·综 述·

胰岛素周制剂研究进展

唐珊珊，王育璠*
（上海交通大学医学院附属第一人民医院内分泌代谢科，上海 200080）

摘要：胰岛素在糖尿病（diabetes mellitus，DM）治疗中至关重要。随着胰岛素类似物持续作用时间的延长以及药效变异性的降低，长效基础胰岛素应运而生。为寻求更有利血糖控制、改善远期临床结局的基础胰岛素，同时最大限度提高患者依从性及治疗持续性，消除起始胰岛素治疗障碍，且不增加低血糖风险，胰岛素周制剂研发势在必行。现聚焦于目前最先进的两种胰岛素周制剂，从分子结构、药代动力学及已公布的临床研究数据进行综述，旨在为临床应用提供参考。

关键词：胰岛素周制剂；糖尿病；临床结局
中图分类号：R977.15　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)02-0209-04
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.017

Research progress on weekly basal insulin

TANG Shanshan, WANG Yufan*
(*Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China*)

Abstract: Insulin plays an important role in the treatment of diabetes mellitus(DM). With the prolongation of the continuous action time of insulin analogues and the decrease of the variability of the drug effect, the long-acting basic insulin came into being. In order to seek better basic insulin that is conducive to blood glucose control and improve long-term clinical outcomes, while maximizing patient compliance and treatment continuity, eliminating barriers to initial insulin therapy, and without increasing the risk of hypoglycemia, it is imperative to develop weekly basal insulin. This article focused on the two most advanced weekly basal insulin, and reviewed their molecular structure, pharmacokinetics and published clinical study data for clinical application.

Key words: weekly basal insulin; diabetes mellitus; clinical outcome

糖尿病（diabetes mellitus，DM）患病率逐年升高，造成沉重的社会医疗及经济负担[1]。2021 年国际 DM 联盟数据显示，全球 20 ～ 79 岁人群中 DM 患者已达 5.37 亿，预计至 2045 年患者总数将达 7.83 亿，我国 DM 患者数量持续位居全球榜首[2]。此外，我国 DM 患者知晓率、血糖控制达标率较低，且并发症发生率较高[3]。

高糖毒性对 DM 患者各器官和组织造成危害，血糖波动大、脆性高，尤对靶器官损伤严重，治疗费用及难度增加。长久以来，胰岛素在 DM 的治疗中始终处于重要地位[4—5]，其除可改善高血糖外，还能降低因胰岛素缺乏所致其他代谢紊乱的发生风险[6]。其中，基础胰岛素是 1 型 DM(type 1 diabetes mellitus，T1DM）胰岛素治疗的关键组成部分，亦是部分 T2DM 治疗不可或缺的选择。基础胰岛素约占全天胰岛素分泌总量的 50%，可有效维持葡萄糖稳态、调控葡萄糖代谢[7]，是国内外指南推荐的常用

收稿日期：2023-12-28
作者简介：唐珊珊，主治医师，研究方向：内分泌疾病诊治。
通信作者：王育璠，主任医师，研究方向：内分泌疾病诊治。

起始胰岛素[8—9]。

研究显示，同样是注射给药，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）周制剂较日制剂可更显著地改善治疗依从性、持久性，从而更好地控制血糖[10]。由此可推测，胰岛素周制剂可降低注射频次，对血糖达标意义重大[11—13]。现聚焦于目前在研未上市的胰岛素周制剂——Icodec胰岛素（诺和诺德公司）和胰岛素周制剂（weekly basal insulin Fc，LY3209590，礼来公司），从分子结构、药代动力学及已公布的研究数据进行综述，旨在为临床应用提供参考。

1 胰岛素周制剂的分子结构

Icodec胰岛素延续地特胰岛素（insulin detemir）、德谷胰岛素（insulin degludec）的脂肪酸酰化技术，去除人胰岛素B30位的苏氨酸，引入20碳的二十烷脂肪二酸，通过亲水性连接子与B29位的赖氨酸连接。Icodec胰岛素有3处氨基酸置换，分别是A14位酪氨酸替换为谷氨酸A14E、B16位酪氨酸替换为组氨酸B16H、B25位苯丙氨酸替换为组氨酸B25H[14]。Icodec胰岛素通过与白蛋白牢固且可逆性结合，减少胰岛素受体介导的清除及酶降解，显著延长作用时间。

LY3209590是一种新型单链胰岛素变体与人类免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G2的Fc结构域结合形成的融合蛋白，其与半衰期较长的内源性IgG的代谢循环途径相同，故可延长胰岛素作用时间。LY3209590有充分激动作用，表现出降低胰岛素受体的效力，且对人胰岛素生长因子1受体具有选择性[15]。

