

· 论著 ·

两种门冬胰岛素治疗糖尿病的有效性 及安全性比较:多中心、随机、开放、 对照试验

贾伟平¹ 包玉倩¹ 缪珩² 涂萍³ 刘煜⁴ 杨涛⁵ 王闻博⁶ 施秉银⁷ 刘铭⁸华文进⁹ 侯宁宁¹⁰ 章秋¹¹ 胡玲¹² 逢曙光¹³ 刘精东¹⁴ 王桂侠¹⁵

¹上海交通大学附属第六人民医院内分泌科 200233; ²南京医科大学第二附属医院内分泌科 210011; ³南昌市第三医院内分泌科 330009; ⁴吉林大学第二医院内分泌科, 长春 130041; ⁵江苏省人民医院内分泌科, 南京 210029; ⁶北京大学首钢医院内分泌科 100144; ⁷西安交通大学第一附属医院内分泌科 710061; ⁸天津医科大学总医院内分泌科 300020; ⁹无锡市第三人民医院内分泌科 214043; ¹⁰潍坊医学院附属医院内分泌科 261033; ¹¹安徽医科大学第一附属医院内分泌科, 合肥 230022; ¹²南昌市第一医院内分泌科 330008; ¹³济南市中心医院内分泌科 250013; ¹⁴江西省人民医院内分泌科, 南昌 330006; ¹⁵吉林大学第一医院内分泌科, 长春 130021

刘煜现在南京医科大学附属逸夫医院内分泌科 211100

通信作者: 贾伟平, Email: wpjia@sjtu.edu.cn

【摘要】 目的 比较两种门冬胰岛素注射液锐舒霖与诺和锐治疗糖尿病的有效性与安全性。**方法** 本研究为多中心、为期26周、随机、开放、平行分组、阳性对照药物与非劣效临床试验,共纳入563例使用胰岛素至少3个月血糖控制不佳的糖尿病患者,受试者根据分层区组随机方法以3:1的比例随机接受锐舒霖或诺和锐治疗,均联合应用基础胰岛素(来得时)。主要终点指标为治疗24周后糖化血红蛋白(HbA1c)相对基线的变化。**结果** 治疗24周后全分析集(FAS),锐舒霖组的HbA1c从基线(8.66±1.28)%下降到(7.77±1.09)% ($P<0.001$),诺和锐组(8.47±1.28)%下降到(7.65±0.97)% ($P<0.001$),两组差异(诺和锐组-锐舒霖组)为-0.061%(95%CI-0.320~0.199)。锐舒霖组和诺和锐组HbA1c<7.0%达标率为24.26%和21.21% ($P=0.456$),HbA1c<6.5%达标率为9.65%和6.82% ($P=0.310$);锐舒霖组标准餐后2h血糖(2hPG)从(16.23±5.22)mmol/L下降到(12.65±4.57)mmol/L ($P<0.001$),诺和锐组从(16.13±5.37)mmol/L下降到(11.91±4.21)mmol/L ($P<0.001$);两组7点指尖血糖均较基线有不同程度下降。两组特异性抗体的阳性比例为31.68%和36.36% ($P=0.320$),阴性转阳性比例为7.43%和10.61% ($P=0.360$),阳性转阴性比例为10.40%和7.58% ($P=0.360$)。两组低血糖事件发生率为60.05%比55.40% ($P=0.371$);两组不良事件发生率为76.60%比77.70% ($P=0.818$)。**结论** 锐舒霖非劣效于诺和锐,具有良好的有效性与安全性,可作为临床医师使用胰岛素血糖控制不佳患者的理想选择。

【关键词】 糖尿病; 门冬胰岛素; 有效性; 安全性

Comparison of efficacy and safety of insulin aspart injection Rishulin and NovoRapid for treatment of diabetes: a multicenter, randomized, open-labeled, controlled trial

Jia Weiping¹, Bao Yuqian¹, Miao Heng², Tu Ping³, Liu Yu⁴, Yang Tao⁵, Wang Wenbo⁶, Shi Bingyin⁷,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210127-00075

收稿日期 2021-01-27 本文编辑 侯鉴君

引用本文: 贾伟平, 包玉倩, 缪珩, 等. 两种门冬胰岛素治疗糖尿病的有效性及安全性比较: 多中心、随机、开放、对照试验 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1148-1156. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210127-00075.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Liu Ming⁸, Hua Wenjin⁹, Hou Ningning¹⁰, Zhang Qiu¹¹, Hu Ling¹², Pang Shuguang¹³, Liu Jingdong¹⁴, Wang Guixia¹⁵

¹Department of Endocrinology, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China; ²Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China; ³Department of Endocrinology, Nanchang Third Hospital, Nanchang 330009, China; ⁴Department of Endocrinology, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China; ⁵Department of Endocrinology, Jiangsu Province People's Hospital, Nanjing 210029, China; ⁶Department of Endocrinology, Shougang Hospital of Peking University, Beijing 100144, China; ⁷Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; ⁸Department of Endocrinology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China; ⁹Department of Endocrinology, Wuxi Third People's Hospital, Wuxi 214043, China; ¹⁰Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang, Shandong 261033, China; ¹¹Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; ¹²Department of Endocrinology, Nanchang First Hospital, Nanchang 330008, China; ¹³Department of Endocrinology, Ji'nan Central Hospital, Ji'nan 250013, China; ¹⁴Department of Endocrinology, Jiangxi Province People's Hospital, Nanchang 330006, China; ¹⁵Department of Endocrinology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China
Liu Yu is working on the Department of Endocrinology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China

