

中图分类号: R95; R977.1⁺5

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2025)01 - 0101 - 09

doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2025.01.022



德谷门冬双胰岛素治疗 2 型糖尿病有效性和安全性 Meta 分析

鲜树雍, 黄 哲[△]

(沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110000)

摘要:目的 系统评价德谷门冬双胰岛素治疗 2 型糖尿病(T2DM)的有效性与安全性。方法 采用计算机检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library, Clinicaltrials 及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库中自建库起至 2024 年 3 月关于比较德谷门冬双胰岛素(试验组)与基础胰岛素或预混胰岛素(对照组)治疗 T2DM 的随机对照试验(RCT)。采用 Cochrane 偏倚风险评估量表对纳入文献进行质量评价,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 15 项 RCT, 涉及患者 4 484 例。Meta 分析结果显示,与基础胰岛素比较,德谷门冬双胰岛素降低糖化血红蛋白(HbA_{1c})和空腹血糖(FBG)水平,增加体质量,降低低血糖事件、不良事件和严重不良事件的发生风险均无显著差异($P = 0.86, 0.89, 0.08, 0.13, 0.81, 0.07$);与预混胰岛素比较,德谷门冬双胰岛素能显著降低 FBG 水平[$MD = -1.42, 95\%CI(-1.44, -1.40), P < 0.000\ 01$]和低血糖事件发生风险[$RR = 0.92, 95\%CI(0.86, 0.98), P = 0.010$],但降低 HbA_{1c} 水平、增加体质量、降低不良事件和严重不良事件的发生风险均无显著差异($P = 0.19, 0.69, 0.58, 0.09$)。结论 德谷门冬双胰岛素治疗 T2DM 的疗效显著,且安全性高。

关键词:德谷门冬双胰岛素;糖化血红蛋白;空腹血糖;不良事件;Meta 分析

Efficacy and Safety of Insulin Degludec / Insulin Aspart in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus : A Meta - Analysis

XIAN Shuyong, HUANG Zhe

(Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China 110000)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of insulin degludec / insulin aspart (IDegAsp) in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** By retrieving PubMed, Embase, The Cochrane Library, Clinicaltrials, CNKI and WanFang, the randomized controlled trials (RCTs) related to IDegAsp (test group) versus premixed insulin or basal insulin (control group) in the treatment of T2DM were collected from the inception to March 2024. The Cochrane Risk Assessment Scale was used to evaluate the quality of the included studies, and RevMan 5.3 software was used to perform the Meta - analysis. **Results** A total of 15 RCTs were included, involving 4 484 patients. Meta - analysis results showed that compared with basal insulin, IDegAsp had no significant difference in the reduction of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) or fasting blood glucose (FBG) levels, the increase of body mass, or the decrease of hypoglycemic events, adverse events or serious adverse events ($P = 0.86, 0.89, 0.08, 0.13, 0.81, 0.07$). Compared with premixed insulin, IDegAsp could more effectively reduce FBG levels [$MD = -1.42, 95\% CI(-1.44, -1.40), P < 0.000\ 01$] and the risk of hypoglycemic events [$RR = 0.92, 95\% CI(0.86, 0.98), P = 0.010$], while it had no significant difference in the reduction of HbA_{1c} levels, increase of body mass, decrease of the risk of adverse events, or decrease of the risk of serious adverse events ($P = 0.19, 0.69, 0.58, 0.09$). **Conclusion** IDegAsp has significant efficacy and high safety in the treatment of patients with T2DM.

Key words: IDegAsp; glycated hemoglobin; fasting blood glucose; adverse events; Meta - analysis

糖尿病是全球性的严重公共卫生问题,我国糖尿病流行形势尤为严峻^[1]。国际糖尿病联盟(IDF)2021 年的统计数据显示,中国糖尿病患者数 1.409 亿,已成为世界上糖尿病患者数最多的国家,且预计到 2045 年将达到 1.744 亿。我国糖尿病患者以 2 型糖尿病(T2DM)为主,大部分患者需外源性胰岛素治疗^[2-3]。德谷门冬

双胰岛素是由新一代长效基础胰岛素德谷胰岛素联合速效餐时胰岛素类似物门冬胰岛素组成的首个可溶胰岛素类似物复方制剂^[4-6],其中德谷胰岛素可在皮下注射后形成可溶性多聚体储库,其从该储库被持续和缓慢地吸收入循环系统,从而获得超长、平稳的降血糖作用;门冬胰岛素可在注射后迅速起效,以提供餐时覆

第一作者:鲜树雍,女,硕士,中级工程师,研究方向为药品安全,(电子信箱)286619639@qq.com。

[△]通信作者:黄哲,女,博士,教授,研究方向为药品监管科学、药物政策与法规,(电子信箱)huangzhe2000@sina.com。

盖。德谷胰岛素和门冬双胰岛素在制剂中独立存在,皮下注射后各自发挥作用,能更好地模拟生理性胰岛素分泌模式^[6-7],故德谷门冬双胰岛素均能有效控制1型糖尿病、T2DM(包括既往未使用胰岛素、基础胰岛素+口服降血糖药血糖控制不佳、预混胰岛素血糖控制不佳的)T2DM患者的血糖,且疗效显著^[8-11]。但由于临床用药通常面临多种胰岛素制剂的选择,而德谷门冬双胰岛素又少有“头对头”临床试验研究报道,故德谷门冬双胰岛素较基础胰岛素或传统预混胰岛素的有效性 & 安全性仍缺乏循证证据。因此,本研究中通过Meta分析,系统地比较了德谷门冬双胰岛素与传统预混胰岛素或基础胰岛素的有效性和安全性,为其临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

采用计算机检索PubMed,Embase,The Cochrane Library, Clinicaltrials 及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库中的相关文献,检索时限为自建库起至2024年3月,采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索。中文检索词为“德谷门冬双胰岛素”“2型糖尿病”“随机对照”;英文检索词为“insulin degludec and insulin aspart”“IDeg-Asp”“insulin degludec / insulin aspart”“type 2 diabetes mellitus”“randomized controlled trial”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为随机对照试验(RCT);研究对象为T2DM患者;干预措施为德谷门冬双胰岛素(试验组),基础胰岛素或预混胰岛素(对照组);试验治疗周期均不短于6周;结局指标至少包括1项安全性指标[①低血糖事件,②不良事件(AE),③严重不良事件(SAE)]和1项有效性指标[④体质量,⑤糖化血红蛋白(HbA_{1c}),⑥空腹血糖(FBG)]。

