临床研究 文章编号:0253-3626(2010)06-0945-03

重组人胰岛素注射液(优思灵 R)强化治疗 2 型糖尿病的疗效和安全性

曾 俊[1],杨刚毅[1],徐 秋[2],李 伶[3],李 钶[1],李生兵[1],陈文雯[1]

(1.重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆 400010;2.重庆市九龙坡区第二人民医院内科,重庆 400052;3.重庆医科大学检验系临床生化教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:以诺和灵 R 为对照,采用随机对照临床试验,说明预混人胰岛素注射液优思灵 R 治疗 2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus,T2DM)的有效性和安全性。方法:共入选 44 例 T2DM 患者,按 1:1 的比例随机分为优思灵 R 组(n=22)和诺和灵 R 组(n=22),治疗前和 12 周后分别测定受试者糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)水平,肝肾功能、体重和 BMI 值变化以及不良反应发生率。结果:治疗 12 周后,2 组患者 HbA1c、FPG 和 2 hPG 水平均明显降低($P\leq0.05$),但两组间无显著性差异($P>0.05$)。治疗前后两组间血脂、肝肾功能、体重和 BMI 值无显著性差异($P>0.05$)。结论:与诺和灵 R 相比,优思灵 R 在治疗 T2DM 方面具有一定的有效性和安全性,并具有良好的耐受性。

【关键词】2 型糖尿病;优思灵 R;有效性;安全性

【中国图书分类法分类号】R58 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-12-29

The efficacy and safety of recombinant human insulin Injection(Usiling R) in intensive treatment of type 2 diabetes

ZENG Jun, et al

(*Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To compare the efficacy and safety of Usiling R and Novolin R in treatment of type 2 diabetes with the randomized controlled clinical trial. *Methods*: 44 cases of T2DM were randomized into two groups (1:1) treated with Usiling R versus Novolin R, and compared the HbA1c, FPG, 2 hPG level, liver and kidney function, body weight, BMI, and the incidence of adverse events before and after 12 weeks of treatment. *Results*: Compared with pretreatment, at the end of 12 weeks' treatment, the decreased values of HbA1c, FPG and 2 hPG were all proved significantly in both Usiling R group and NovolinR group ($P\leq0.05$), but the changes of HbA1c, FPG and 2 hPG from baseline to endpoint were similar between the two treatment groups ($P>0.05$). The impact on blood lipids, liver and kidney function, body weight and BMI values had no significant difference, and between the two groups also had no significant difference ($P>0.05$). *Conclusion*: Usiling R and Novolin R have similar efficacy and safety profiles in the treatment of diabetic patients.

【Key words】T2DM; Usiling R; Efficacy; Safety

胰岛素是人体内唯一能够降低血糖的激素,随着分子生物学技术的发展,胰岛素的来源、纯度、作用时间、效价及制备方法等方面获得了极大的进展,尤其是近 20 年重组 DNA 技术的应用,生产出了高纯度(单组分)胰岛素。基因重组人胰岛素是通过重组 rDNA 技术生产的胰岛素,与内源性人胰岛素结构相同[1]。重组人胰岛素注射液(优思灵 R)是应用基因重组技术,通过酵母表达体系生产的人胰岛素,与人体产生的胰岛素结构完全一致,具有相同的功能。本研究将国产优思灵 R 与进口诺和灵 R 在 2 型糖尿病 T2DM 患者的强化治疗中进行对比,以评价其在临床应用中的有效性和安全性。

作者介绍:曾 俊(1982-),女,硕士,研究方向:糖尿病。

通讯作者:徐 秋,女,副主任医师,E-mail: xuqiu1001@yahoo.cn。

1 对象与方法

1.1 研究对象

共入选 T2DM 患者 44 例(男 23 例,女 21 例),平均年龄(50 ± 12)岁,所有患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。入选标准:①年龄 18 ~ 70 岁,性别不限。②BMI 为 18.0 ~ 30.0 kg/m^2。③服用 1 种或 2 种口服降糖药(除外胰岛素增敏剂)治疗,病情稳定且药物剂量稳定 1 个月以上,血糖