Corresponding author: Jia Weiping, Email: wpjia@sjtu.edu.cn

【 Abstract 】 Objective To compare the efficacy and safety of Tonghua Dongbao's insulin aspart injection (Rishulin) and NovoRapid (Novo Nordisk) in the treatment of diabetes. **Methods** A 26-week, randomized, open-label, parallel-group, positive control drug and non-inferiority trial was conducted in 23 centers in China. A total of 563 diabetes with poor blood glucose control treated with insulin for at least 3 months before were included. The subjects were randomized(stratified block random method) into those receiving Rishulin or NovoRapid at a ratio of 3 : 1. Both groups were combined with basal insulin (Lantus). The primary endpoint was the change in glycosylated hemoglobin (HbA1c) from baseline to the end of 24 weeks of treatment. **Results** For full analysis set, after 24 weeks of treatment, HbA1c level of Ruishulin group decreased from (8.66±1.28)% to (7.77±1.09)% ($P<0.001$), and that of NovoRapid group decreased from (8.47±1.28) % to (7.65±0.97) % ($P<0.001$). Treatment difference in HbA1c (NovoRapid group–Ruishulin group) was -0.061% [95%CI -0.320–0.199]. HbA1c<7.0% target reacing rates were 24.26% and 21.21% ($P=0.456$), and HbA1c<6.5% target reacing rates were 9.65% and 6.82% ($P=0.310$) in Ruishulin group and NovoRapid group, repectively. The standard 2 hours postprandial blood glucose (2hPG) in Ruishulin group decreased from (16.23±5.22) mmol/L to (12.65±4.57) mmol/L ($P<0.001$), and 2hPG in NovoRapid group decreased from (16.13±5.37) mmol/L to (11.91)±4.21) mmol/L ($P<0.001$). The fingertips blood glucose at 7-point of both groups exhibited varying degrees of reduction compared with those at baseline, repectively. Positive ratios of specific antibodies were 31.68% in Ruishulin group and 36.36% in NovoRapid group ($P=0.320$). Ratios of negative to positive were 7.43% and 10.61% ($P=0.360$), and ratios of positive to negative were 10.40% and 7.58% ($P=0.360$) in Ruishulin group and NovoRapid group, repectively. The incidence of hypoglycemia was 60.05% and 55.40% ($P=0.371$), and the incidence of adverse events was 76.60% and 77.70% ($P=0.818$) in Ruishulin group and NovoRapid group, repectively. **Conclusions** Rishulin is not inferior to NovoRapid, and has shown good efficacy and safety. It can be an ideal choice for clinicians in patients with poor blood glucose control with insulin.

【 Key words 】 Diabetes mellitus; Insulin aspart; Efficacy; Safety

在大多数糖尿病患者中,餐后血糖控制是实现血糖控制目标的必要条件。一项前瞻性、干预研究证实,相比空腹血糖,管控好餐后血糖会明显提升糖化血红蛋白(HbA1c)的达标率^[1]。为了尽快使糖尿病患者餐后血糖平稳达标,选择能够模拟正常人胰岛素分泌、起效快、有效性佳、安全性高且适用人群广泛的餐时胰岛素很重要。门冬胰岛素注射

液是采用重组DNA技术合成的速效胰岛素类似物,其原研药商品名为诺和锐®,由丹麦诺和诺德公司开发,它能较好地模拟餐时胰岛素分泌,在控制餐后血糖和低血糖风险等方面优于重组人胰岛素,而且餐前即刻注射更为方便^[2],自2002年在国内批准进口后在临床上得到越来越广泛地应用。本研究采用多中心、随机、开放、平行分组、阳性药对照



试验设计,旨在评估与诺和锐®相比,国产研制的门冬胰岛素注射液(商品名:锐舒霖®)用于糖尿病患者治疗的有效性和安全性,从而为中国糖尿病患者提供更多的治疗选择。

对象与方法

一、对象

研究对象为2015年6月至2016年8月胰岛素治疗后血糖控制不佳的糖尿病患者。主要入选标准:根据1999年世界卫生组织(WHO)标准诊断为1型或2型糖尿病患者;年龄18~75岁,性别不限;体重指数(BMI)≤35.0 kg/m²;已接受胰岛素治疗至少3个月;筛选时HbA1c 7.0%~13.0%。主要排除标准:已知对胰岛素、胰岛素类似物或其制剂中的成分过敏者;肝、肾功能损害者;筛选前1个月内有严重酮症或酮症酸中毒者;筛选前3个月内曾使用过噻唑烷二酮类(TZD)、人胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类药物或二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂治疗者;经研究者判断无法控制的低血糖或高血糖者;筛选前2个月内使用全身类固醇药物、免疫抑制剂或细胞毒治疗者;筛选前12个月内曾患有失代偿性心功能不全、不稳定性心绞痛、心肌梗死;经治疗无法控制/未经治疗的重度高血压者[收缩压≥180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或舒张压≥110 mmHg];过去5年内有恶性肿瘤病史(不包括在诊断5年内临床治愈的宫颈上皮癌、鳞状上皮癌或皮肤基底细胞癌);已知的增生性视网膜病变或黄斑病变需要紧急治疗者;筛选时中重度贫血(血红蛋白≤90 g/L)以及其他研究者认为不适合参与试验的患者。

二、方法

1. 试验设计:本研究是一项采用随机、开放、平行分组、阳性对照、非劣效设计的多中心试验(临床试验注册号为NCT02491528)。研究周期为26周,包括筛选期1~2周,治疗期24周,在23家研究中心进行。本研究符合赫尔辛基宣言、药物临床试验质量管理规范(GCP)要求,试验开展前获得独立伦理委员会批准[中心伦理委员会为上海交通大学附属第六人民医院医学伦理委员会,批文号:2015-10-(1)]。