排除标准:重复发表;未公开发表;非中文或英文文献;非临床研究;临床研究事后分析,综述性报道,横断面研究,病例报告或病例系列研究,Meta分析,真实世界研究,回顾性研究及观察性研究等非RCT;无法准确提取或缺失结局指标。

1.3 文献筛选、数据提取与质量评价

由2名研究者按纳入和排除标准独立筛选文献,并根据预先制订的资料提取表独立提取相关信息,包括第一作者、发表年份、临床试验注册号(NCT)、研究类型、研究对象、研究中心数量及地区、疗程(周)、干预措施、样本量、用法用量、T2DM病程、性别、年龄、体质量、体质量指数(BMI)、结局指标,以及基线时和治疗后的受试者平均体质量或治疗前后的体质量变化程度,基

线时和治疗后的平均HbA_{1c}或治疗前后的HbA_{1c}变化水平,基线时和治疗后的FBG或治疗前后的FBG变化水平。如遇分歧,则通过讨论或请第三名研究者参与裁决。通过Cochrane偏倚风险评估量表^[12]从随机序列产生、分配隐藏、对受试者和研究者设盲、对结局评价设盲、数据完整性、选择性报告、其他偏倚七方面评价纳入文献的质量,评价结果为低风险、高风险、风险不确定。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3软件分析。连续型资料以均数差(MD)为效应分析统计量,二分类变量采用危险比(RR)及95%置信区间(95%CI)表示效应值。异质性判断采用 I^2 检验和 Q 检验,若 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$,则采用固定效应模型分析;反之,表明存在异质性,则采用随机效应模型分析,通过敏感性分析检验Meta分析结果的稳健性。采用Stata 18.0软件绘制敏感性分析图,并通过Egger's检验和Begg's检验分析纳入研究是否存在发表偏倚, $P < 0.05$ 为发表存在偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程与基本特征

共检索获得相关文献384篇,经逐步筛选,最终纳入RCT 15项^[13-27],涉及4 484例患者,其中试验组2 430例,对照组2 054例。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本特征见表1。

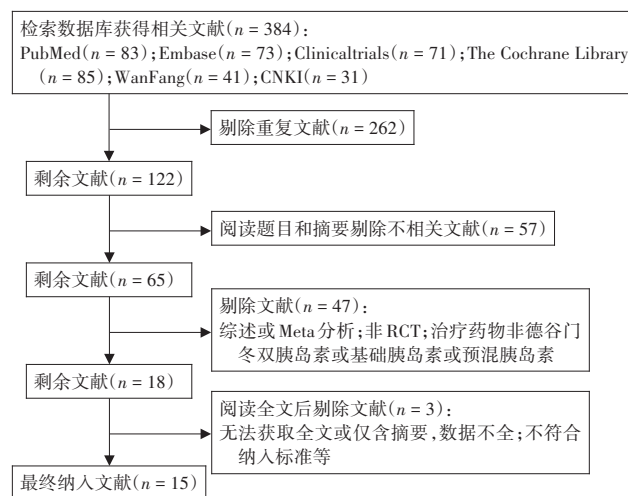


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

2.2 纳入文献质量评价

偏倚风险评价结果见图2。

2.3 有效性

HbA_{1c}:14项RCT^[13-24,26-27]报道,涉及患者4 416例。根据对照组使用的胰岛素类别(基础胰岛素或预混胰岛素)进行亚组分析,发现2个亚组纳入的各研究间无统计学异质性($P > 0.10$, $I^2 = 0$),Egger's检验($P = 0.527$)

