异。

对于用预混胰岛素方案不能充分控制血糖的T2DM患者, 美国糖尿病协会(ADA)和欧洲糖尿病研究协会(EASD)建议将每日2次预混胰岛素方案转换为基础-餐时方案^[5]。Bebakar等^[26]进行了一项3b期随机探索性试验, 该试验将每日2次IDegAsp治疗血糖仍控制不佳的40名患者按1:1随机分为两组, 一组为每日早晚餐注射IDegAsp联合午餐前注射IAsp(IDegAsp bid+IAsp qd方案), 另一组为每日1次IDeg联合三餐前注射IAsp(IDeg qd+IAsp tid方案), 均可联用口服降糖药。随访26周后, IDeg qd+IAsp tid方案与IDegAsp bid+IAsp qd方案相比显著降低HbA1c, 组间空腹血糖、低血糖发生率、不良事件无差异。此试验样本为IDegAsp治疗失败的患者, 强化治疗后两组仅有少部分患者糖化血红蛋白达标, 分别为IDegAsp组4人和IDeg组

5人, 由于该试验患者数量较少, 结果需要进一步验证。

2.3 与门冬双相胰岛素比较

对于基础胰岛素方案不能控制的T2DM患者, ADA和EASD建议根据个体特点可转换为每日两次预混胰岛素方案^[5]。Fulcher等^[27]进行了一项国际多中心随机对照III期临床试验, 比较了胰岛素(每日1次或2次预混胰岛素或自身混合胰岛素)控制不佳的T2DM患者转换为每日两次IDegAsp($n=224$)或每日2次门冬双相胰岛素(biphasicinsulinaspart 30, BIAsp 30)($n=222$)的疗效和安全性。随访26周后, 两组的平均HbA1c均为7.1%, 治疗差异为 -0.03% ($95\%CI=-0.18\sim0.13$), IDegAsp达到HbA1c平均变化的预先指定的非劣效性边界, 表明IDegAsp降糖不劣于BIAsp 30; IDegAsp在改善FPG方面更优($P<0.001$); 两组总体低血糖发生分别为9.7次/人年和14.0次/人年, 夜间低血糖分别为0.7次/人年和2.5次/人年, IDegAsp组低血糖发生率降低32%($P=0.005$), 夜间确诊的低血糖发生率降低73%($P<0.001$), 并且最终平均每日胰岛素剂量显著降低($P=0.002$)。说明IDegAsp在提供有效的总体血糖控制, 与BIAsp 30相比, IDegAsp中IDeg组分降糖效果更长, FPG降低幅度更大, 低血糖风险更低。Kaneko等^[28]在亚洲进行了相似的多中心III期临床研究, 将胰岛素(每日1次或2次基础、预混或自身混合胰岛素)控制不佳的T2DM患者随机分配至每日2次IDegAsp($n=282$)或每日2次BIAsp 30($n=142$)(均联合二甲双胍), 结果同样证实了IDegAsp不劣于BIAsp 30的主要终点, 也发现IDegAsp明显降低空腹血糖($P<0.001$)及平均每日胰岛素剂量($P<0.0001$)。两组总体低血糖发生率相似, 夜间低血糖发生率虽无统计学意义, 但IDegAsp组在数值上较BIAsp 30组降低了33%。

对于口服降糖药控制不佳的患者, Franek等^[29]进行了一项国际多中心随机研究, 将T2DM患者分为每日2次IDegAsp($n=197$)和每日2次BIAsp 30($n=197$)。随访26周后, IDegAsp组平均HbA1c降至6.6%, BIAsp 30组降至6.5%, 治疗差异 0.02% ($95\%CI=-0.12\sim0.17$), 达到了非劣效边界, 说明IDegAsp降糖不劣于BIAsp 30; IDegAsp组较BIAsp 30组患者FBG低1.0 mmol/L($P<0.001$), 夜间低血糖发生率减少了75%, 整体低血糖发生率减少54%($P<0.001$), 说明IDegAsp不仅可以达到和BIAsp 30相似的血糖改善, 还具有更好的降FPG作