所有受试者均自愿参加并在开始研究相关的任何操作之前签署书面知情同意书。

所有符合入选标准且不符合任一排除标准的

受试者根据分层区组随机方法,按照3:1的比例分别进入试验组(锐舒霖®)与对照组(诺和锐®)。受试者在随机当天停用既往降糖药物(包括口服制剂),每日紧邻三餐前分别皮下注射锐舒霖®(通化东宝药业股份有限公司生产,规格:300 U/3 ml,批号:A1141207)或诺和锐®(Novo Nordisk A/S生产,规格:300 U/3 ml,批号:DVG0406/EVG3442/FVG6870/DS6L344),于睡前皮下注射基础胰岛素(来得时,Sanofi-Aventis Deutschland GmbH生产,规格:300 U/3 ml,批号:4B076A、5B043A、5B064A、5B063A),至治疗24周结束。胰岛素注射液的起始剂量由医生根据患者的既往胰岛素用量、血糖水平、体质水平等指标综合估算来确定,治疗过程中根据血糖监测结果及时调整胰岛素的剂量,先控制血糖到一般水平,再控制到理想水平;先控制空腹血糖,再控制餐后血糖;先调整基础胰岛素,再调整餐时胰岛素;先避免低血糖,后控制高血糖;根据血糖水平每次调整的剂量一般为1~4 U,直至达到2013年版中国2型糖尿病防治指南规定的血糖控制目标或研究者认为已达到患者的最佳血糖控制。

受试者在0周(基线)、访视12周和24周进行7点(分别为早餐前、早餐后2 h、午餐前、午餐后2 h、晚餐前、晚餐后2 h、晚间睡前)自我血糖监测(self monitoring blood glucose, SMBG)。

2. 评价指标:有效性指标中主要有效性指标为治疗24周结束时HbA1c相对基线的变化,次要有效性指标包括治疗24周结束时HbA1c(<7.0%和<6.5%)达标率,以及标准餐后2 h静脉血糖(2hPG)相对基线的变化、7点指尖血糖谱的变化(SMBG)。安全性指标:包括体格检查、体重、生命体征(脉搏、血压)、常规实验室检查(血常规、尿常规、血生化检查)、心电图(12导联)、低血糖事件和不良事件。其他指标:门冬胰岛素特异性抗体和每日胰岛素使用剂量。

低血糖事件按美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)定义,ADA对于低血糖事件的分类^[3]包括:严重低血糖、有记录的症状性低血糖、无症状性的低血糖、可能的症状性低血糖、相对低血糖。

3. 测定方法:(1) HbA1c中心化[美莱普(北京)医药研究有限公司]测定,用伯乐公司的离子交换高效液相色谱(HPLC)法检测;(2) 2hPG在各研究中心检测;(3) 指尖血血糖采用舒霖伴侣血糖仪测定;(4) 在基线、12周和24周治疗结束分别采集患



者的血样,由[美莱普(北京)医药研究有限公司]采用电化学发光法(ECL法)(MSD)对门冬胰岛素特异性抗体进行统一检测。

三、统计学方法

1. 样本量计算:样本量估算基于主要有效性终点试验假设,即治疗 24 周结束时 HbA1c 相对于基线的变化,试验组(锐舒霖®)非劣于对照组(诺和锐®)。取非劣界值 0.4%, α 值为 0.025(单侧检验)、 β 值为 0.15,假设试验组和对照组的有效性均值差为 0,共同标准差为 1.2,考虑 20% 的脱落,根据统计分析软件 SAS 9.4 计算总样本量为 560 例。

2. 随机方法:随机化由 SAS 软件根据糖尿病类型(1 型或 2 型)进行分层、按照区组随机方式产生随机数并制作相应的随机信件。研究者根据受试者就诊先后顺序、按照随机信件指示分配治疗组别。

3. 统计学处理:正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用例数(%)表示。 P 值小于或等于 0.05 被认为差别有统计学意义。对于主要终点有效性指标:采用协方差分析模型,分析治疗 24 周结束时 HbA1c 相对基线的变化,以 HbA1c 基线为协方差,计算两组最小二乘均值(LSM)的差值及其 95%CI,将非劣效的界值定为 0.4%,即诺和锐与锐舒霖的差值不超过 0.4% 时,可认为锐舒霖非劣效于诺和锐。对于次要终点有效性指标:(1)计量资料,采用协方差分析 2hPG(治疗 24 周结束时相对基线的变化),但不做是否非劣的判断;7 点指尖血糖谱(包括早餐前、早餐后 2 h、午餐前、午餐后 2 h、晚餐前、晚餐后 2 h、晚间睡前的血糖水平)相对于基线变化的组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。(2)计数资料,HbA1c(<7.0%、<6.5%)达标率,采用 χ^2 检验/Fisher 精确概率法。在进行分析时,主要有效性指标的缺失值可以采用末次观察值结转(LOCF)的方法进行估计,次要终点有效性指标的缺失值不作结转,根据实际获得的数据进行分析。对于安全性指标:采用 χ^2 检验/或 Fisher 精确概率法对不良事件进行组间比较;对低血糖事件的例数与例次进行分析;分析生命体征时,脉搏采用 Wilcoxon 秩和检验进行组内比较,血压采用配对 t 检验进行组内比较;以例数(%)方式描述常规实验室检查与心电图;采用 χ^2 检验对免疫原性指标进行组间比较;采用 Wilcoxon

