一步研究褪黑素抗惊厥作用的分子机制将为难治性癫痫患者的替代治疗或辅助治疗提供新的策略。

关键词：癫痫；褪黑素；海人酸盐；海马
中图法分类号：R977.1 文献标识码：A

参考文献：

[1] Mevissen M, Ebert U. Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats[J]. Neurosci Lett, 1998, 257(1): 13-16.
[2] Ebert U, Wlaz P, Loscher W. Anticonvulsant effects by combined treatment with a glycineB receptor antagonist and a polyamine site antagonist in amygdala-kindled rats[J]. Eur J Pharmacol, 1997, 322(2-3): 179-184.
[3] Gesta-Lotufo L V, Fonteles M M, Lima I S P, *et al*. Attenuating effects of melatonin on pilocarpine-induced seizures in rats[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2002, 131(4): 521-529.
[4] Champney T H, Hanneman W H, Legare M E, *et al*. Acute and chronic effects of melatonin as an anticonvulsant in male gerbils[J]. J Pineal Res, 1996, 20(2): 79-83.
[5] Borowicz K K, Kaminski R, Gasior M, *et al*. Influence of melatonin upon the protective action of conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice[J]. Eur Neuropharmacol, 1999, 9(3): 185-190.
[6] Raghavendra V, Kaur G, Kulkarni S K. Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2000, 10(6): 473-481.
[7] Mohanan P V, Yamamoto H A. Preventive effect of melatonin against brain mitochondria DNA damage, lipid peroxidation and seizures induced by kainic acid[J]. Toxicol Lett, 2002, 29(1-2): 99-105.
[8] Borowicz K K, Kaminski R, Gasiot M, *et al*. Influence of melatonin upon the protective action of conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 1999, 9(3): 185-190.
[9] Champney T H, Champney J A. Novel anticonvulsant action of chronic melatonin in gerbils[J]. Neuroreport, 1992, 3: 1152-1154.
[10] Walsh L A, Li M, Zhao T J, *et al*. Acute pentylenetetrazol injection reduces rat GABAA receptor mRNA levels and GABA stimulation of benzodiazepine binding with no effect on benzodiazepine binding site density[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1999, 289: 1626-1633.
[11] Stankov B, Biella G, Panara G, *et al*. Melatonin signal transduction and mechanism of action in the central nervous system: using the rabbit cortex as a model[J]. Endocrinology, 1992, 130(4): 2152-2159.
[12] Cobona F M, Niles L P. *In vitro* effects of melatonin on ^{3}H muscimol binding in rat brain[J]. Prog Neuro psychopharmacol Biol Psychiatry, 1984, 8(4-6): 669-672.
[13] Golombok D A, Escobar E, Burin L J. Chronopharmacology of melatonin: inhibition by benzodiazepine antagonism[J]. Chronobiol Int, 1992, 9(2): 124-131.
[14] Tan D X, Chen L D, Poeggeler B, *et al*. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical-scavenger[J]. Endocrine J, 1993, 1: 57-60.
[15] Kotler M, Rodriguez C, Sainz R M, *et al*. Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex[J]. J Pineal Res, 1998, 24(2): 83-89.
[16] Yamamoto H A, Mohanan P V. Melatonin attenuates brain mitochondria DNA damage induced by potassium cyanide *in vivo* and *vitro*[J]. Toxicology, 2002, 179(1-2): 29-36.
[17] Peled N, Shorer Z, Peled E, *et al*. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders[J]. Epilepsia, 2001, 42(9): 1208-1210.