用,能降低低血糖风险。

穆斯林历时4周的斋月每天需禁食12~16 h,因此斋月期间糖尿病患者的血糖波动较大且较难控制,使用胰岛素的患者发生低血糖风险增加。Hassanein等^[30]比较在斋月期间T2DM患者每日2次注射IDegAsp与BIAsp 30的疗效和安全性。这项国际多中心III期临床研究将胰岛素控制不佳的T2DM患者分至IDegAsp组($n=131$)和BIAsp 30组($n=130$)。结果发现IDegAsp降糖不劣于BIAsp 30,在整个28周治疗期及4周的斋月期,IDegAsp组总体低血糖及夜间低血糖发生率均显著低于BIAsp 30组。表明IDegAsp适用于在斋月禁食前、中、后需要胰岛素治疗的患者,与BIAsp 30相比,低血糖风险显著降低。因此,IDegAsp在不同人群中均可有效地控制血糖,并降低低血糖风险,同时与目前应用广泛的BIAsp 30相比不需要在注射前重新悬浮,是T2DM患者起始胰岛素或强化治疗的新选择,值得临床推广。

3 结语

随着生活水平的不断提高,糖尿病在我国发病率也逐年上升,2017年国际糖尿病联盟(IDF)全球糖尿病地图显示中国糖尿病患病率为10.9%,其中成人糖尿病患者数量高达1.14亿,位居世界第一^[31]。IDegAsp是治疗糖尿病的新型药物之一,具有独特的优势:超长作用时间,能减少患者皮下注射的次数,简化注射步骤,降低低血糖事件的发生,兼顾空腹及餐后血糖,减少血糖值的波动范围。但由于IDegAsp是个较新的制剂,在临床应用的时间较短,其安全性和耐受性(如对孕妇的影响、致癌性、对肝肾功能和血脂的影响等)仍需更多的循证医学数据支持。目前临床研究显示,IDegAsp在T1DM和T2DM患者中均可有效控制血糖,同时降低低血糖发生风险。因种族不同、生活方式差异,与西方国家T2DM患者相比,中国患者平均体质量指数(body mass index, BMI)较低,因此在不同人群开展临床研究是必要的。

目前诺和诺德公司在中国人群中进行的III期临床研究已经完成^[32],2018年5月7日国家食品药品监督管理总局(CFDA)已受理IDegAsp的上市申请,药品审评中心(CDE)在2018年09月11日将其纳入优先审评程序药品^[33]。IDegAsp与现有治疗手段相比具有明显治疗优势,是能够兼顾疗效和安全性的基础餐时胰岛素选择,具有良好的临床应用前景。该药在中国上市后可为临床医生提供一个全

新的用药选择,也将使广大糖尿病患者获益。

参考文献

- [1] Gough S C, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin [J]. Diabet Obes Metab, 2013, 15(4): 301-309.
- [2] 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]. Diabet Obes Metab, 2012, 14(9): 859-864.
- [3] Havelund S, Ribbel U, Hubálek F, et al. Investigation of the physico-chemical properties that enable co-formulation of basal insulin degludec with fast-acting insulin aspart [J]. Pharm Res, 2015, 32(7): 2250-2258.
- [4] Jehle P M, Micheler C, Jehle D R, et al. Inadequate suspension of neutral protamine hagedorn (NPH) insulin in pens [J]. Lancet, 1999, 354(9190): 1604-1607.
- [5] Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. Diabet Care, 2015, 38(1): 140-149.
- [6] Heise T, Eckers U, Kanc K, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different formulations of biphasic insulin aspart: a randomized, glucose clamp, crossover study [J]. Diabet Technol Ther, 2008, 10(6): 479-485.
- [7] Riddle M C, Rosenstock J, Vlainic A, et al. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections [J]. Diabet Obes Metab, 2014, 16(5): 396-402.
- [8] Liebl A, Prager R, Binz K, et al. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER study: A randomized controlled trial [J]. Diabet Obes Metab, 2009, 11(1): 45-52.
- [9] 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.
- [10] Steensgaard D B, Schluckebier G, Strauss H M, et al. Ligand-controlled assembly of hexamers, dihexamers, and linear multihexamer structures by the engineered acylated insulin degludec [J]. Biochemistry, 2013, 52(2): 295-309.
- [11] Heise T, Nosek L, Roepstorff C, et al. Distinct prandial and basal glucose-lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus [J]. Diabet Ther, 2014, 5(1): 255-265.
- [12] Heise T, Nosek L, Klein O, et al. Insulin degludec/insulin aspart produces a dose-proportional glucose-lowering