秩和检验对胰岛素剂量进行组间比较。

4. 数据分析集:全分析集(FAS)包括所有随机入选(无论是否符合入选标准),并至少有一次用药记录且有至少一次用药后有效性评估的受试者。符合方案集(PPS)包括所有完成方案规定的治疗且没有严重方案违背的受试者。严重方案违背将在数据审核时最终确定,一般包括(但不限于)以下几种情况:不符合入选安全性分析标准、入选后存在干扰性治疗、接受随机分配的治疗以外的研究治疗等。安全性分析集(SS)包括随机化入组的、至少使用过一次试验药物并有至少一次用药后安全性记录的受试者。在本研究中,有效性分析同时在 FAS 和 PPS 中进行,安全性分析采用 SS 分析。

结 果

一、受试者分布和基线人口学特征

本研究共筛选 711 例评估合格的受试者,排除 148 例;在 563 例(锐舒霖组 424 例、诺和锐组 139 例)随机入组的受试者中,37 例(锐舒霖组 28 例、诺和锐组 9 例)受试者因失访等原因脱落中止,完成病例受试者共 526 例(锐舒霖 396 例、诺和锐组 130 例),全分析集共 543 例(锐舒霖 410 例、诺和锐组 133 例),符合方案集共 496 例(锐舒霖 371 例、诺和锐组 125 例),安全性数据集共 562 例(锐舒霖 423 例、诺和锐组 139 例)。受试者分布情况见图 1。

两组受试者筛选时人口学资料、生命体征、糖尿病病程以及有效性相关指标 HbA1c、空腹血糖

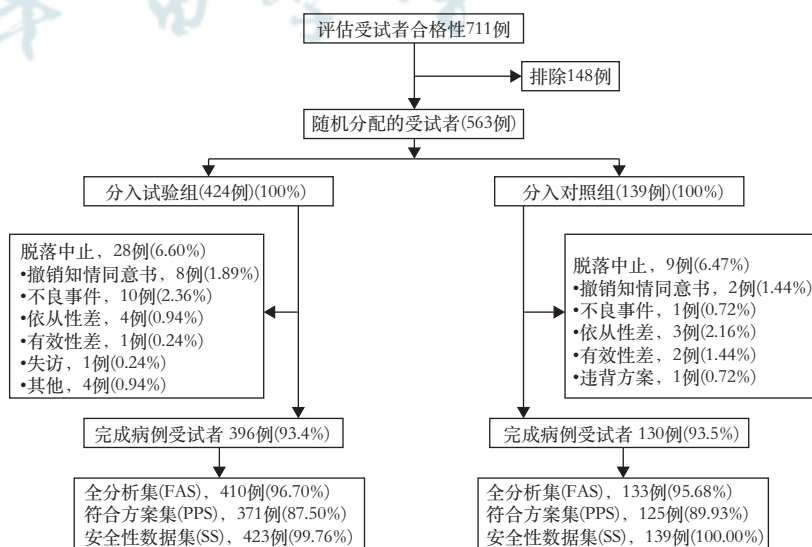


图1 受试者分布情况



(FPG)、2hPG 等差异均无统计学意义,具有可比性(表1)。

表1 基线人口学特征(全分析集)($\bar{x} \pm s$)

资料	锐舒霖组	诺和锐组	P 值
例数(男/女)	410(221/189)	133(73/60)	0.843
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.98 $\pm$ 10.82	56.88 $\pm$ 10.74	0.948
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	164.64 $\pm$ 8.29	164.45 $\pm$ 8.34	0.952
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	69.26 $\pm$ 11.94	68.63 $\pm$ 12.08	0.683
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.48 $\pm$ 3.53	25.29 $\pm$ 3.49	0.585
糖尿病病程(年, $\bar{x} \pm s$)	13.06 $\pm$ 7.14	12.29 $\pm$ 6.77	0.353
1型/2型糖尿病(例)	32/377	9/124	0.887
脉搏(次/min, $\bar{x} \pm s$)	78 $\pm$ 10	79 $\pm$ 10	0.950
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	131 $\pm$ 17	131 $\pm$ 17	0.801
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	77 $\pm$ 9	77 $\pm$ 9	0.396
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.86 $\pm$ 3.45	9.87 $\pm$ 3.66	0.715
2hPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	16.23 $\pm$ 5.22	16.13 $\pm$ 5.37	0.862
HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$)	8.66 $\pm$ 1.28	8.47 $\pm$ 1.28	0.076
门冬胰岛素抗体阳性[例(%)]	141(34.39)	44(33.08)	0.782

注: BMI 为体重指数; FPG 为空腹血糖; 2hPG 为标准餐后 2h 血糖; HbA1c 为糖化血红蛋白; 1 mmHg=0.133 kPa

二、主要终点有效性指标

FAS 与 PPS 人群治疗后 24 周 HbA1c 较基线变化如图 2 所示。在 FAS 人群中锐舒霖组和诺和锐组 HbA1c 治疗后 24 周分别为(7.77 $\pm$ 1.09)%和(7.65 $\pm$ 0.97)%,较基线改变分别为(-0.89 $\pm$ 1.35)%和(-0.83 $\pm$ 1.22)%。在 PPS 人群中锐舒霖组和诺和锐组的 HbA1c 治疗后 24 周分别为(7.75 $\pm$ 1.07)%和(7.60 $\pm$ 0.90)%,较基线改变分别为(-0.88 $\pm$ 1.35)%和(-0.82 $\pm$ 1.17)%。在 FAS 和 PPS 人群中,治疗后 24 周,锐舒霖组和诺和锐组的 HbA1c 相对基线均有明显下降,且均具有统计学意义(P 值均 <0.001),但两组间的变化差异无统计学意义(FAS 人群: $P=0.761$; PPS 人群 $P=0.839$)。