控制不佳者。④T2DM 患者在筛选前仅使用胰岛素治疗，病情稳定，且药物剂量稳定 1 个月以上，血糖控制不佳者。⑤新诊断的未用任何降糖药物的 T2DM 患者。⑥糖化血红蛋白≤13%且≥7.0%，同时满足以下 1 项：空腹静脉血糖(FPG)≤16.7 且≥7.0 mmol/L，或餐后 2 h 血糖(2 hPG)≥11.1 且≤25 mmol/L，或餐后 2 h 以后血糖≥11.1 且≤25 mmol/L。排除标准：①在参加本试验前 3 个月内曾接受过其他研究药物。②肝肾功能受损，谷丙转氨酶或谷草转氨酶高于正常上限 2 倍以上；肌酐超过正常值上限。③BMI≤18 或≥30 kg/m²。④在过去 5 年内有药物滥用史及酒精依赖史。⑤患者不愿意或不能够进行准确地血糖自我检测。⑥不能够依从研究者决定的胰岛素治疗和糖尿病饮食的患者。⑦出现反复发作的低血糖事件。⑧现在使用全身糖皮质激素治疗。⑨严重心脏病或心功能不全者。⑩严重的糖尿病及其他并发症。⑪已知对试验药品或相关产品过敏。⑫妊娠、哺乳或有意向妊娠，育龄期妇女未使用有效的避孕措施。⑬有精神病史者。入选的 T2DM 患者按 1:1 的比例随机进入优思灵 R 组 (n=22 例) 或诺和灵 R 组 (n=22 例)，分别接受优思灵 R 或诺和灵 R 皮下注射治疗。研究时间为 14 周，包括 2 周的筛选期和 12 周的治疗期。

1.2 研究方法

所有患者于研究起始日起均停用降糖药物，优思灵 R 组患者给予优思灵 R(珠海联邦制药股份有限公司研制)早、中、晚三餐前 15～30 min 皮下注射；诺和灵 R 组每天早、中、晚三餐前 15～30 min 给予皮下注射诺和灵 R(诺和诺德生产)；2 组均每天睡前皮下注射诺和灵 N，诺和灵 N 起始剂量为 4～8 U，短效胰岛素起始剂量为 4～8 U。根据 FPG 和 3 餐后 2 h 血糖调整剂量。在治疗第 1、2、4、8、12 周随访。筛选期、入组时和治疗 12 周后检测 HbA1C 和 2 hPG，每次随访检测 FBG，进行有效性评价。筛选期及 12 周时检测血尿常规、肝肾功能、血脂和心电图进行安全性评价。

1.3 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件分析数据。根据变量类型，计数变量比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；对于定量变量，组内比较采用配对 t 检验，2 组指标变化值比较采用成组设计 t 检验，若方差不齐采用 t' 检验。

2 结 果

2.1 入选基线情况比较

2 组患者的性别、年龄、身高、体重、体重指数(BMI)、体脂百分比(FAT)、HbA1c、FBG、2 hPG，以及肝肾功能等指标的差异均无统计学意义(表 1)，说明 2 组基线情况具有可比性。

2.2 有效性的评价

治疗前后两组 HbA1c、FBG 和 2 hPG 均有明显的下降(P≤0.05)。优思灵 R 组 HbA1c、FPG 和 2 hPG 下降幅度分别为 2.50%，2.97 mmol/L 和 5.56 mmol/L；诺和灵 R 组 HbA1c、FPG 和 2 hPG 下降幅度分别为 2.18%，2.41 mmol/L 和 5.55 mmol/L。但 2 组治疗前后指标的下降值比较，均无统计学意义(P>0.05)(见表 2)。