- effect in subjects with type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabet Obes Metab*, 2015, 17(7): 659-664.
- [13] Heise T, Meneghini L F. Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences [J]. *Endocr Pract*, 2014, 20(1): 75-83.
- [14] 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.
- [15] Brunner M, Pieber T, Korsatko S, et al. The distinct prandial and basal pharmacodynamics of IDegAsp observed in younger adults are preserved in elderly subjects with type 1 diabetes [J]. *Drugs Aging*, 2015, 32(7): 583-590.
- [16] Holmes G, Galitz L, Hu P, et al. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(5): 469-476.
- [17] Kiss I, Arold G, Roepstorff C, et al. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(2): 175-183.
- [18] Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, et al. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment [J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(2): 127-133.
- [19] Hirsch I B, Bode B, Courreges J P, et al. Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial [J]. *Diabet Care*, 2012, 35(11): 2174-2181.
- [20] Hirsch I B, Franek E, Mersebach H, et al. Safety and efficacy of insulin degludec / insulin aspart with bolus mealtime insulin aspart compared with standard basal-bolus treatment in people with type 1 diabetes: 1-year results from a randomized clinical trial (BOOST® T1) [J]. *Diabet Med*, 2017, 34(2): 167-173.
- [21] Battelino T, Deeb L C, Ekelund M, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: a randomized trial [J]. *Pediatr Diabet*, 2018, 19(7): 1263-1270.
- [22] Kumar A, Franek E, Wise J, et al. Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine (U100) for 52 weeks in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163350.
- [23] Kumar S, Jang H C, Demirağ N G, et al. Efficacy and safety of once-daily insulin degludec / insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with type 2 diabetes: A randomized, treat-to-target study [J]. *Diabet Med*, 2017, 34(2): 180-188.
- [24] Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, et al. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec / insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial [J]. *Diabet Obes Metab*, 2013, 15(9): 826-832.
- [25] Rodbard H W, Cariou B, Pieber T R, et al. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial [J]. *Diabet Obes Metab*, 2016, 18(3): 274-280.
- [26] Bebakar W M, Chaykin L, Hersløv M L, et al. Intensification of IDegAsp Twice daily (adding insulin Aspart vs. switching to basal-bolus): exploratory randomized trial in type 2 diabetes [J]. *Diabet Ther*, 2017, 8(1): 197-205.
- [27] Fulcher G R, Christiansen J S, Bantwal G, et al. Comparison of insulin degludec / insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial [J]. *Diabet Care*, 2014, 37(8): 2084-2090.
- [28] Kaneko S, Chow F, Choi D S, et al. Insulin degludec / insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial [J]. *Diabet Res Clin Pract*, 2015, 107(1): 139-147.
- [29] Franek E, Haluzík M, Canecki V S, et al. Twice-daily insulin degludec/insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve adults with type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2016, 33(4): 497-505.
- [30] Hassanein M, Echtay A S, Malek R, et al. Original paper: Efficacy and safety analysis of insulin degludec / insulin aspart compared with biphasic insulin aspart 30: A phase 3, multicentre, international, open-label, randomised, treat-to-target trial in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan [J]. *Diabet Res Clin Pract*, 2018, 135: 218-226.
- [31] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. 2017. [EB/OL]. (2017-12-01)[2018-09-16]. <http://www.diabetesatlas.org/>.
- [32] 药物临床试验登记与信息公示平台. 一项比较德谷门冬双胰岛素与BIAsp 30治疗2型糖尿病受试者的疗效和安全性的临床试验 [EB/OL]. (2016-04-07)[2017-06-19]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/eap/clinicaltrials.searchlistdetail>.
- [33] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 化药审评序列公示 [EB/OL]. (2018-09-11)[2019-09-16]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=21#>.