·综 述·

新型胰岛素制剂临床研究进展

董白雪[1]，任 毅[2]，杨 静[2*]
（1. 山西医科大学第一临床医学院，山西太原 030001；2. 山医科大学第一医院内分泌科，山西太原 030001）

摘要：糖尿病（diabetes mellitus，DM）一直以来是全球重大公共卫生课题之一，胰岛素是DM患者长久以来控制血糖不可替代的药物。为获得更佳降糖效果，提高患者依从性，胰岛素制剂不断更新迭代。现对胰岛素周制剂、胰岛素口服给药途径及胰岛素复方制剂等研究进展作一综述，旨在为临床提供参考。

关键词：糖尿病；基础胰岛素；口服胰岛素；胰岛素周制剂
中图分类号：R977.15 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)02-0192-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.014

Clinical research progress on the novel insulin formulations

DONG Baixue[1], REN Yi[2], YANG Jing[2*]
(*1. First School of Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China;*
2. Department of Endocrinology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China)

Abstract: Diabetes mellitus(DM) has always been one of the major global public health issues. Insulin has been an irreplaceable drug for controlling blood sugar in DM patients for a long time. In order to obtain better hypoglycemic effect and improve patient compliance, insulin preparations are constantly updated and iterated. This article reviewed the research progress in weekly basal insulin, oral insulin administration route and insulin compound preparation, in order to provide reference for clinical practice.

Key words: diabetes mellitus; basal insulin; oral insulin; weekly basal insulin

糖尿病（diabetes mellitus，DM）是一种慢性代谢性疾病，全球患病率逐年升高。预计至2030年中国20～79岁成年人群的DM患病率将达9.7%[1]，这将给我国带来更沉重的社会经济负担。胰岛素稳居DM治疗核心，其结构、持续时间、纯度、剂型及给药方式等相关研究不断取得重大突破，各种制剂相继问世，为广大DM患者带来福祉。其中，可提高患者胰岛素治疗依从性的口服胰岛素制剂、胰岛素周制剂及复方制剂最为热门。现对上述3种制剂的研究进展作一综述，旨在为临床提供参考。

1 新型胰岛素制剂研发热点

最早的可溶性胰岛素制剂作用持续时间短暂，往往需一日多次注射，并增加低血糖发生风险，极易导致患者依从性差。理想基础胰岛素治疗应尽可能类似生理基础胰岛素供应，即具有平坦无峰且长效的作用时间曲线，又能持续、稳定提供胰岛素以满足基础代谢需求[2]。学者通过不同机制以延长胰岛素作用时间[2—3]，现有机制包括注射后形成微沉淀、减少皮下贮库表面积、自我聚合成高阶结构、可逆结合蛋白、提高胰岛素制剂浓度、减少酶降解、

收稿日期：2023-10-28
作者简介：董白雪，硕士研究生，研究方向：内分泌与代谢相关疾病研究。
通信作者：杨静，博士生导师，教授，主任医师，研究方向：内分泌代谢遗传。
基金项目：山西省科技成果转化引导专项项目(201804D131044)

降低胰岛素受体（insulin receptor，IR）亲和力及清除率同时保留激动作用和生物活性等[4—5]。

胰岛素给药频率至少为一日 1 次，皮下注射是目前主要的给药途径，频繁注射、疼痛及低血糖是许多患者胰岛素治疗依从性差的重要原因[6—7]，故开发有效且侵入性小的胰岛素给药方式一直是研发热点。截至目前，已有大量关于非侵入性胰岛素给药方法的研究，包括口服给药、肺吸入给药、鼻腔黏膜给药、口腔黏膜给药、眼部给药、透皮释药、直肠给药及阴道给药等，其中胰岛素口服给药最引人瞩目。

此外，2 型（type 2，T2）DM 病理生理机制复杂，胰岛素制剂虽能有效降低 T2DM 患者糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，Hb）A1c 水平，但亦存在体质量增加、低血糖等事件的发生风险。不同机制降糖药物联合治疗是一种合理策略，如胰岛素制剂与胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）联合用药，二者机制互补，可增强疗效、提高 HbA1c 达标率，同时减少体质量增加、低血糖及胃肠道不适等不良反应。二者复方制剂的研发可简化给药方案，提高患者用药依从性，为 T2DM 管理提供“增效减负”的创新手段。