采用协方差分析模型(基线 HbA1c 为协变量,

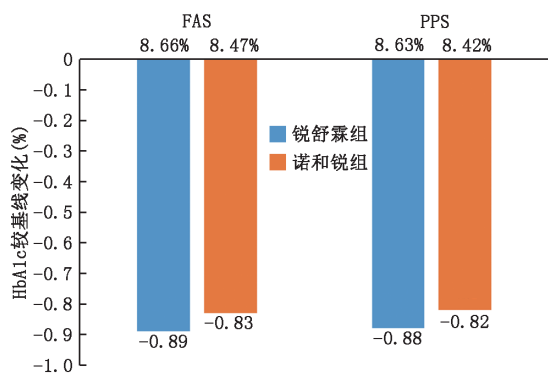


图2 全分析集(FAS)与符合方案集(PPS)人群两组治疗后 24 周糖化血红蛋白(HbA1c)较基线变化

考虑中心和治疗分组的作用),锐舒霖组和诺和锐组治疗 24 周 HbA1c 相对基线变化的最小二乘均数差值 FAS 人群为 -0.061%, 95%CI (-0.320%~0.199%), PPS 人群为 -0.052%, 95%CI (-0.318%~0.214%),可信区间上限均小于非劣效界值 0.4%,非劣效结果成立。

三、次要终点有效性指标

1. HbA1c 达标(<7.0%, <6.5%)情况:经过 24 周的治疗,在 FAS 人群中锐舒霖组和诺和锐组分别有 98 例和 28 例受试者 HbA1c<7.0%, HbA1c 达标率分别为 24.26%(98/404)和 21.21%(28/132),两组差异无统计学意义($P=0.456$); HbA1c<6.5%的受试者锐舒霖组和诺和锐组分别有 39 例和 9 例,达标率分别为 9.65%(39/404)和 6.82%(9/132),两组差异无统计学意义($P=0.310$)。无论 HbA1c<7.0%还是 HbA1c<6.5%,治疗后 24 周,锐舒霖组的达标率均高于诺和锐组,但两组间差异没有统计学意义。PPS 的分析结果与 FAS 分析结果一致(表 2)。

表2 FAS 和 PPS 人群两组治疗后 24 周 HbA1c 达标情况[例(%)]

人群/组别	例数	HbA1c<7.0%	HbA1c<6.5%
FAS			
锐舒霖组	410	98(24.26)	39(9.65)
诺和锐组	133	28(21.21)	9(6.82)
P 值		0.456	0.31
PPS			
锐舒霖组	371	91(24.53)	34(9.16)
诺和锐组	125	28(22.40)	9(7.20)
P 值		0.600	0.479

注: FAS 为全分析集; PPS 为符合方案集; HbA1c 为糖化血红蛋白

2. 2hPG 变化(表 3):经过 24 周的治疗, FAS 人群中锐舒霖组和诺和锐组的 2hPG 均较基线有显著下降, P 值均 <0.001 ;但治疗前后差值两组间差异无统计学意义($P=0.262$)。PPS 的分析结果与 FAS 分析结果一致。

3.7 点指尖血糖谱的变化(图 3,表 4):治疗后 24 周, FAS 人群两组 7 点指尖血糖较基线都有不同程度的下降,且两组之间差异无统计学意义,与本组基线改变的均值差异也无统计学意义。PPS 的分析结果与 FAS 分析结果一致。

四、安全性分析

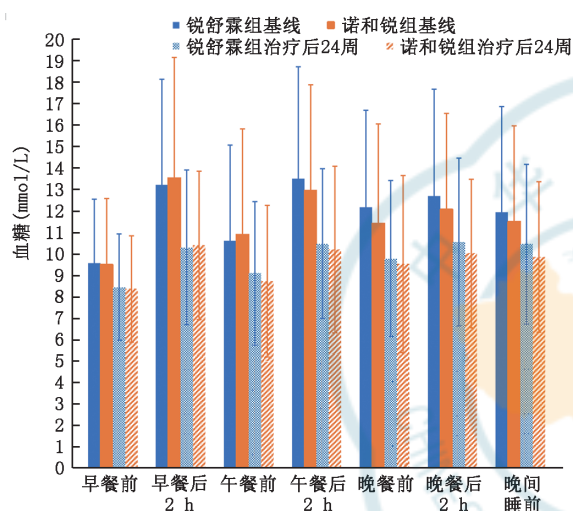
安全性分析包括所有不良事件和严重不良事



表 3 FAS 和 PPS 人群两组治疗前后餐后 2h 血糖及前后变化值的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

人群/ 组别	例数	餐后 2 h 血糖			P 值
		基线	24 周后	变化值	
FAS					
锐舒霖	410	16.23±5.22	12.65±4.57	-3.50±5.81	<0.001
诺和锐	133	16.13±5.37	11.91±4.21	-4.18±6.59	<0.001
PPS					
锐舒霖	371	16.29±5.14	12.70±4.52	-3.61±5.76	<0.001
诺和锐	125	15.99±5.43	11.93±4.24	-4.05±6.66	<0.001