（编辑 薛国文）

综述

文章编号：1000-5404(2005)03-0270-03

门冬胰岛素类似物研究概况

Advances in studies of insulin aspart analogues

杨妤欣 综述，陈 隽 审校 （重庆医科大学第二临床学院内分泌科，重庆 400010）

胰岛素（insulin, Ins）是所有1型糖尿病和多数2型糖尿病患者的主要治疗药物。理想的胰岛素应用模式是模拟生理性胰岛素分泌的情况以满足能量代谢的需要。在糖尿病（diabetes mellitus, DM）治疗中，胰岛素强化治疗已成为较为理想的治疗方法，能有效的减少或延缓1型和2型糖尿病慢性并发症的发生和发展。普通的短效人胰岛素应用广泛，但也存在较多不足，尤其是皮下注射后吸收和达到峰值速度均较缓慢，与正常个体餐后胰岛素的分泌状态不同，因而控制餐后血糖不甚理想[1]。由于药物浓度的峰值不能与餐后血糖高峰吻合，故易导致餐后高血糖和药物吸收后低血糖的发生。为减少DM不良事件的发生，使胰岛素强化治疗更为安全、有效和方便，新的短效胰岛素类似物不断得以开发。门冬胰岛素（insulin aspart, IAsp）便是其中一种快速作用的重组胰岛素类似物。

1 临床前药理学

在临床前评估中，IAsp除皮下吸收速度更快以外，其余性质被认为与人胰岛素（human insulin, HI）是相似的。其中包括胰岛素受体亲和力、胰岛素受体解聚速率、胰岛素受体酪氨酸激酶活性、IGF-I受体亲和力、促有丝分裂能力、药物代谢机制和毒理学性质等[2]。

Lindholm等[3]研究发现，IAsp在动物实验（猪）中的药代动力学及药效学特性与人的试验结果相似，其皮下吸收速度比HI更快，最大血清胰岛素浓度（maximum serum insulin concentration, $C_{max(ins)}$）更高，达到最大血清胰岛素浓度的时间（time to $C_{max(ins)}$, $t_{max(ins)}$）更短。IAsp和HI两者相比，$C_{max(ins)}$为[(204±76) *vs* (122±34) pmol/L]，$t_{max(ins)}$为[(73±23) *vs* (99±38) min]，但在大鼠与狗的试验中，IAsp与HI在吸收速率上却没有显著差别。对

作者简介：杨妤欣（1980-），女，四川省达州市人，硕士研究生，主要从事糖尿病骨质疏松方面的研究。电话：(023)66818031

收稿日期：2004-06-14；修回日期：2004-11-13

此可能的解释为，大鼠和狗的皮下脂肪含量与猪或人相比较少，药物更易扩散。

2　药代动力学及药效学特点

HI 吸收速率缓慢的最主要原因是 HI 分子有自我聚集成六聚体的趋势，而该六聚体不能直接被吸收，必须解聚后以单体形式才能被皮下组织吸收入血。IAsp 作为重组胰岛素类似物的一种，其快速吸收的作用机制是 HI B 链上第 28 位的脯氨酸被门冬氨酸替代，使 IAsp 聚集成六聚体的趋势减弱[4]，只有在高浓度（例如药瓶中的原液）时以六聚体形式存在。当皮下注射后，很快解聚为二聚体或单体，因而提高了吸收速率[3]。

药代动力学显示，IAsp 的吸收速率明显快于 HI，高峰出现早，最大浓度相对较高。在对健康志愿者、1 型及 2 型 DM 患者的研究中[3,5-10]，不论餐前或餐后，相同剂量（0.025 ~ 0.20 U/kg）皮下注射后，IAsp 的 $t_{max(ins)}$ 短于 HI[(31 ~ 71) *vs* (61 ~ 145) min，$P < 0.05$]，$C_{max(ins)}$ 高于 HI[(138 ~ 518) *vs* (59 ~ 288) pmol/L，$P < 0.05$]，且回到基线水平快，其生物利用度与 HI 相似，也无明显性别差异。在对儿童及青少年 1 型 DM 患者研究中结果类似[11]，其 $t_{max(ins)}$ 大约为 HI 的 1/2（40 *vs* 75 min，$P < 0.01$），$C_{max(ins)}$ 大约为 HI 的 2 倍（881 *vs* 422 pmol/L，$P < 0.01$），且 IAsp 在体内的代谢过程更为短暂（$P < 0.05$）。Heinemann 等[9]的研究表明，皮下注射胰岛素后，药物血清浓度—时间曲线下面积（area under the concentration-time curve，AUC）IAsp 2 h 内显著高于 HI（1 848 *vs* 966 nmol·h/L，$P < 0.01$），10 h 后两者 AUC 相当（3 138 *vs* 3 174 nmol·h/L，$P < 0.01$）。在健康志愿者中进行的正葡萄糖钳夹试验也显示 IAsp 与 HI 相比，前者降血糖作用较快，维持作用的时间较短[9,10]。