2.3 安全性评价及其他

2 组间治疗后体重、BMI、Tch、TG、HDL、LDL、ALT、AST、BUN 和 Cr 比较无显著性差异。见表 3。

表 1 优思灵 R 和诺和灵 R2 组一般临床生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	优思灵 R 组(n=22)	诺和灵 R 组(n=22)	检验统计量	P
性别 Gender 男(Male)	11	12	χ^2=0.091	0.763
女(Female)	11	10		
年龄(岁) Age	49.82 ± 15.23	50.14 ± 10.38	t'=−0.081	0.936
身高 Height (m)	1.61 ± 0.10	1.61 ± 0.09	t=−0.111	0.912
体重 Body weight (kg)	58.43 ± 12.38	62.82 ± 11.22	t=−1.231	0.225
体重指数 BMI(kg/m²)	22.49 ± 3.53	24.21 ± 3.74	t=−1.573	0.123
体脂 FAT(%)	26.90 ± 8.82	30.57 ± 10.48	t=−1.258	0.215
糖化血红蛋白 HbA1c(%)	10.59 ± 1.38	9.92 ± 1.31	t=1.634	0.110
空腹血糖 FPG(mmol/L)	10.83 ± 3.35	10.03 ± 2.56	t'=0.885	0.381
餐后 2 h 血糖 2hPG(mmol/L)	14.02 ± 4.74	14.99 ± 4.71	t=−0.682	0.499
总胆固醇 Tch(mmol/L)	5.40 ± 1.28	5.13 ± 1.15	t=0.744	0.461
甘油三酯 TG(mmol/L)	2.10 ± 2.41	1.90 ± 1.62	t=0.333	0.740
高密度脂蛋白 HDL(mmol/L)	1.33 ± 0.27	1.31 ± 0.36	t=0.208	0.836
低密度脂蛋白 LDL(mmol/L)	3.29 ± 1.03	3.02 ± 0.90	t=0.945	0.350
谷丙转氨酶 ALT(U/L)	23.68 ± 11.35	29.86 ± 14.56	t=−1.571	0.124
谷草转氨酶 AST(U/L)	20.09 ± 7.67	22.59 ± 8.66	t=−1.014	0.316
尿素氮 BUN(mmol/L)	6.69 ± 3.37	6.06 ± 1.78	t=0.781	0.439
肌酐 Cr(μmol/L)	70.41 ± 18.13	67.05 ± 19.51	t=0.592	0.557

表 2 优思灵 R 和诺和灵 R 2 组疗前、疗后指标变化组内和组间比较($\bar{x} \pm s$)

	优思灵 R 组			诺和灵 R 组		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
HbA1c(%)	10.59 ± 1.38	8.09 ± 1.13	2.50 ± 1.62*	9.92 ± 1.31	7.74 ± 1.25	2.18 ± 1.37*
FPG(mmol/L)	10.83 ± 3.35	7.86 ± 3.21	2.97 ± 4.31*	10.03 ± 2.56	7.63 ± 2.06	2.40 ± 2.71*
2hPG(mmol/L)	14.02 ± 4.74	8.46 ± 3.65	5.56 ± 4.91*	14.99 ± 4.71	9.44 ± 2.76	5.55 ± 4.25*

注:* 表示组内治疗前后比较差异有统计学意义($P \leq 0.05$)

表 3 优思灵 R 和诺和灵 R 2 组疗后安全性指标组间比较($\bar{x} \pm s$)