注: FAS 为全分析集; PPS 为符合方案集

**图 3** 自我血糖监测 7 点指尖血糖谱的变化 (全分析集)

件及其严重程度和与试验药物的关系分析、低血糖事件的分析、常规实验室检查的分析、心电图、定期评估生命体征、身体状况和体重。锐舒霖组

和诺和锐组的不良事件、严重不良事件与低血糖事件发生情况差异无统计学意义。此外,两组在实验室检查、12 导联心电图、生命体征和体重、体格检查等方面也均未出现明显异常。因此,锐舒霖和诺和锐的不良事件、严重不良事件与低血糖事件等发生情况相近,其安全性相似。两组具体情况如下。

1. 不良事件: 锐舒霖组和诺和锐组分别有 324 例和 108 例发生了不良事件,其中与研究药物相关的不良事件分别有 26 和 9 例;严重不良事件分别发生在 30 和 11 例患者中,其中与研究药物相关的严重不良事件分别为 1 例和 0 例;导致退出试验的不良事件分别 10 例和 1 例。两组间发生情况差异无统计学意义。研究过程中常见不良事件(任一治疗组的发生率 $\geq 5\%$)为高脂血症、尿路感染、上呼吸道感染病毒感染、上呼吸道感染、血压升高、头晕、糖尿病肾病与糖尿病性视网膜病(表 5)。两组间不良事件的发生率基本相似。

2. 低血糖(表 6): 562 例安全性分析中,锐舒霖组有 254 例发生低血糖事件,发生率为 60.05%;诺和锐组有 77 例发生低血糖事件,发生率为 55.40%;锐舒霖组和诺和锐组严重低血糖发生率、获得证实的症状性低血糖发生率、无症状低血糖发生率、可能的症状性低血糖发生率及相对低血糖发生率均未见统计学差异, P 值均 >0.05 。锐舒霖组与诺和锐组中有低血糖事件患者的人均发生次数分别为 3.87 次和 4.83 次。

表 4 FAS 和 PPS 人群两组及治疗前后 7 点指尖血糖谱比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

监测点	时间	FAS		P 值	PPS		P 值
		锐舒霖组 (410 例)	诺和锐组 (133 例)		锐舒霖组 (371 例)	诺和锐组 (125 例)	
早餐前	基线	9.58±3.06	9.51±3.13	0.674	9.53±2.96	9.39±3.11	0.440
	24 周后	8.46±2.57	8.38±2.29	0.959	8.47±2.54	8.41±2.31	0.968
早餐后 2h	基线	13.22±5.10	13.55±5.52	0.828	13.22±5.14	13.39±5.37	0.963
	24 周后	10.31±3.59	10.40±3.39	0.604	10.36±3.63	10.32±3.38	0.906
午餐前	基线	10.63±4.51	10.91±4.88	0.720	10.71±4.58	10.80±4.68	0.851
	24 周后	9.10±3.40	8.74±3.45	0.194	9.12±3.44	8.65±3.32	0.144
午餐后 2h	基线	13.52±5.22	12.95±4.91	0.294	13.58±5.28	12.89±4.77	0.248
	24 周后	10.48±3.52	10.21±3.79	0.189	10.45±3.52	10.23±3.79	0.248
晚餐前	基线	12.19±4.57	11.44±4.65	0.117	12.11±4.58	11.38±4.64	0.143
	24 周后	9.79±3.65	9.54±4.07	0.157	9.80±3.64	9.54±4.12	0.140
晚餐后 2h	基线	12.69±5.08	12.08±4.49	0.374	12.56±5.09	12.02±4.52	0.490
	24 周后	10.56±3.85	10.03±3.39	0.365	10.52±3.75	9.94±3.41	0.260
晚间睡前	基线	11.96±4.98	11.51±4.43	0.600	11.88±4.94	11.38±4.42	0.519
	24 周后	10.46±3.72	9.86±3.44	0.108	10.41±3.73	9.65±3.33	0.049

注: FAS 为全分析集; PPS 为符合方案集



表 5 研究过程中常见不良事件(任一治疗组的发生率 $\geq 5\%$)

SOC 名称	PT 名称	锐舒霖组(423 例)			诺和锐组(139 例)			P 值
		例次	例数	百分率(%)	例次	例数	百分率(%)	
代谢及营养类疾病	高脂血症	52	49	11.58	16	16	11.51	1.00
感染及侵染类疾病	尿路感染	45	39	9.22	11	8	5.76	0.222
	上呼吸道病毒感染	38	34	8.04	12	10	7.19	0.857
	上呼吸道感染	37	34	8.04	10	10	7.19	0.857
各类检查	血压升高	32	28	6.62	13	10	7.19	0.846
各类神经系统疾病	头晕	27	19	4.49	10	10	7.19	0.267
肾脏及泌尿系统疾病	糖尿病肾病	9	9	2.13	7	7	5.04	0.083
眼器官疾病	糖尿病性视网膜病	24	24	5.67	6	6	4.32	0.666

注:SOC 为系统器官分类;PT 为首选术语

表 6 两组各种低血糖事件发生情况比较

事件	锐舒霖组(423 例)			诺和锐组(139 例)			P 值
	例次	例数	百分率(%)	例次	例数	百分率(%)	
低血糖事件	982	254	60.05	372	77	55.40	0.371
严重低血糖	1	1	0.24	0	0	0.00	1.00
获得证实的症状性低血糖	448	170	40.19	234	51	36.69	0.485
无症状性低血糖	340	130	30.73	104	42	30.22	1.00
可能的症状性低血糖	65	40	9.46	8	7	5.04	0.114
相对的低血糖	128	73	17.26	25	15	10.79	0.080