表 1 纳入研究的基本特征
Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及 发表年份	研究中心数量及 分布国家/地区	研究对象	疗程 (周)	组别	干预 措施	例数	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{X} \pm s$, kg)	BMI($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	HbA _{1c} ($\bar{X} \pm s$, %)	基线FBG ($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	结局指标
CHO 2020 ^[13]	9个中心,分布在日本	既往使用基础胰岛素的 T2DM患者	12	T	a	30	17/13	64.8±1.8	66.6±9.9	25.6±4.0	10.3±5.8	7.5±0.6	6.8±0.3	①②③④
				C	b	29	15/14	63.3±1.9	66.6±12.8	25.8±4.1	11.3±6.8	7.6±0.6	7.5±0.3	⑤⑥
HEISE 2011 ^[14]	22个中心,分布在法国、德国、挪 威、罗马尼亚和西班牙	既往未使用胰岛素的 T2DM患者	16	T	a	59	37/22	58.7±8.8	85.1±11.7	30.2±3.4	9.1±8.0	8.3±1.2	11.1±3.3	①②③④
				C	c	60	44/16	58.4±8.4	86.8±11.3	30.5±3.5	8.5±4.8	8.4±1.3	12.1±3.5	⑤⑥
KUMAR 2016 ^[15]	88个中心,分布在奥地利、印度、韩 国、波兰、俄罗斯、西班牙、土耳 其和美国	既往未使用胰岛素的 T2DM患者	52	T	a	266	141/125	57.4±9.0	85.0±17.9	30.9±5.1	8.7±6.1	8.9±1.0	10.1±2.9	①②③④
				C	c	263	127/136	56.4±9.2	85.1±18.6	30.5±5.1	9.6±6.1	8.9±0.9	10.4±2.8	⑤⑥
KUMAR 2017 ^[16]	61个中心,分布在克罗地亚、法国、 印度、波兰、南非、韩国、瑞典、土 耳其和美国	既往使用基础胰岛素+ 二甲双胍±口服降 血糖药的T2DM患者	26	T	a	230	135/95	57.8±9.5	84.7±19.9	30.1±5.1	11.6±6.8	8.3±0.8	8.0±2.5	①②③④
				C	c	233	127/106	58.4±10.1	83.9±19.2	30.1±5.3	11.4±7.3	8.4±1.0	7.8±2.8	⑤⑥
ONISHI 2013 ^[17]	48个中心,分布在日本	既往未使用胰岛素的 T2DM患者	26	T	a	147	57/90	60.0±10.0	66.2±13.4	25.2±3.8	10.9±7.3	8.3±0.8	9.0±1.6	①②③④
				C	c	149	51/98	61.0±9.6	66.4±13.3	25.0±3.8	12.4±8.6	8.5±0.8	9.1±1.9	⑤⑥
SHIMODA 2019 ^[18]	10个中心,分布在日本	既往未使用胰岛素的 T2DM患者	12	T	a	26	17/9	64.0±3.8	NR	26.0±1.4	11.0±2.5	8.9±0.5	NR	①⑤
				C	d	26	17/9	54.5±5.2	NR	25.6±1.3	7.0±1.7	9.6±0.5	NR	⑤⑥
PHILIS - TSIMIKAS 2019 ^[19]	71个中心,分布在阿尔及利亚、捷 克、印度、俄罗斯、塞尔维亚、土耳 其和美国	成年T2DM患者	38	T	a	267	125/142	58.2±8.9	88.6±18.5	31.7±5.5	12.9±6.9	8.2±0.8	9.0±2.7	①②③④
				C	e	265	137/128	59.2±9.1	88.5±17.5	31.7±5.1	13.0±6.5	8.1±0.7	8.8±2.7	⑤⑥
FRANEK 2016 ^[20]	47个中心,分布在阿尔及利亚、保加 利亚、克罗地亚、捷克、德国、波 兰、罗马尼亚、斯洛伐克、土耳其 和乌克兰	成年T2DM患者	26	T	A	197	95/102	59.0±9.5	88.0±15.0	31.2±4.3	9.6±6.1	8.5±0.8	10.5±2.4	①②③④
				C	B	197	96/101	58.8±8.4	88.5±14.9	31.1±4.2	9.4±5.7	8.3±0.7	10.0±2.3	⑤⑥
FULCHER 2014 ^[21]	50个中心,分布在澳大利亚、丹麦、 芬兰、印度、马来西亚、波兰、瑞 典、中国台湾、泰国和土耳其	成年T2DM患者	26	T	A	224	130/94	58.7±9.9	81.5±18.1	29.6±4.6	12.8±6.8	8.3±0.8	8.9±2.9	①②③④
				C	B	222	120/102	58.8±9.8	78.9±17.6	29.0±4.9	13.1±7.4	8.4±0.9	8.6±2.6	⑤⑥
HASSANEIN 2018 ^[22]	27个中心,分布在阿尔及利亚、印度、 黎巴嫩、马来西亚、南非	T2DM患者	32	T	A	131	64/67	54.9±9.8	81.1±15.9	30.2±4.7	12.1±6.8	8.5±0.9	9.9±10.4	①②③
				C	B	132	52/80	55.3±9.2	77.3±13.2	29.8±4.7	12.3±7.4	8.5±0.9	10.6±16.3	⑤⑥
KANEKO 2015 ^[23]	45个中心,分布在日本、韩国、中国 香港、马来西亚和中国台湾	亚洲T2DM患者	26	T	A	280	151/129	59.1±10.2	66.1±11.2	25.4±3.4	16.3±7.9	8.4±0.8	7.9±2.5	①②③④
				C	B	142	79/63	61.2±9.5	66.0±11.2	25.4±3.7	16.3±8.2	8.4±0.9	7.9±2.5	⑤⑥
NISKANEN 2012 ^[24]	27个中心,分布在芬兰、法国、德 国、波兰和西班牙	既往未使用胰岛素的 成年T2DM患者	16	T	A	61	29/32	58.7±8.5	87.5±16.3	31.5±3.6	9.0±6.1	8.5±1.2	11.5±2.6	①②③④
				C	B	62	39/23	59.7±8.0	91.8±13.5	31.9±3.5	8.6±6.3	8.6±1.0	11.7±3.1	⑤⑥
ONISHI 2017 ^[25]	8个中心,分布在日本	T2DM患者	6	T	A	33	24/9	64.3±8.4	61.2±9.9	23.2±2.9	18.3±9.1	7.4±0.9	8.0±2.0	①②③
				C	B	32	18/14	64.7±11.2	57.3±7.9	22.9±2.3	16.3±8.7	7.4±0.8	7.8±2.1	④
TANEDA 2017 ^[26]	45个中心,分布在日本、韩国、中国 香港、马来西亚和中国台湾	亚洲T2DM患者	26	T	A	118	73/45	61.0±11.4	64.3±12.2	24.6±3.3	15.5±8.2	8.3±0.8	8.1±2.3	①②③④
				C	B	60	41/19	62.7±9.6	63.9±11.4	24.5±3.6	16.8±9.6	8.4±0.8	8.4±2.5	⑤⑥
YANG 2019 ^[27]	41个中心,分布在中国	中国成年T2DM患者	26	T	A	361	198/163	59.6±9.0	68.5±11.6	25.5±3.3	12.7±6.2	8.3±0.8	9.1±2.2	①②③④
				C	B	182	99/83	58.8±9.4	69.4±12.4	25.7±3.4	13.1±6.9	8.3±0.8	9.1±2.5	⑤⑥

注:T为试验组,C为对照组。a为德谷门冬胰岛素(IDegAsp),b为德谷胰岛素(IDeg)或甘精胰岛素(IGlar),c为IGlar U100,d为IDeg或IGlar U300,e为IGlar U100+门冬胰岛素(IAsp),均为每日1次;A为IDegAsp,B为预混门冬胰岛素30,均为每日2次。NR为未报道。T2DM为2型糖尿病,BMI为体质量指数,FBG为空腹血糖,HbA_{1c}为糖化血红蛋白。

Note:T refers to the test group, and C refers to the control group. a refers to patients treated with IDegAsp, once a day; b refers to patients treated with IDeg or IGlar, once a day; c refers to patients treated with IGlar U100, once a day; d refers to patients treated with IDeg or IGlar U300, once a day; e refers to patients treated with IGlar U100 + IAsp, once a day; A refers to patients treated with IDegAsp, twice a day; B refers to patients treated with BIAsp 30, twice a day. NR refers to not reported. T2DM refers to type 2 diabetes mellitus, BMI refers to body mass index, FBG refers to fasting blood glucose, and HbA_{1c} refers to glycosylated hemoglobin.

和 Begg's 检验($P = 0.743$)显示不存在发表偏倚,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,德谷门冬双胰岛素与基础胰岛素[$MD = -0.01, 95\%CI(-0.09, 0.08), P = 0.86$],预混胰岛素[$MD = -0.05, 95\%CI(-0.12, 0.02), P = 0.19$]降低 HbA_{1c} 水平程度比较,差异均无统计学意义。详见图 3。

FBG:13 项 RCT^[13-17,19-24,26-27]报道,涉及患者 4 354 例。根据对照组使用的胰岛素类别进行亚组分析,发现 2 个亚组纳入的各研究间无统计学异质性($P > 0.10, I^2 < 50\%$),Egger's 检验($P = 0.052$)和 Begg's 检验($P = 0.951$)显示不存在发表偏倚,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,德谷门冬双胰岛素与基础胰岛素降低 FBG 水平程度比较,差异无统计学意义[$MD = 0.11, 95\%CI(-0.02, 0.23), P = 0.09$];但其降低 FBG 水平的效果显著优于预混胰岛素[$MD = -1.42, 95\%CI(-1.44, -1.40), P < 0.000 01$]。详见图 4。