2 胰岛素周制剂

新型超长效基础胰岛素制剂一周仅需注射 1 次，且低血糖事件少见，是新型胰岛素制剂的研究热点之一。目前在研但未上市的胰岛素周制剂包括美国的 PE0139、AB101、LY3209590，英国的单链胰岛素 Fc 融合变体，丹麦的 Icodec 胰岛素，韩国的 HM12460A、HM12470，以及我国的 GZR4[8]，其中，诺和诺德公司的 Icodec 胰岛素[9] 和礼来公司的 LY3209590[10] 研发进度最快。

2.1 Icodec 胰岛素

Icodec 胰岛素有望成为首款上市的基础胰岛素周制剂[8]，是迄今为止研究最广泛、进程最快的胰岛素周制剂，诺和诺德公司已于今年提请上市申请。Icodec 胰岛素在人体内半衰期长达 196 h，一周注射 1 次即可覆盖 1 周基础胰岛素需求，年注射次数约 52 次[11—12]。Icodec 胰岛素与白蛋白亲和力较强而可逆，其与白蛋白的亲和力是地特胰岛素（insulin detemir）的 9.5 倍[11,13]。

目前，已有Ⅲ期大型临床研究（ONWARDS 1 ～ 6）纳入 4 000 余例 DM 患者，以评估 Icodec 胰岛素的安全性及有效性[14—20]。其中，ONWARDS 1、3、5 主要针对未使用胰岛素的 T2DM 患者；对既往接受过胰岛素治疗的 T2DM 患者进行胰岛素转换治疗研究的主要是 ONWARDS 2、4；ONWARDS 6 针对 T1DM 患者进行研究。ONWARDS 1 ～ 5 结果表明，无论在胰岛素起始或转换治疗的 T2DM 患者中，Icodec 较基础胰岛素可实现一周注射 1 次，兼具有效性及安全性；ONWARDS 6 结果表明，在 TIDM 患者中，Icodec 降糖作用非劣效于德谷胰岛素（insulin degludec，IDeg），严重低血糖事件发生率明显高于 IDeg 组[18]。

Icodec 胰岛素的上市申请主要基于这 6 项Ⅲ期临床研究结果，Icodec 适用于未接受过胰岛素治疗及基础胰岛素治疗不达标的 T2DM 患者，但其用于 T1DM 患者时需注意低血糖发生风险的增加[18]。

2.2 新型基础胰岛素周制剂 Fc（weekly basal insulin Fc，BIF，LY3209590）

BIF 是一种融合蛋白，由一种新型胰岛素单链变体与人免疫球蛋白 G2 的 Fc 结构域融合组成，半衰期长达 17 d[21—22]。体外数据显示，BIF 较人胰岛素对人 IR 的结合亲和力弱 2 个数量级，但具有完全激动作用。目前，BIF 的Ⅲ期临床研究仍处于招募阶段，两项Ⅱ期临床研究均报告了积极结果（NCT04450407、NCT04450394）[23—24]，表明在既往未接受过胰岛素治疗的 T2DM、T1DM 患者中，BIF 降糖效果与 IDeg 相当，且不良反应发生风险与 IDeg 无显著统计学差异。

3 胰岛素口服制剂

相较注射给药，口服给药更为方便、舒适，患者接受程度更高，且可模拟内源性胰岛素经门静脉

到达肝脏后进入外周循环，经此途径可重建生理性门静脉 - 外周胰岛素梯度，有利于降低低血糖及体质量增加的发生风险[25]。但胰岛素脂溶性差，口服后难以通过胃肠中的多个屏障（胃肠内的pH梯度变化、胃肠中消化酶降解作用、胃黏膜屏障及肠黏膜吸收屏障等）[26—27]，其生物利用度远低于注射给药。近年来，许多学者致力于探索胰岛素口服给药新策略，如脂质体、乳剂、微球、纳米颗粒、肠溶制剂、酶抑制剂及吸收促进剂等[27—28]，目前尚无胰岛素口服制剂成功上市。

目前，研发进度最快的口服胰岛素为ORMD-0801，其是一种口服重组人胰岛素肠溶胶囊制剂，采用肠溶包衣技术抑制小肠蛋白质水解作用，且添加吸收增强剂以改善多肽通过肠道上皮内壁的能力，使胰岛素进入体循环。Ⅱb期临床研究证实ORMD-0801对口服降糖药物疗效欠佳的T2DM患者具有治疗安全性及有效性[29]。天汇生物于2023年4月25日将ORMD-0801于国内申报上市（CXSS2300021）[30]，其作为全球首个申报上市的口服胰岛素制剂备受瞩目，2023年8月2日Oramed公司宣布与天汇生物合资推进口服胰岛素商业化[31]，未来口服胰岛素商业化将为DM患者带来新的治疗方案。