五、免疫原性分析

基线时,锐舒霖组有 141 例门冬胰岛素特异性抗体呈阳性,发生率为 34.39%,诺和锐组有 44 例门冬特异性抗体呈阳性,发生率为 33.08%;治疗后 12 周,锐舒霖组有 150 例门冬胰岛素特异性抗体呈阳性,发生率为 37.22%,诺和锐组有 52 例门冬特异性抗体呈阳性,发生率为 39.39%;治疗后 24 周,锐舒霖组有 128 例门冬胰岛素特异性抗体呈阳性,发生率为 31.68%,诺和锐组有 48 例门冬特异性抗体呈阳性,发生率为 36.36%。抗体阳性的比例在治疗后 12~24 周随着治疗时间的推移未出现明显的变化,且两组差异也没有统计学意义($P=0.320$)。

治疗后 12 周,锐舒霖组由阴性转阳性有 39 例,占 9.68%;诺和锐组由阴性转阳性有 15 例,占 11.36%;锐舒霖组由阳性转阴性有 28 例,占 6.95%;诺和锐组由阳性转阴性有 7 例,占 5.30%,两组差异无统计学意义($P=0.708$)。治疗后 24 周,锐舒霖组由阴性转阳性有 30 例,占 7.43%;诺和锐组由阴性转阳性有 14 例,占 10.61%。锐舒霖组由阳性转阴性有 42 例,占 10.40%;诺和锐组由阳性转阴性有 10 例,占 7.58%,两组差异也没有统计学意义($P=0.360$)。

六、每日胰岛素剂量使用比较

入组时(FAS)锐舒霖组制定的每日胰岛素总起始剂量(43.68 ± 14.31)IU,诺和锐组为($42.82\pm$

14.98)IU,两组差异无统计学意义($P=0.333$)。入组时制定锐舒霖组餐时胰岛素剂量(25.81 ± 10.26)IU,诺和锐组为(25.30 ± 10.50)IU,两组差异无统计学意义($P=0.372$)。治疗后 24 周,每日胰岛素总剂量(餐时+基础)锐舒霖组为(54.54 ± 18.99)IU,诺和锐组为(52.59 ± 18.63)IU,两组差异无统计学意义($P=0.279$)。

本研究采用了餐时胰岛素(锐舒霖或诺和锐)联合基础胰岛素(来得时)的治疗方案,去除基础胰岛素来得时剂量后对每日餐时胰岛素总剂量进行单独分析,治疗后 24 周,每日餐时胰岛素总剂量锐舒霖组为(32.24 ± 12.62)IU,诺和锐组(31.06 ± 11.96)IU,两组差异无统计学意义($P=0.369$)。

讨 论

糖尿病是 21 世纪全球进展最快的紧急情况之一,糖尿病导致过早死亡和残疾,给社会带来沉重的经济负担。截至目前,中国糖尿病患者人数排名世界第一^[4]。中国成人糖尿病流行病学最新数据表明,中国成人糖尿病患病率保持增长趋势,根据 1999 年 WHO 标准,中国成人糖尿病患病率为 11.2%^[5]。餐后血糖是早期诊断糖尿病的重要指标,也是糖尿病慢性并发症的重要诱因。在轻、中度高



血糖患者中,餐后高血糖起主要作用,血糖控制越接近达标($HbA1c < 6.5\%$),餐后血糖的控制越重要^[6]。多项研究证实,餐后高血糖增加了糖尿病微血管并发症、心血管疾病、全因死亡以及认知功能损害的风险^[7-10]。一项关于中国患者的血糖管理研究特别强调,中国患者要着重管理餐后血糖,因为发现中国糖尿病患者 β 细胞功能缺陷更为严重,导致胰岛素分泌不足现象更严重,餐后血糖水平更高^[11]。在中国、日本与韩国进行的糖尿病研究表明,餐后血糖是东亚 2 型糖尿病患者的重要治疗目标^[12-15]。

为了降低餐后血糖波动幅度,使糖尿病患者血糖平稳达标,迫切需要起效快、有效性佳、降低低血糖风险、适用人群广泛、易被我国糖尿病患者接受的餐时胰岛素。门冬胰岛素是一种餐时胰岛素,它将人胰岛素 B 链上第 28 位的脯氨酸替换为天门冬氨酸,形成六聚体的倾向比人胰岛素低,与人胰岛素相比,皮下吸收速度更快;门冬胰岛素等电点低,稳定性好,不易形成沉淀^[16];与人胰岛素相比,门冬胰岛素结晶更少^[17];注射后 10~20 min 起效,40~60 min 达药效高峰,作用时间 3~5 h^[18];达到最高血药浓度的平均时间为人胰岛素的 50%,药效高峰与餐后血糖高峰时间一致,降低餐后血糖漂移;达峰浓度是人胰岛素的 2 倍,更有效地降低餐后血糖的增幅;作用时间短,显著降低低血糖的风险^[19]。

本研究结果表明,锐舒霖组和诺和锐组治疗糖尿病 24 周后均能显著降低 $HbA1c$,锐舒霖在治疗糖尿病的有效性上非劣效于诺和锐;两组 $HbA1c$ 达标率($< 7.0\%$, $< 6.5\%$)差异无统计学意义;两组的 2hPG 在治疗后均具有统计学意义的降低;7 点指尖血糖在锐舒霖组与诺和锐组较基线都有不同程度的下降,入组时与治疗后 24 周的每日胰岛素总剂量两组差异无统计学意义。锐舒霖与诺和锐控制血糖的总体能力相当。PPS 的分析结果与 FAS 分析结果一致。