皮下注射 Ins 后，完全吸收需要数小时，但其在体内的半衰期却只有几分钟。所以，半衰期是影响其吸收过程的最主要因素。Home 等[5]的研究发现，IAsp 的半衰期明显短于 HI（76 *vs* 122 min，$P < 0.05$）。平均存留时间（mean residence time，MRT）是一个对药物半衰期、吸收速度、分布、清除等全面评价的指标。在目前已进行的研究中，IAsp 的 MRT 均短于 HI[3]。

在药效学方面，由于 IAsp 起效快，达峰值时间短，有数据显示[6,7]，餐前注射 IAsp 能更好的模拟人生理性胰岛素的分泌，使其与餐后血糖高峰吻合，故在餐后血糖控制上，IAsp 要优于 HI（$P < 0.05$）。且 IAsp 还可餐后 15 min 或餐时即刻给药，控制血糖作用与餐前给药相似。IAsp 注射后，整个代谢过程速度更快，恢复基础状态的速度也快，因而餐后血糖易控制，24 h 血糖波动幅度更小，长期血糖控制优于 HI[6,7]。

3　临床疗效

Home 等[12]的另一研究发现，相对于 HI，使用 IAsp 后，空腹的血糖水平与果糖胺水平两者相当，24 h 血糖下降程度可达 22%（$P < 0.01$），可明显提高餐后血糖控制水平（$P < 0.05$），但夜间血糖控制较差。Mortensen 等[11]在一项对 6 ~ 17 岁的1 型 DM 患者血糖控制的研究中，与 HI 相比，IAsp 能更显著的降低患者的血糖水平（$P < 0.05$）。对于长期血糖控制，几项大型的随机、非盲或双盲、多中心的临床试验[12-17]（包括 1 型、2 型 DM 患者），证实了 IAsp 的临床疗效。中效胰岛素（NPH）为基础胰岛素，采用相同剂量，每日 1、2 次，IAsp 餐前即刻给药或餐后 15 min 给药，HI 餐前 15 ~ 30 min 给药。结果显示，IAsp 能更好的控制患者平均糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）水平（$P < 0.05$）。Bretzel 等[12]研究发现 2 型 DM 患者，分别使用 IAsp、HI 及 BHI30 治疗 3 个月后，HbA1c 下降（0.91 ± 1.00）、（0.73 ± 0.87）和（0.65 ± 1.10）。Bode 等[18]在胰岛素泵（continuous subcutaneous insulin infusion，CSII）的治疗研究中，通过对包括 19 名 1 型及 2 型 DM 患者为期 6 个星期的治疗，观察到 HI 组 HbA1c 从（7.2 ± 0.9）%降至（7.1 ± 0.6）%，而 IAsp 组 HbA1c 从（7.22 ± 0.8）%降至（6.9 ± 0.9）%。

在预混胰岛素治疗[14,15,19]中，无论是 1 型或 2 型 DM，尽管 BIAsp30（30% soluble rapid-acting and 70% protamine-bound insulin aspart）与 BHI30（30% soluble HI and 70% protamine-bound soluble HI）对于长期血糖控制效果相当，但 BIAsp30 提供了更明显有效的餐后血糖控制，患者对使用 BIAsp30 治疗更为满意。McSorley 等[20]研究发现，每日两次使用 BIAsp30，能明显缩小餐后血糖的波动范围，降低最高血糖水平并缩短餐后达到最高血糖水平的时间（$P < 0.05$）。