4 胰岛素复方制剂

研究显示，胰岛素与GLP-1RA联用可增强降糖作用，减少胰岛素使用剂量及药物注射次数，并减少单药治疗引起的体质量增加、低血糖及胃肠道不适等，有助于提高患者的治疗依从性[32—33]。复方制剂是指2种及以上、不同类别的药物按固定剂量比例混合而成的制剂，基础胰岛素/GLP-1RA复方制剂的研发可进一步简化降糖方案，实现机制互补，兼顾有效改善血糖，降低不良反应发生风险，进而提高患者的治疗依从性。

如今已有2种胰岛素/GLP-RA复方剂于2016年11月经美国FDA批准上市，包括IDeg/利拉鲁肽（liraglutide）复方制剂（IDegLira）及甘精胰岛素（insulin glargine）/利司那肽（lixisenatide）复方制剂（iGlarLixi）。此外，可实现一周注射1次的Icodec胰岛素/索马鲁肽（semaglutide）复方制剂（IcoSema）正处在Ⅲ期临床研究阶段，有望为T2DM患者带来更多治疗选择。

4.1 IDegLira注射液

诺和诺德公司开发的IDegLira是全球首个获批上市的基础胰岛素/GLP-1RA复方制剂，于2021年10月26日于我国获批上市。研究证实，健康成年人皮下注射IDegLira后，IDeg与利拉鲁肽可保留各自药代动力学及药效学特征，通过多种机制发挥协同降糖作用，一日注射1次即可，且不受进餐时间限制[34]。

一系列Ⅲ期临床研究DUAL旨在评估IDegLira在不同临床情景下的有效性及安全性，包括既往使用口服胰岛素、基础胰岛素或GLP-RA治疗但血糖控制不佳的T2DM患者。结果表明，IDegLira可有效降低HbA1c 1.3%～2.0%，且胃肠道不良事件发生率较低[35—42]，还可避免一日多次注射胰岛素，减少每日胰岛素总剂量[34]。研究表明，在既往接受基础胰岛素治疗但血糖控制欠佳的T2DM患者中，与基础胰岛素组相比，IDegLira治疗组心血管风险标志物改善更为明显[43]。此外，IDegLira已被纳入我国医保目录，与IDeg、利拉鲁肽相比，IDegLira是一种更具成本效益的治疗策略[44]。

4.2 iGlarLixi注射液

赛诺菲公司开发的iGlarLixi是一种甘精胰岛素与利司那肽固定比例的复方制剂，于2023年1月12日于我国获批上市，适用于血糖控制不佳的T2DM患者。多项Ⅲ期临床研究证实iGlarLixi对T2DM患者血糖管理、体质量管理及低血糖事件等更具优越性。LixiLan-L试验结果表明，对病程超1年且经胰岛素治疗但血糖控制不佳的T2DM患者，转换为iGlarLixi治疗较基础胰岛素能更好地降低糖化血红蛋白水平（−1.7% *vs* −1.1%），在体质量控制及低血糖发生率等方面均优于基础胰岛素，同时可改善血脂水平，实现心血管获益[45—46]。SoliMix研究结果表

明，在经基础胰岛素联合 1 ～ 2 种口服降糖药物治疗但血糖控制欠佳的 T2DM 受试者中，与预混胰岛素组相比，iGlarLixi 组糖化血红蛋白更低（7.3% *vs* 7.5%），体质量控制及低血糖事件方面表现更优[47]。LixiLan-G 试验结果表明，在接受 GLP-RA 治疗但血糖控制不佳的 T2DM 患者中，转换为 iGlarLixi 可改善总体血糖控制情况，与继续接受 GLP-1RA 治疗的患者相比，HbA1c 降幅更大，HbA1c ＜ 7% 达标率更高（62% *vs* 26%），空腹血糖、餐后 2 h 血糖和血糖波动及平均 7 点自我监测血糖谱均显著降低，且安全性良好，证明 iGlarLixi 可为降糖强化治疗提供安全、有效的选择[48]。