免疫原性是生物药作为抗原刺激机体产生体液或细胞免疫反应,产生的抗药抗体可以让生物活性消失,或抑制所有同类产品的有效性^[20-21],锐舒霖组和诺和锐组在治疗 24 周后,门冬胰岛素特异性抗体的阳性比例随着治疗时间的推移均未出现明显的变化,两组无明显差异,且对治疗的有效性($HbA1c$ 下降)和安全性(低血糖)均未产生影响。同时,锐舒霖组和诺和锐组的各项安全性指标:低血糖、严重低血糖事件发生率、不良事件的发生率、与研究药物相关的不良事件发生率、严重不良事件

发生率、与研究药物相关的严重不良事件发生率及导致退出的不良事件发生率均相近。实验室检查指标(血常规、尿常规、血生化)和心电图检测两组有临床意义的变化例数相似,两组治疗前后生命体征各项指标无明显改变。

本研究结果显示,通化东宝药业股份有限公司研制的基因工程合成的门冬胰岛素注射液锐舒霖对糖尿病治疗具有良好的疗效,用于糖尿病患者的血糖控制安全、有效,具有良好的临床应用价值,可作为临床医师使用胰岛素血糖控制不佳患者的理想选择。

利益冲突 本研究由通化东宝药业股份有限公司资助

志谢 无锡市人民医院 卜瑞芳;北京协和医院 肖新华;天津市人民医院 林静娜;中南大学湘雅二医院 周智广;中南大学湘雅三医院 莫朝晖;吉林大学第四医院 曹贵文;上海市第一人民医院 彭永德;苏州大学附属第一医院 成兴波对本研究做出的贡献

参 考 文 献

- [1] Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target $HbA1c$ levels[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 77(2): 280-285. DOI: 10.1016/j.diabres. 2006. 11.011.
- [2] Seshiah V, Kalra S, Balaji V, et al. Insulin aspart for the treatment of type 2 diabetes[J]. Diabetes Manag, 2015, 5(2):127-134.
- [3] Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society[J]. Diabetes Care, 2013, 36(5): 1384-1395. DOI: 10.2337/ dc12-2480.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 317-411. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [5] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369:m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [6] 周健,贾伟平,喻明,等. 上海地区中国人餐后血糖状态的特征[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(14): 970-975. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2006.14.009.
- [7] Takao T, Takahashi K, Yoshida Y, et al. Effect of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of retinopathy in patients with type 2 diabetes: An analysis using real-world long-term follow-up data[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(4): 930-937. DOI: 10.1111/ jdi.13194.
- [8] Takao T, Suka M, Yanagisawa H, et al. Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(4):600-608. DOI: 10.1111/jdi.12610.
- [9] Lalithambika CV, Arun CS, Saraswathy LA, et al. Cognitive impairment and its association with glycemic control in



- type 2 diabetes mellitus patients[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2019, 23(3): 353-356. DOI: 10.4103/ijem. IJEM_24_19.
- [10] Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics[J]. Neurology, 2006, 67(2):235-240. DOI: 10.1212/01.wnl.0000224760.22802.e8.
- [11] Jia W. Diabetes research in China: making progress[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(1): 9-10. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30094-8.
- [12] Dickinson S, Colagiuri S, Faramus E, et al. Postprandial hyperglycemia and insulin sensitivity differ among lean young adults of different ethnicities[J]. J Nutr, 2002, 132(9):2574-2579. DOI: 10.1093/jn/132.9.2574.
- [13] Zhang XM, Li PF, Hou JN, et al. Blood glucose profiles in East Asian and Caucasian injection-naïve patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral medication: a pooled analysis[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2018, 34(8):e3062. DOI: 10.1002/dmrr.3062.
- [14] Shimizu H, Uehara Y, Okada S, et al. Contribution of fasting and postprandial hyperglycemia to hemoglobin A1c in insulin-treated Japanese diabetic patients[J]. Endocr J, 2008, 55(4): 753-756. DOI: 10.1507/endocrj.k07e-142.
- [15] Ji L, Min KW, Oliveira J, et al. Comparison of efficacy and safety of two starting insulin regimens in non-Asian, Asian Indian, and East Asian patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the PARADIGM study[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2016, 9: 243-249. DOI: 10.2147/DMSO.S104752.
- [16] Poulsen C, Langkjaer L, Worsøe C. Precipitation of insulin aspart and insulin glulisine products used for continuous subcutaneous insulin infusion[J]. Diabetes Technol Ther, 2007, 9(1):26-35. DOI: 10.1089/dia.2006.0054.
- [17] Senstius J, Harboe E, Westermann H. In vitro stability of insulin aspart in simulated continuous subcutaneous insulin infusion using a MiniMed 508 insulin pump[J]. Diabetes Technol Ther, 2007, 9(1):75-79. DOI: 10.1089/dia.2006.0041.
- [18] Owens D, Vora J. Insulin aspart: a review[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2006, 2(5):793-804. DOI: 10.1517/17425255.2.5.793.
- [19] 李玲, 孙子林. 速效胰岛素类似物-门冬胰岛素在胰岛素泵中的应用[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(10):798-800. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2010.10.022.
- [20] Schellekens H. How to predict and prevent the immunogenicity of therapeutic proteins[J]. Biotechnol Annu Rev, 2008, 14: 191-202. DOI: 10.1016/S1387-2656(08)00007-0.
- [21] 王海学, 陆国才, 张子腾, 等. 生物类似药的免疫原性研究与评价技术思考[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(6):483-489. DOI: 10.11669/cpj.2015.06.004.

·读者·作者·编者·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会杂志社对一稿两投问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部作出说明。(2)如1篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(4)凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