4　减少低血糖事件的发生

为严格控制 DM 患者血糖水平，延缓 DM 病情进展，临床上常采用餐前强化胰岛素治疗方案，但严重低血糖事件的发生，已成为该方案实施的主要障碍。Simon 等[21]的研究报道，强化胰岛素治疗发生严重低血糖事件的风险几乎 3 倍于传统的胰岛素治疗。因此，临床上建议采用快速作用的胰岛素类似物，以更好的模拟生理性胰岛素的分泌，使胰岛素峰值浓度与餐后血糖高峰相吻合，降低强化治疗方案带来的低血糖事件发生的风险。

临床研究中表明，IAsp 因其吸收及作用速度比 HI 快，故可更有效的控制餐后血糖，并减少严重的，特别是夜间严重低血糖事件的发生。Simon 等[21]在一项随机双盲交叉实验中对 155 名 1 型 DM 患者行基础—餐前强化 Ins 治疗，对比 IAsp 与 HI 低血糖发生率及总体血糖控制情况，结果显示，虽然总的严重低血糖事件发生率以及白天低血糖事件发生率两者并无统计学差异，但 IAsp 明显减少了夜间（24:00 ~ 06:00）严重低血糖事件的发生，与 HI 相比，减少达 72%（0.017 *vs* 0.056 次/月，$P < 0.05$），轻度低血糖事件的发生率也有减少，与 HI 相比，减少 7%（2.98 *vs* 3.19 次/月，$P < 0.05$）。另外，Home[15]研究发现，IAsp 较 HI 发生严重低血糖事件的相对危险度（RR）为 0.83，夜间严重低血糖事件发生比 HI 低（1.3% *vs* 3.4%，$P < 0.05$），迟发餐后低血糖事件（餐后 4 ~ 6 h）也较 HI 低（1.8% *vs* 5.0%，$P < 0.05$）。Raskin 等[13]研究显示，IAsp 组夜间的低血糖事件为 4%，而 HI 为 8%（$P = 0.013$）。Bode[17]发现，在 CSII 治疗[18]中，IAsp 与 HI 均能较好的控制 DM 患者的血糖水平[(8.2 ± 1.9) *vs* (8.5 ± 2.1) mol/L]和 HbA1c[(6.9 ± 0.06)% *vs* (7.1 ± 0.06)%]水平，但 IAsp 更能降低每位患者低血糖事件发生次数（平均，2.9 *vs* 6.2 次）。

5　剂量、用法及安全性

Lindholm 等[22]在 6 ~ 12 个月的研究中发现，IAsp 能和 HI 一

样被人体很好的耐受，绝大部分 DM 患者不产生特异性抗体，但与 HI 会产生交叉抗体，其高峰在 3 个月左右，之后逐渐回到基线水平。这些抗体不会影响 DM 患者的血糖控制和导致 DM 不利事件的发生。肥胖、轻度的肝肾功能损害不会影响 IAsp 的代谢[23~25]。除低血糖事件外，未发现 IAsp 有其它的副作用或导致其他 DM 不良事件的发生。低血糖事件常发生在禁食，或是餐前剂量 > 0.1 U/kg 的情况下，当剂量 ≤ 0.08 U/kg 时，IAsp 的使用是比较安全的[3]。

使用 IAsp 时，应在餐前 5 ~ 10 min 或餐时使用，其剂量应根据每位患者先前的胰岛素治疗史及目前的血糖水平状况个体化，并应随时监测其血糖水平，定期评估 HbA1c 水平。

综上所述，IAsp 作为一种新的快速作用的重组胰岛素类似物，由于分子结构的不同，使其皮下注射后能迅速被吸收，起效快，达峰值快，恢复基础状态快，从而能更好模拟生理性胰岛素分泌，更加符合生理要求。在胰岛素强化治疗中，也能更好的控制餐后血糖，使 DM 患者 HbA1c 水平能控制在理想的范围内，并能减少低血糖事件的发生，尤其是降低夜间严重低血糖事件的发生率。它可在餐时或餐后注射，使患者能有更灵活的生活和治疗方式，为广大 DM 患者提供了更为方便，有效的治疗选择。

关键词：门冬胰岛素；胰岛素治疗；糖尿病

中图法分类号：R977.15　　**文献标识码**：A

参考文献：

[1] 杨文英. 胰岛素治疗临床实践中的经验和教训[J]. 国外医学内分泌学分册，2003，23(3)：168 - 171.