体质量:13 项 RCT^[13-17,19-21,23-27]报道了体质量,涉及患者 4 107 例。根据对照组使用的胰岛素类别进行亚组分析,发现 2 个亚组纳入的各研究间有统计学异质性($P < 0.10, I^2 > 50\%$),Egger's 检验($P = 0.833$)和

Begg's 检验($P = 1.000$)显示不存在发表偏倚,故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,德谷门冬双胰岛素与基础胰岛素[$MD = 0.44, 95\%CI(-0.05, 0.94), P = 0.08$],预混胰岛素[$MD = 0.08, 95\%CI(-0.30, 0.45), P = 0.69$]对体质量的增加程度比较,差异均无统计学意义。详见图 5 A。分别剔除 KUMAR 等^[15]及 FULCHER 等^[21]的研究,发现 2 个亚组纳入的各研究无统计学异质性($P > 0.10, I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,德谷门冬双胰岛素与基础胰岛素[$MD = 0.19, 95\%CI(-0.11, 0.49), P = 0.22$],预混胰岛素[$MD = 0.19, 95\%CI(-0.16, 0.55), P = 0.28$]对体质量的增加程度比较,差异均无统计学意义。详见图 5 B。

2.4 安全性

低血糖事件:15 项 RCT^[13-27]均有报道,涉及患者 4 416 例。根据对照组使用的胰岛素类别进行亚组分析,发现 2 个亚组纳入的各研究间无统计学异质性($P > 0.10, I^2 < 50\%$),Egger's 检验($P = 0.601$)和 Begg's 检验($P = 0.553$)显示不存在发表偏倚,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,德谷门冬双胰岛素与基础

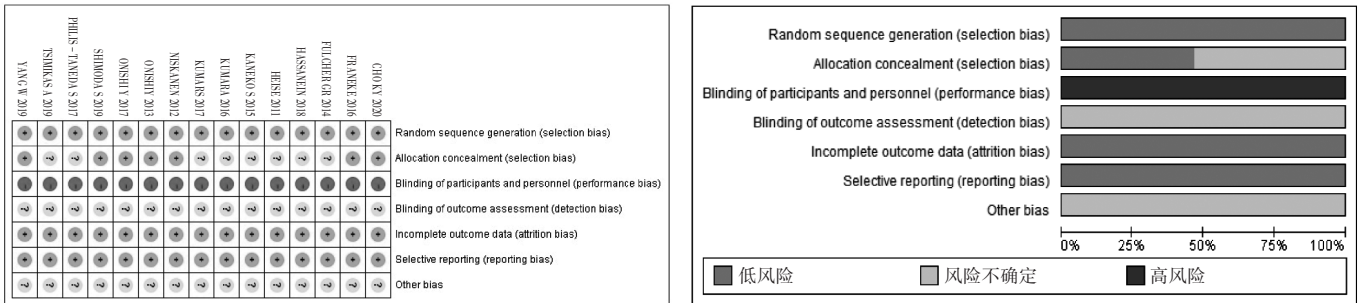


图 2 纳入文献质量偏倚风险评价结果

Fig. 2 Risk assessment results of the quality bias in included studies

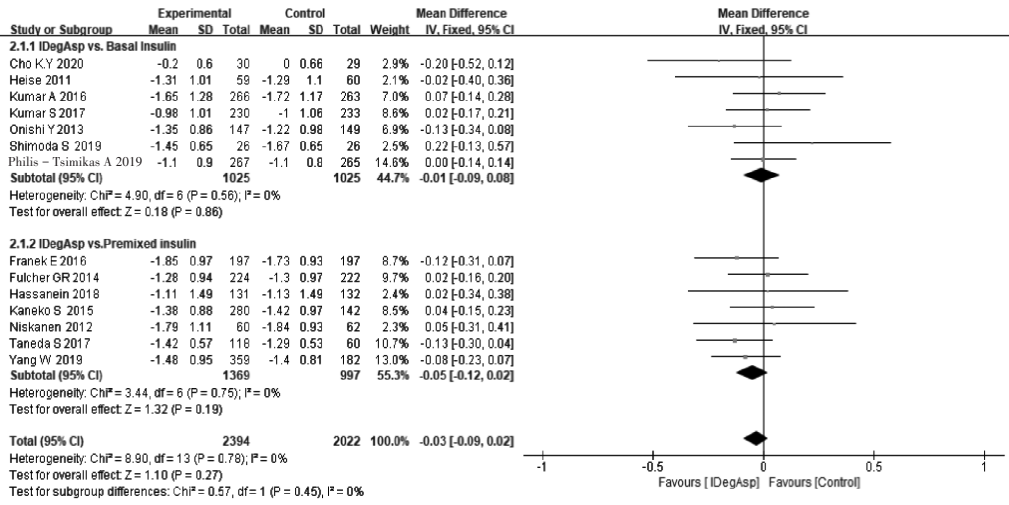


图 3 两组患者 HbA_{1c} 变化水平 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta - analysis : HbA_{1c} change in the two groups