项目	优思灵 R 组(n=22)	诺和灵 R 组(n=22)	检验统计量	P
体重 Body weight (kg)	58.42 ± 11.58	63.46 ± 11.16	t=−1.178	0.245
体重指数 BMI(kg/m²)	22.92 ± 3.42	24.50 ± 3.95	t=−1.418	0.164
总胆固醇 Tch(μ mol/L)	4.55 ± 0.87	4.60 ± 1.01	t=−0.153	0.879
甘油三酯 TG(μ mol/L)	1.05 ± 0.38	1.50 ± 1.04	t'=−1.918	0.062
高密度脂蛋白 HDL(μ mol/L)	1.44 ± 0.28	1.34 ± 0.22	t=1.309	0.198
低密度脂蛋白 LDL(μ mol/L)	2.60 ± 0.80	2.59 ± 0.82	t=0.043	0.966
谷丙转氨酶 ALT(U/L)	21.86 ± 12.97	24.64 ± 12.52	t=−0.721	0.475
谷草转氨酶 AST(U/L)	21.64 ± 9.24	20.91 ± 5.26	t=0.321	0.750
尿素氮 BUN(mmol/L)	5.72 ± 1.55	6.37 ± 1.71	t=−1.321	0.194
肌酐 Cr(μ mol/L)	70.07 ± 18.88	65.97 ± 15.74	t=0.782	0.439

2 组在治疗过程中均发生了轻度低血糖事件,其中优思灵 R 组 1 例(4.5%)受试者出现了 2 次低血糖事件,诺和灵 R 组共 3 例(13.6%)受试者出现了 6 次低血糖事件。两组间不良反应发生率无显著性差异(Fisher 确切概率法,P=0.607)。

3 讨 论

糖尿病控制与并发症实验(Diabetes control and complications trial,DCCT)和英国糖尿病前瞻性研究(United Kingdom prospective diabetes study,UKPDS)等多项循证医学研究证明,糖尿病患者血糖控制不佳是糖尿病慢性并发症发生发展的重要因素之一,糖尿病慢性并发症是糖尿病患者致死致残的主要原因,因此严格控制血糖对预防或延缓糖尿病并发症发生具有重要意义[2,3]。胰岛素的使用是血糖达标重要手段。重组人胰岛素注射液诺和灵 R 在临床上已经得到广泛的应用,有效性和安全性都已经得到了充分的肯定。国产优思灵 R 与进口诺和灵 R 具有相似的产品特性,比较优思灵 R 与诺和灵 R 的疗效和安全性将有利于推广其在临床上的广泛使用,并有助于降低患者的治疗费用。

本研究结果显示,优思灵 R 和诺和灵 R 治疗糖尿病 12 周后均能有效的改善血糖,治疗前后两组 HbA1c、FBG 和 2hPG 均有明显的下降。HbA1c 分别下降 2.50%和 2.18%,2 组间下降差值比较无统计学意义;同样 2 组 FBG 和 2 hPG的下降差值也无统计学意义;而且 2 组在治疗的各个阶段胰岛素的用量也非常接近。同时,优思灵 R 组各项安全指标均与诺和灵 R 组相近。低血糖事件、夜间低血糖事件的发生率,2 组间均无统计学差异;2 组不良反应发生率、严重不良事件的发生率及导致患者退出的不良事件发生率均无统计学差异。治疗 12 周后,2 组患者的体重和 BMI 值均比治疗前增加,但差异无显著性。优思灵 R 在本研究中引起的体重增加的趋势与诺和灵 R 的影响相似。因此,本研究结果显示优思灵 R 对于糖尿病患者具有良好的疗效、安全性和耐受性。此外,本研究也提示优思灵 R 和诺和灵 R 均有使 TC、LDL 下降的作用,与其他同类研究结果一致。

总之,本研究结果表明,与诺和灵 R 相比,优思灵 R 能有效降低糖尿病患者 HbA1c、FBG 和 2 hPG,对血脂也有一定的改善作用,并具有良好的耐受性和安全性,低血糖发生较少。因此,优思灵 R 为糖尿病患者的治疗提供了又一新的选择。

参 考 文 献

[1] 张星映,冉爱琴,马力群,等. 诺和灵强化治疗糖尿病肾病临床疗效分析[J]. 西安医科大学学报,1999,20(2):223.

[2] UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. Lancet,1998,352:837-853.

[3] The Writing team for the diabetes control and complication trial/epidemiology of diabetes intervention and complication research group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus[J]. JAMA,2002,287:2563-2569.

(责任编辑:冉明会)