4.3 IcoSema

IcoSema 是一种诺和诺德公司开发的复方制剂，将 Icodec 与司美格鲁肽以 350 U/1 mg 的固定比例组合，目前处于Ⅲ期临床研究阶段，预计于 2024 年完成，有望进一步提高患者胃肠道耐受性和治疗依从性，相较单一组分有望进一步改善血糖控制情况，减轻体质量，降低低血糖发生风险。

5 展望

在未来，胰岛素仍将在 DM 治疗研究领域发挥基石作用，口服制剂、胰岛素周制剂、复方制剂前景广阔。其新型制剂的研究脚步不会停止，也许将来非注射胰岛素制剂甚至胰岛细胞疗法将克服困难，引领 DM 诊疗指南的重大革新。

参考文献：

[1] Liu J, Liu M, Chai Z, *et al*. Projected rapid growth in diabetes disease burden and economic burden in China: a spatio-temporal study from 2020 to 2030[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2023, 33: 100700.

[2] Retnakaran R, Zinman B. The ongoing evolution of basal insulin therapy over 100 years and its promise for the future[J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24(Suppl 1): 17-26.

[3] Cheng AYY, Patel DK, Reid TS, *et al*. Differentiating basal insulin preparations: understanding how they work explains why they are different[J]. Adv Ther, 2019, 36(5): 1018-1030.

[4] Schloot NC, Hood RC, Corrigan SM, *et al*. Concentrated insulins in current clinical practice[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 148: 93-101.

[5] McCrimmon RJ. ONWARDS and upwards for basal insulin[J]. Lancet, 2023, 401(10392): 1904-1905.

[6] Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(3): 488-496.

[7] Guzman SJ. A behavioral perspective of therapeutic inertia: a look at the transition to insulin therapy[J]. Diabetes Spectr, 2020, 33(1): 38-43.

[8] Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future![J]. Metabolism, 2022, 126: 154924.

[9] Singh AK, Singh A, Singh R, *et al*. Once-weekly basal insulin icodec: looking ONWARDS from pharmacology to clinical trials[J]. Diabetes Metab Syndr, 2022, 16(9): 102615.

[10] Moyers JS, Hansen RJ, Day JW, *et al*. Preclinical characterization of LY3209590, a novel weekly basal insulin Fc-fusion protein[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2022, 382(3): 346-355.

[11] Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, *et al*. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing[J]. Br Med J Open Diabetes Res Care, 2021, 9(1): e002301.

[12] Rosenstock J, Bajaj H S, Janež A, *et al*. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment[J]. N Engl J Med, 2020, 383(22): 2107-2116.

[13] Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, *et al*. Molecular engineering of insulin icodec, the first acylated insulin analog for once-weekly administration in humans[J]. J Med Chem, 2021, 64(13): 8942-8950.

[14] Bajaj HS, Goldenberg RM. Insulin icodec weekly: a basal insulin analogue for type 2 diabetes[J]. touchREV Endocrinol, 2023, 19(1): 4-6.

[15] Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, *et al*. Weekly icodec versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin[J]. N Engl J Med, 2023, 389(4): 297-308.

[16] Lingvay I, Asong M, Desouza C, *et al*. Once-weekly insulin icodec *vs* once-daily insulin degludec in adults with insulin-naive type 2 diabetes: the ONWARDS 3 randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2023, 330(3): 228-237.

[17] Bajaj HS, Bajaj HS, Davies M, *et al*. Once-weekly insulin icodec with dosing guide app versus once-daily basal insulin analogues in insulin-naive type 2 diabetes(ONWARDS 5): a

randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(11): 1476-1485.

[18] Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, *et al*. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1 – 6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25(2): 331-341.

[19] Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, *et al*. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2023, 11(6): 414-425.

[20] Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, *et al*. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2023, 401(10392): 1929-1940.

[21] Heise T, Chien JY, Beals JM, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the novel basal insulin Fc (insulin efsitora α), an insulin fusion protein in development for once-weekly dosing for the treatment of patients with diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25(4): 1080-1090.

[22] Moyers JS, Volk CB, Zhang C, *et al*. Cellular internalization and localization of once-weekly basal insulin Fc[J]. Diabetol Stoffwechs, 2022, 17(S1): S25-S26.

[23] Bue-Valleskey JM, Kazda CM, Ma C, *et al*. Once-weekly basal insulin fc demonstrated similar glycemic control to once-daily insulin degludec in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a phase 2 randomized control trial[J]. Diabetes Care, 2023, 46(5): 1060-1067.