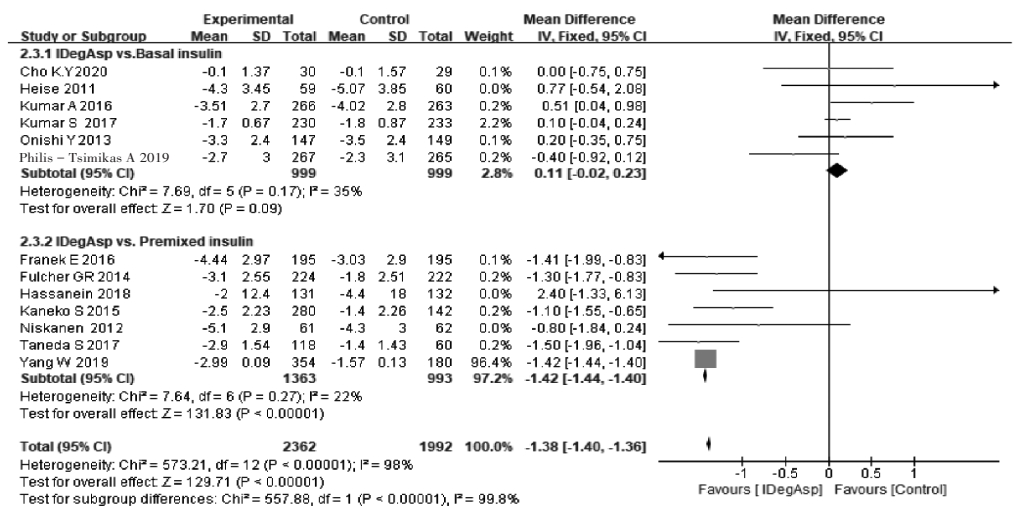
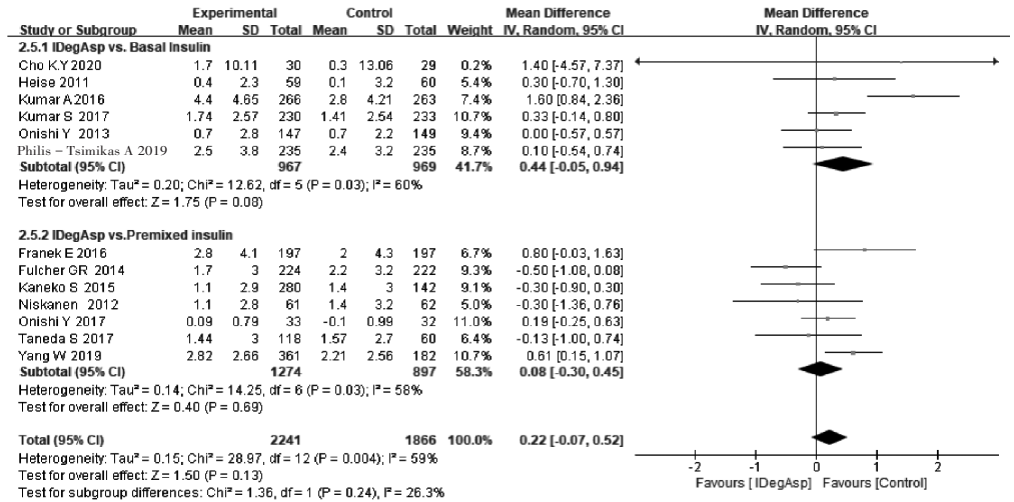
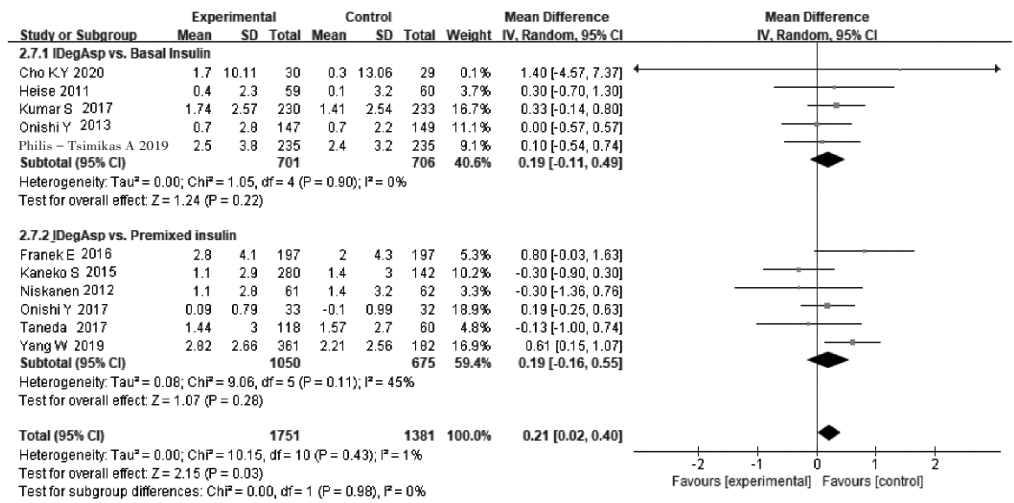


图 4 两组患者 FBG 变化水平 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta - analysis : FBG change in the two groups



A



B

A. 13 项研究 B. 11 项研究

图 5 两组患者体质量增量 Meta 分析森林图

A. 13 RCTs B. 11 RCTs

Fig. 5 Forest plot of Meta - analysis : body mass increment in the two groups

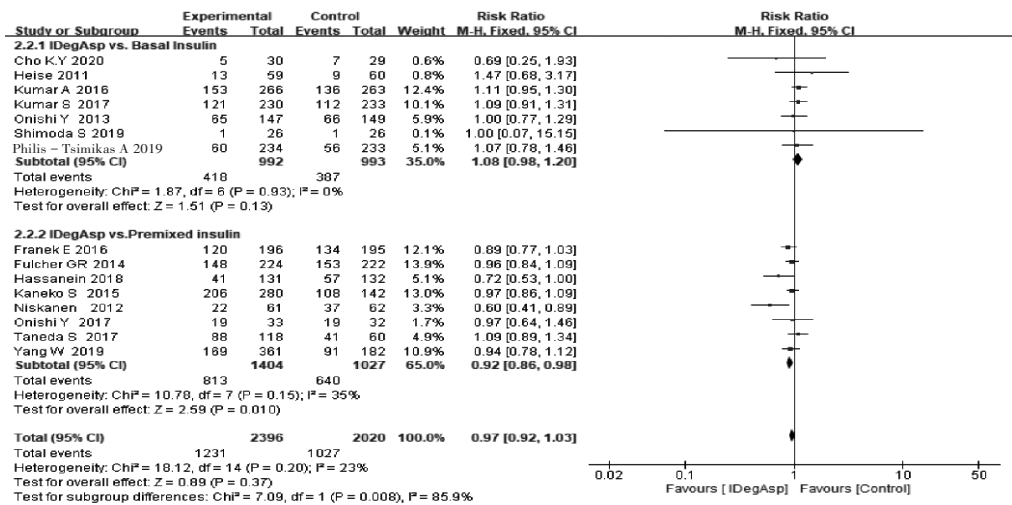


图 6 两组患者低血糖事件 Meta 分析森林图
Fig. 6 Forest plot of Meta - analysis : the risk of hypoglycemia in the two groups