2 胰岛素周制剂的药理学特性

胰岛素半衰期越长，到达起始或剂量变化后的稳态所需时间就更长[16]。Icodec胰岛素半衰期约为196 h，达到最大浓度的中位时间为16 h，每周给药峰-谷比值是1.81[17]。LY3209590半衰期虽未对外公布，但已知其在1周的疗程中血药浓度稳态下的峰-谷比值是1.14[16]。前述表明，这两种胰岛素均可满足一周注射1次的给药需求。LY3209590在稳态下1周内降糖效果变化极小，在合理时间范围内需加载药量才能达到稳态，若无加载剂量，则需3个月以上才能达到“临床稳态”。Icodec较LY3209590可更快达到临床稳态，但在1周后其代谢活动波动较大。

3 胰岛素周制剂的疗效及安全性

Icodec胰岛素作为目前全球研究最全面的一种胰岛素周制剂，其Ⅱ期临床研究结果已发表。研究显示，Icodec胰岛素降糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，Hb）A1c水平与甘精胰岛素U100（insulin glargine）相当；自我血糖监测9点法结果显示，Icodec胰岛素组血糖改善优于甘精胰岛素U100组；Icodec胰岛素组低血糖年发生率为0.53，而甘精胰岛素U100组为0.46，两组低血糖事件持续时间相似，安全性相当[18]。在有基础胰岛素治疗史的DM患者中，Icodec胰岛素组葡萄糖目标范围内时间（time in range，TIR）显著高于甘精胰岛素U100组（72.9% *vs* 65.0%），HbA1c水平低于甘精胰岛素U100组[19]。另有研究显示，在无基础胰岛素治疗史的T2DM患者中，Icodec组HbA1c水平明显优于甘精胰岛素U100组，且TIR控制更好[20]。

Icodec胰岛素目前处于全面的Ⅲ期临床研发阶段（ONWARDS），以进一步评估其在不同治疗背景、不同类型DM中的有效性及安全性。其中，ONWARDS1、3、5研究对象为既往无胰岛素治疗史的T2DM患者；ONWARDS2、4研究对象为既往已接受胰岛素治疗的T2DM患者；ONWARDS6是在T1DM背景下，评估餐时胰岛素联合Icodec的有效性及安全性。ONWARDS3已达到主要研究终点，证实Icodec胰岛素在随访26周时降糖效果较德谷胰岛素非劣势，低血糖发生率无显著差异；ONWARDS4证实Icodec胰岛素在26周时降糖效果较甘精胰岛素U100非劣势[21]。

LY3209590目前仅有1项已完成的Ⅱ期临床研究。该研究招募对象为有基础胰岛素治疗史T2DM患者，共随访32周。结果显示，LY3209590组

HbA1c 水平、TIR 均非劣于德谷胰岛素组，日间血糖变异及低血糖发生率和相对风险均显著低于德谷胰岛素组，体质量增长亦低于德谷胰岛素组。LY3209590 还有 2 项为期 26 周的Ⅱ期临床研究，招募对象为既往无胰岛素治疗史的 T2DM 患者及部分接受胰岛素治疗的 T1DM 患者，对照组接受德谷胰岛素治疗，主要研究终点为 HbA1c 下降情况，次要终点为空腹血糖下降情况、低血糖发生率及 LY3209590 药代动力学特征[22]，这部分研究还在进行中。

4 胰岛素周制剂的临床适宜人群

在选择胰岛素周制剂最佳适应人群时，应考虑到患者依从性及生活质量，已接受多种降糖药物治疗但血糖控制情况仍不佳的 T2DM 患者是可能需要胰岛素周制剂治疗的人群，其中包括目前同时使用其他注射制剂（如 GLP-1RA）但血糖依然控制不理想者，或是对其他降糖药物存在禁忌证或不耐受者。一周 1 次的给药频率可能最适合血糖控制相对稳定、基础胰岛素需求量变化较低以及生活方式可预测的 DM 患者。在使用胰岛素周制剂方面，T1DM 患者较 T2DM 患者应更谨慎，特别是青少年患者，减少注射次数可显著改善其治疗依从性及血糖水平，且胰岛素水平相对稳定或能降低 T1DM 人群 DM 酮症酸中毒（diabetes mellitus ketoacidosis）的发生风险[22]。然而，胰岛素周制剂是否适合 T1DM 患者仍待观察。

5 展望与结语

胰岛素的发展与进步对进一步提升 DM 患者用药安全性及有效性具有积极作用。目前已知 Icodec 胰岛素和 LY3209590 在控制血糖方面与需每日注射的长效基础胰岛素效果相当，且低血糖事件也与基础胰岛素相似。胰岛素周制剂可帮助提高患者治疗依从性，降低治疗成本，有望开创胰岛素治疗新纪元，应用前景广阔。

参考文献：

[1] Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, *et al*. The global economic burden of diabetes in adults aged 20—79 years: a cost-of-illness study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(6): 423-430.