[24] Frias J, Chien J, Zhang QY, *et al*. Safety and efficacy of once-weekly basal insulin Fc in people with type 2 diabetes previously treated with basal insulin: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2023, 11(3): 158-168.

[25] Elsayed A, Al-Remawi M, Jaber N, *et al*. Advances in buccal and oral delivery of insulin[J]. Int J Pharm, 2023, 633: 122623.

[26] Spoorthi Shetty S, Halagali P, Johnson AP, *et al*. Oral insulin delivery: barriers, strategies, and formulation approaches: a comprehensive review[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 242(Pt 3): 125114.

[27] Wang M, Wang C, Ren S, *et al*. Versatile oral insulin delivery nanosystems: from materials to nanostructures: international journal of molecular sciences[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3362.

[28] Iyer G, Dyawanapelly S, Jain R, *et al*. An overview of oral insulin delivery strategies (OIDS)[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 208: 565-585.

[29] Eldor R, Francis BH, Fleming A, *et al*. Oral insulin (ORMD-0801) in type 2 diabetes mellitus: a dose-finding 12-week randomized placebo-controlled study[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25(4): 943-952.

[30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 受理品种信息: CXSS2300021[EB/OL]. (2023-04-25)[2023-08-25]. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfbc646055026d.

[31] Inc OP. Oramed signs term sheet with HTIT to create a joint venture to advance oral drug delivery technology globally[EB/OL]. (2023-08-30)[2023-08-24]. https://oramed.com/oramed-signs-term-sheet-with-htit-to-create-a-joint-venture-to-advance-oral-drug-delivery-technology-globally/.

[32] Eng C, Kramer CK, Zinman B, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2014, 384(9961): 2228-2234.

[33] Inman TR, Plyushko E, Austin NP, *et al*. The role of basal insulin and GLP-1 receptor agonist combination products in the management of type 2 diabetes[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2018, 9(5): 151-155.

[34] 编写组德谷胰岛素利拉鲁肽注射液临床应用专家指导建议. 德谷胰岛素利拉鲁肽注射液临床应用专家指导建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(3): 209-215.

[35] Gough SCL, Bode B, Woo V, *et al*. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(11): 885-893.

[36] Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, *et al*. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira)[J]. Diabetes Care, 2014, 37(11): 2926-2933.

[37] Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, *et al*. The efficacy of

IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL Ⅲ randomized clinical trial[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(1): 101-114.

[38] Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, *et al*. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naive people with Type 2 diabetes: the DUAL Ⅳ trial[J]. Diabet Med, 2017, 34(2): 189-196.

[39] Lingvay I, Pérez Manghi 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]. J Am Med Assoc, 2016, 315(9): 898-907.

[40] Harris SB, Kocsis G, Prager R, *et al*. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL Ⅵ randomized clinical trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(6): 858-865.

[41] Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, *et al*. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: a randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(6): 1399-1408.

[42] Billings LK, Doshi A, Gouet D, *et al*. Efficacy and Safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin; DUAL Ⅶ randomized clinical trial[J]. Diabetes Care, 2018, 41(5): 1009-1016.

[43] Vilsbøll T, Blevins TC, Jodar E, *et al*. Fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) improves cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(6): 1506-1512.

[44] Wei R, Wang W, Huang X, *et al*. Evaluating the long-term cost-effectiveness of fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus other treatment regimens in the Chinese type 2 diabetes patients[J]. Diabetol Metab Syndr, 2023, 15(1): 173.

[45] Niemoeller E, Souhami E, Wu Y, *et al*. iGlarLixi reduces glycated hemoglobin to a greater extent than basal insulin regardless of levels at screening: post hoc analysis of LixiLan-L[J]. Diabetes Ther, 2018, 9(1): 373-382.

[46] Giorgino F, Shaunik A, Liu M, *et al*. Achievement of glycaemic control is associated with improvements in lipid profile with iGlarLixi versus iGlar: a post hoc analysis of the LixiLan-L trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(12): 2712-2717.

[47] Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, *et al*. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes: clinical outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial[J]. Diabetes Care, 2021, 44(10): 2361-2370.

[48] Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, *et al*. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1RA and oral antihyperglycemic therapy: the LixiLan-G randomized clinical trial[J]. Diabetes Care, 2019, 42(11): 2108-2116.

（编辑：虞　瑛）