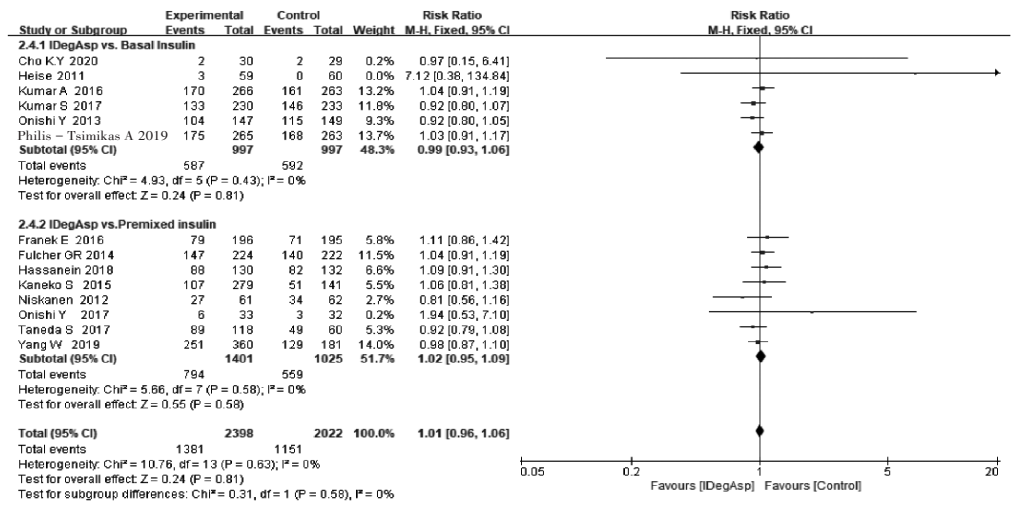


图 7 两组患者 AE Meta 分析森林图
Fig. 7 Forest plot of Meta - analysis : the risk of AE in the two groups

胰岛素降低低血糖事件发生率比较,差异无统计学意义[$RR = 1.08, 95\%CI(0.98, 1.20), P = 0.13$];但显著优于预混胰岛素[$RR = 0.92, 95\%CI(0.86, 0.98), P = 0.010$]。详见图6。

AE: 14 项 RCT^[13-17, 19-27]报道,涉及患者 4 420 例。根据对照组使用的胰岛素类别进行亚组分析,发现 2 个亚组纳入的各研究间无统计学异质性($P > 0.10, I^2 = 0$), Egger's 检验($P = 0.266$)和 Begg's 检验($P = 0.274$)显示不存在发表偏倚,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,德谷门冬双胰岛素与基础胰岛素[$RR = 0.99, 95\%CI(0.93, 1.06), P = 0.81$], 预混胰岛素[$RR = 1.02, 95\%CI(0.95, 1.09), P = 0.58$]降低 AE 发生率比较,差异均无统计学意义。详见图 7。

SAE: 14 项 RCT^[13-17, 19-27]报道,涉及患者 4 420 例。根据对照组使用的胰岛素类别进行亚组分析,发现 2 个

亚组纳入的各研究间无统计学异质性($P > 0.10, I^2 < 50\%$), Egger's 检验($P = 0.294$)和 Begg's 检验($P = 0.443$)显示不存在发表偏倚,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,德谷门冬双胰岛素与基础胰岛素[$RR = 1.40, 95\%CI(0.98, 2.02), P = 0.07$], 预混胰岛素[$RR = 0.77, 95\%CI(0.57, 1.04), P = 0.09$]降低 SAE 发生率比较,差异均无统计学意义。详见图 8。

2.5 敏感性分析

有效性指标 HbA_{1c}, FBG 和安全性指标低血糖事件、AE、SAE 的敏感性分析结果显示,纳入文献被逐一剔除后,剩余研究的合并结果均未发生方向改变,表明上述指标的 Meta 分析结果不易因研究数量的变化而发生显著改变,稳健性较好。详见图 9 A 至图 9 E。有效性指标体质量的敏感性分析结果显示,剔除 KUMAR 等^[15]及 FULCHER 等^[21]的研究时,均对剩余研究的合并结果

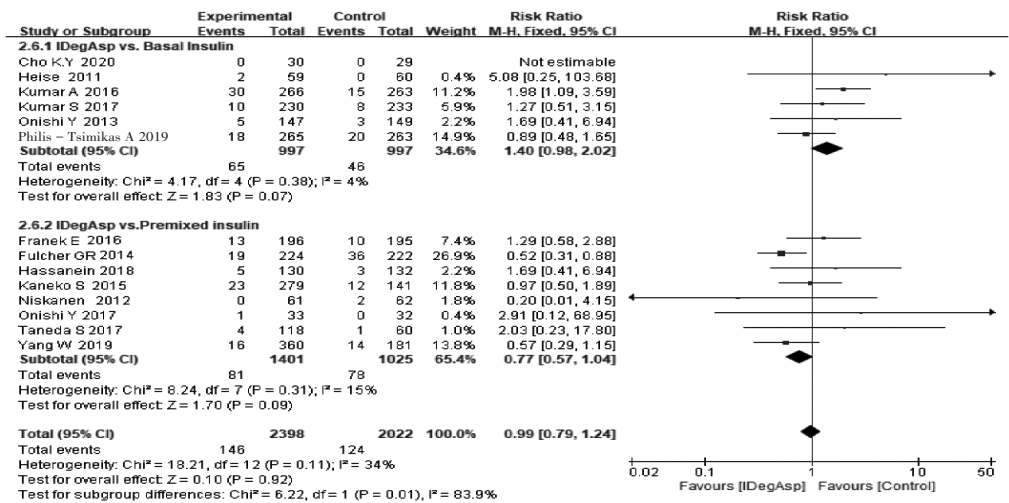
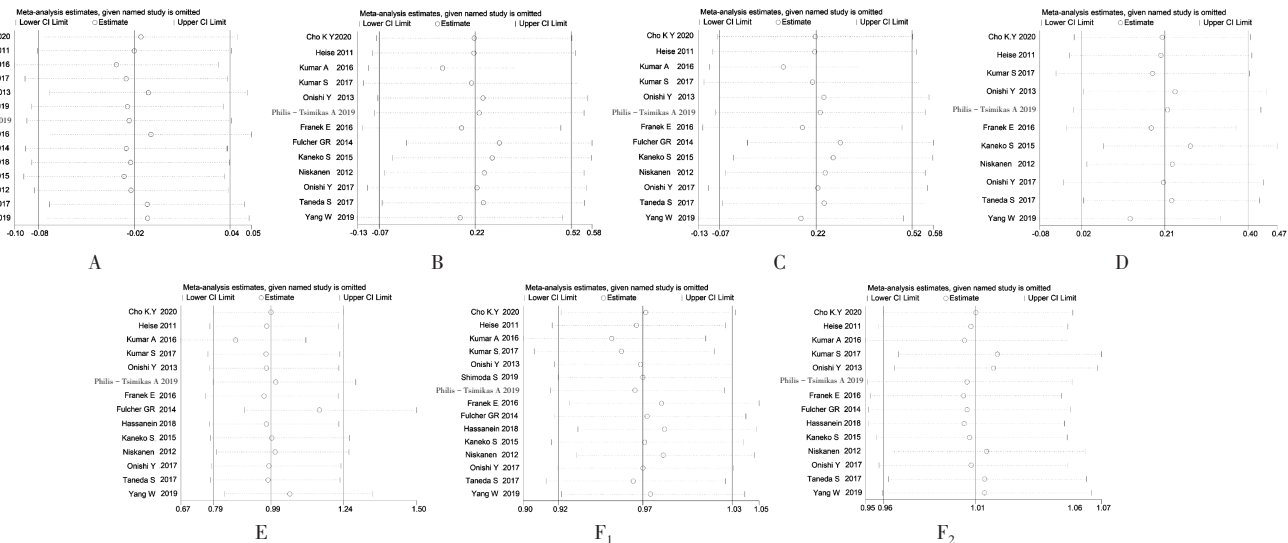