[2] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al*. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.

[3] Wang L, Peng W, Zhao Z, *et al*. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013—2018[J]. J Am Med Assoc, 2021, 326(24): 2498-2506.

[4] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, *et al*. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes－2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1): S140-S157.

[5] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, *et al*. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association(ADA) and the European Association for the Study of Diabetes(EASD)[J]. Diabetes Care, 2022, 45(11): 2753-2786.

[6] American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes－2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1): S111-S124.

[7] Borgono CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012, 41(1): 1-24.

[8] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes－2022[J]. Diabetes Care, 2022, 45(Suppl 1): S125-S143.

[9] 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): 315-409.

[10] Polonsky WH, Arora R, Faurby M, *et al*. Higher rates of persistence and adherence in patients with type 2 diabetes initiating once-weekly *vs* daily injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonists in US clinical practice(STAY study)[J]. Diabetes Ther, 2022, 13(1): 175-187.

[11] Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, *et al*. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(2): 144-149.

[12] Mody R, Huang Q, Yu M, *et al*. Adherence, persistence, glycaemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide once weekly at 12-month follow-up in a real-world setting in the United States[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(4): 920-929.

[13] Heise T, Meneghini LF. Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences[J]. Endocr Pract, 2014, 20(1): 75-83.
[14] 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.
[15] 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.
[16] 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 Diabetes, 2016, 8(1): 132-138.
[17] Becker RH, Nowotny I, Teichert L, *et al*. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(3): 261-267.
[18] Rosenstock J, Bajaj HS, 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.
[19] Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, *et al*. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes inadequately controlled on daily basal insulin: a phase 2 randomized controlled trial[J]. Diabetes Care, 2021, 44(7): 1586-1594.
[20] Lingvay I, Buse JB, Franek E, *et al*. A randomized, open-label comparison of once-weekly insulin icodec titration strategies versus once-daily insulin glargine U100[J]. Diabetes Care, 2021, 44(7): 1595-1603.
[21] 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.
[22] Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future![J]. Metabolism, 2022, 126: 154924.

（编辑：虞 瑛）

（上接第180页）

[18] Gurujeyalakshmi G, Hollinger MA, Giri SN. Pirfenidone inhibits PDGF isoforms in bleomycin hamster model of lung fibrosis at the translational level[J]. Am J Physiol, 1999, 276(2): L311-L318.
[19] 邹臻寰, 张小红, 李镇洲, 等. 吡非尼酮抑制转化生长因子β_1/转化生长因子活化激酶1通路改善大鼠腹膜纤维化[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(5): 460-469.
[20] Ueshima E,m Fujimori M, Kodama H, *et al*. Macrophage-secreted TGF-β_1 contributest of ibrobla stactivation andureter alastric-ture after ablation injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 317(7): F52-F64.
[21] 魏桂莲, 崔彩云, 张泽丽, 等. 吡非尼酮联合常规内科治疗在慢性阻塞性肺疾病继发肺间质纤维化病变的临床效果分析[J]. 中外医学研究, 2022, 20(32): 1-6.
[22] 周萌, 魏华. 吡非尼酮治疗结缔组织病继发间质性肺病临床疗效研究[J]. 扬州职业大学学报, 2020, 24(4): 49-52.
[23] 杨磊, 刘佳琦, 边原, 等. 吡非尼酮治疗新型冠状病毒导致肺纤维化的可能性[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(1): 8-12.
[24] 于海明, 李进英, 于兰, 等. PD-1单抗导致免疫检查点抑制剂相关肺炎1例——吡非尼酮治疗的安全性和有效性[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(7): 519-525.
[25] 陈华林, 刘美莲, 罗怡平, 等. 吡非尼酮治疗PD-1抑制剂信迪利单抗相关免疫性肺炎1例[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(7): 601-604.
[26] 杨阳, 周秋云, 宋映容, 等. 基于openFDA对吡非尼酮和尼达尼布药品不良反应的比较分析[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(3): 263-266.

（编辑：王 佳）