[2] Gammeltoft S, Hansen B F, Dideriksen L H, *et al*. Insulin aspart: a novel rapid-acting human insulin analogue[J]. Exp Opin Invest Drugs, 1999, 8: 1431 - 1441.

[3] Lindholm A, Jacobsen L V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart[J]. Clin Pharmacokinet, 2001, 40(9): 641 - 659.

[4] Osterberg O, Erichsen L, Ingwersen S H, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of insulin aspart and human insulin[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2003, 30(3): 221 - 235.

[5] Home P D, Barriocanal A, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1999, 55(3): 199 - 203.

[6] Lindholm A, McEwen J, Riis A P. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-overtrial intype Ⅰ diabetes[J]. Diabetes Care, 1999, 22(5): 801 - 805.

[7] Rosenfalck A M, Thorsby P, Kjems L, *et al*. Improved postprandial glycemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin[J]. Acta Diabetol, 2000, 37(1): 41 - 46.

[8] Perriello G, Avogaro A, Emanuele B, *et al*. Superior meal-time glucose control with insulin aspart (NovoLogR) compared with human insulin in both normal weight and overweight people with type 2 diabetes - a randomized, stratified, double-blind, crossover trial [abstract no. 452-P][J]. Diabetes, 2002, 51(Suppl 2): A111.

[9] Heinemann L, Weyer C, Rauhaus M, *et al*. Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid-acting insulin analog insulin aspart [J]. Diabetes Care, 1998, 21(11): 1910 - 1914.

[10] Mudaliar S R, Lindberg F A, Joyce M, *et al*. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects[J]. Diabetes Care, 1999, 22(9): 1501 - 1506.

[11] Mortensen H B, Lindholm A, Olsen B S, *et al*. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes [J]. Eur J Pediatr, 2000, 159(7): 483 - 488.

[12] Bretzel R G, Arnolds S, Medding J, *et al*. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care. 2004, 27(5): 1023 - 1027.

[13] Raskin P, Guthne R A, Leiter L, *et al*. Use of insulin aspart: a fast-acting insulin analogue, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2000, 23(5): 583 - 588.

[14] Christiansen J S, Vaz J A, Metelko Z, *et al* . Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2003, 5(6): 446 - 454.

[15] Tamas G, Marre M, Astorga R, *et al*. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2001, 54(2): 105 - 114.

[16] Bretzel R G, Medding J, Hirschberger S, *et al*. Insulin aspart efficacy and safety compared to human soluble insulin and human premix insulin (30/70) in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2001, 44 (Suppl 1): A209.

[17] Danne T, Aman J, Schober E, *et al*. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2003, 26(8): 2359 - 2364.

[18] Bode B W, Strange P. Efficacy safety and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2001, 24(1): 69 - 72.

[19] Kvapil M, Mikolajczyk-Swatko A, Ostergaard A H, *et al*. Biphasic insulin aspart 30 combined with metformin provides better glycemic control in poorly controlled type 2 diabetic patients[J]. Diabetes, 2002, 51 (Suppl 2): A104.

[20] McSorley P T, Bell P M, Jacobsen L V, *et al*. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in adults with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Ther, 2002, 24 (4): 530 - 539.

[21] Heller S R, Colagiuri S, Vaaler S, *et al* Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes[J]. Diabet Med, 2004, 21(7): 769 - 775.

[22] Lindholm A, Jensen L B, Home P D, *et al*. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2002, 25(5): 876 - 882.

[23] Lyness W, Tyler J F, Lawrence A. Renal impairment does not affect insulin aspart pharmacokinetics in type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2001, 50 (Suppl 2): A441 - 442.

[24] Lyness W, Tyler J F, Lawrence A. Pharmacokinetics of the rapid-acting insulin analog, insulin aspart, is independent of hepatic function[J]. Diabetes, 2001, 50 (Suppl 2): A442.

[25] Lyness W, Tyler J F, Lawrence A. BMI does not affect insulin aspart pharmacokinetics in type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2001, 50 (Suppl 2): A124.

（编辑　汪勤俭）