图 8 两组患者 SAE Meta 分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta - analysis; the risk of SAE in the two groups



A. HbA_{1c} 变化水平 B. FBG 变化水平 C. 低血糖事件 D. AE E. SAE F₁, F₂. 体质量增量(分别含 13 项、11 项研究)

图 9 敏感性分析结果

A. HbA_{1c} change B. FBG change C. Hypoglycemic events D. AE E. SAE F₁, F₂. Body mass increment (including 13 and 11 RCTs, respectively)

Fig. 9 Sensitivity analysis results

影响较大;其他文献被逐一剔除时,剩余研究的合并结果未发生显著改变,详见图 9 F₁;剔除 KUMAR 等^[15]及 FULCHER 等^[21]的研究后,其他纳入文献被逐一剔除后,剩余研究的合并结果未发生方向改变,表明体质量的 Meta 分析结果不易因研究数量的变化而发生显著改变,稳健性较好。详见图 9 F₂。

3 讨论

根据 T2DM 患者病情,通常可选用双胰岛素类似物、基础胰岛素和预混胰岛素作为起始胰岛素治疗^[2]。其中,已上市的双胰岛素类似物只有德谷门冬双胰岛素(70% 长效德谷胰岛素和 30% 速效门冬胰岛素组成的复方制剂);基础胰岛素包括中效胰岛素和长效胰岛素类似物;预混胰岛素包括预混人胰岛素和预混胰岛素类似物。

素类似物。

本研究结果显示,德谷门冬双胰岛素与基础胰岛素均能降低 HbA_{1c}, FBG 水平,但差异不显著;与常规预混胰岛素比较,德谷门冬双胰岛素同样能降低 HbA_{1c} 水平,但德谷门冬双胰岛素降低 FBG 水平的效果更显著。已发表的 2 项 III 期临床研究老年患者(对进行的事后分析)同样表明^[28],与预混胰岛素相比,采用德谷门冬双胰岛素治疗的老年患者的 HbA_{1c} 水平相当,但 FBG 水平显著降低。德谷门冬双胰岛素能更有效地降低 FBG 水平,可能是由于相较于预混胰岛素,德谷门冬双胰岛素在使用前无须混悬,经皮下注射后德谷胰岛素与门冬胰岛素 2 种成分独立发挥作用,为患者提供了基础胰岛素和餐时胰岛素的全覆盖。其中,德谷胰岛素作用时间

长,血药浓度平稳,可有效控制FBG;门冬胰岛素起效快,峰值高,持续时间短,可有效控制餐后血糖。

基础胰岛素和预混胰岛素及其他种类的胰岛素制剂常见不良反应为低血糖,但严重低血糖事件的发生率较低;使用胰岛素治疗初期,偶见水肿和注射部位反应(注射部位疼痛、发红、肿胀、注射部位皮下脂肪萎缩或增生),可通过轮换注射部位减少或预防这些反应的发生;胰岛素治疗过程中,患者可发生胰岛素合成代谢作用导致体质量增加,因血糖下降较快可能发生一过性视物模糊,但报告局部过敏反应少,全身过敏反应(注射部位瘙痒、荨麻疹、血管神经性水肿、过敏性休克)十分罕见。与基础胰岛素比较,预混胰岛素低血糖风险相对较高,治疗依从性更差,体质量增加风险较高^[29-32]。与预混胰岛素和基础胰岛素制剂相比,德谷门冬双胰岛素注射液具有给药时间灵活,注射次数少,注射操作简化,患者用药依从性高,降血糖效果的个体化差异较小,低血糖发生风险减少,夜间低血糖发生率降低等优势^[28,33]。

本研究结果显示,接受德谷门冬双胰岛素和基础胰岛素治疗,患者体质量增加及降低低血糖事件、AE和SAE的发生风险相当。2项真实世界研究^[34-35]结果显示,德谷门冬双胰岛素可发挥更有效的降血糖作用,并具有较低的低血糖风险。沈东芳等^[36]的研究结果也显示,德谷门冬双胰岛素与甘精胰岛素治疗后患者低血糖和严重低血糖事件、AE和SAE的发生风险相当;与预混胰岛素比较,德谷门冬双胰岛素与常规预混胰岛素在导致体质量增加及降低AE和SAE的发生风险相当,但其能更有效地降低低血糖事件的发生风险。这可能是由于德谷门冬双胰岛素中的长效德谷胰岛素成分可提供连续、缓慢和稳定的基础胰岛素作用,可满足持续的基础胰岛素需求,一定程度上降低了低血糖事件的发生风险。

综上所述,与基础胰岛素或预混胰岛素比较,德谷门冬双胰岛素能显著降低T2DM患者的HbA_{1c}水平;德谷门冬双胰岛素降低FBG水平和低血糖事件风险与基础胰岛素相当,但显著优于预混胰岛素,且不会导致体质量增加及AE和SAE发生风险增大,安全性高。但本研究仍存在如下局限性:1)纳入15项研究虽均为高质量RCT,但总体样本量仍较少,可能对研究结果产生潜在影响;2)纳入研究多为跨国多中心研究,不同种族间的饮食、种族、生理代谢等存在差异,且德谷门冬双胰岛素在中国的上市时间相对较短,仍需更多中国患者的临床研究数据来验证其有效性和安全性。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 毕艳. 中国糖尿病慢性并发症的流行病学研究现状[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(8): 467-469.
- [4] 汪阳, 黄果, 孔祥宇, 等. 德谷门冬双胰岛素用于糖尿病治疗的临床综合评价[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(5): 29-34.
- [5] 王仙花, 常连庆. 德谷胰岛素及其复方制剂在2型糖尿病中的临床研究现状及进展[J]. 中国处方药, 2022, 20(10): 191-194.
- [6] 高妍. 德谷门冬双胰岛素:理想的新一代基础餐时双胰岛素制剂[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 19(7): 559-560.
- [7] FUJIMOTO K, IWAKURA T, ABURAYA M, et al. Twice - daily insulin degludec / insulin aspart effectively improved morning and evening glucose levels and quality of life in patients previously treated with premixed insulin: an observational study [J]. Diabetol Metab Syndr, 2018, 10(64): 1-8.
- [8] 贺颖. 德谷门冬双胰岛素与门冬胰岛素30对糖尿病患者治疗效果的差异分析[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(14): 23-26.
- [9] 蒋庆孙. 评价基础胰岛素控制不佳的2型糖尿病患者使用德谷门冬双胰岛素的临床效果[J]. 北方药学, 2023, 20(3): 156-158.
- [10] 王晓龙. 德谷门冬双胰岛素对单纯口服降糖药血糖控制不佳2型糖尿病的可行性分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(11): 142-144.
- [11] 单秋妹. 德谷门冬双胰岛素与甘精胰岛素治疗口服降糖药控制不佳2型糖尿病的临床疗效[J]. 医学信息, 2023, 36(11): 117-120.
- [12] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 147-148.
- [13] CHO KY, NAKAMURA A, OBA - YAMAMOTO C, et al. Switching to Once - Daily Insulin Degludec / Insulin Aspart from Basal Insulin Improves Postprandial Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized Controlled Trial [J]. Diabetes Metab J, 2020, 44(4): 532-541.
- [14] HEISE T, TACK CJ, CUDDIHY R, et al. A new - generation ultra - long - acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin - naive people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial [J]. Diabetes Care, 2011, 34(3): 669-674.
- [15] KUMAR A, FRANEK E, WISE J, et al. Efficacy and Safety of Once - Daily Insulin Degludec / Insulin Aspart versus Insulin Glargine (U100) for 52 Weeks in Insulin - Naïve Patients

- with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): 1 – 14.
- [16] KUMAR S, JANG HC, DEMIRAÇ NG, et al. Efficacy and safety of once – daily insulin degludec / insulin aspart compared with once – daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: a randomized, treat – to – target study [J]. *Diabet Med*, 2017, 34 (2): 180 – 188.
- [17] ONISHI Y, ONO Y, RABØL R, et al. Superior glycaemic control with once – daily insulin degludec / insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(9): 826 – 832.
- [18] SHIMODA S, SAKAMOTO W, HOKAMURA A, et al. Comparison of the efficacy and safety of once – daily insulin degludec / insulin aspart (IDegAsp) and long – acting second – generation basal insulin (insulin degludec and insulin glargine 300 units / mL) in insulin – naïve Japanese adults with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study [J]. *Endocr J*, 2019, 66 (8): 745 – 752.
- [19] PHILIS – TSIMIKAS A, ASTAMIROVA K, GUPTA Y, et al. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38 – week trial comparing the IDegAsp co – formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin – treated subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 147: 157 – 165.
- [20] FRANEK E, HALUZÍK M, CANECKI VARŽIĆ S, et al. Twice – daily insulin degludec / insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin – naïve adults with Type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2016, 33(4): 497 – 505.
- [21] FULCHER GR, CHRISTIANSEN JS, BANTWAL G, et al. Comparison of insulin degludec / insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin – treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat – to – target trial [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (8): 2084 – 2090.
- [22] HASSANEIN M, ECHTAY AS, MALEK R, et al. Original paper: Efficacy and safety analysis of insulin degludec / insulin aspart compared with biphasic insulin aspart 30: A phase 3, multicentre, international, open – label, randomised, treat – to – target trial in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 135: 218 – 226.
- [23] KANEKO S, CHOW F, CHOI DS, et al. Insulin degludec / insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre – / self – mixed insulin: a 26 – week, randomised, treat – to – target trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 107(1): 139 – 147.
- [24] NISKANEN L, LEITER LA, FRANEK E, et al. Comparison of a soluble co – formulation of insulin degludec / insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(2): 287 – 294.
- [25] ONISHI Y, YAMADA K, ZACHO J, et al. Insulin degludec / insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 twice daily in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(2): 210 – 217.
- [26] TANEDA S, HYLLESTED – WINGE J, GALL MA, et al. Insulin degludec / insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 twice daily in insulin – experienced Japanese subjects with uncontrolled type 2 diabetes: Subgroup analysis of a Pan – Asian, treat – to – target Phase 3 Trial [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(3): 243 – 247.
- [27] YANG W, MA J, HONG T, et al. Efficacy and safety of insulin degludec / insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Chinese adults with type 2 diabetes: A phase III, open – label, 2: 1 randomized, treat – to – target trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21: 1652 – 1660.
- [28] FULCHER G, MEHTA R, FITA EG, et al. Efficacy and safety of IDegAsp versus BIAsp 30, both twice daily, in elderly patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of two phase 3 randomized controlled BOOST trials [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(1): 107 – 118.
- [29] 尤 菊. 基础胰岛素与预混胰岛素的疗效及安全性对比 [J]. *饮食保健*, 2021(26): 58.
- [30] 黄钰梅. 基础胰岛素联合阿卡波糖对比预混胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效和安全性 [J]. *糖尿病天地*, 2019, 16(2): 85 – 86.
- [31] 唐黎之, 张 舫, 张雨薇, 等. 基础胰岛素联合阿卡波糖对比预混胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(3): 227 – 235.
- [32] 郭达斌, 张鹏博. 基础胰岛素联合口服药对比预混胰岛素治疗 2 型糖尿病患者预防低血糖的贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. *养生保健指南*, 2020(25): 242 – 243.
- [33] CHRISTIANSEN JS, NISKANEN L, RASMUSSEN S, et al. Lower rates of hypoglycemia during maintenance treatment with insulin degludec / insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30: a combined analysis of two Phase 3a studies in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes*, 2016, 8(5): 720 – 728.
- [34] SHIGIYAMA F, LIU L, NORDAHL H, et al. A Real – World, Prospective, Non – interventional Study of Adults with T2D Switching to IDegAsp from Glargine U100 or U300 in Japan [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(9): 2405 – 2421.
- [35] OZCELIK S, CELIK M, VURAL A, et al. Outcomes of transition from premixed and intensive insulin therapies to insulin aspart / degludec co – formulation in type 2 diabetes mellitus: a real – world experience [J]. *Arch Med Sci*, 2021, 17(1): 1 – 8.
- [36] 沈东芳, 阎鸿焰, 李召红, 等. 德谷门冬双胰岛素对比甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(10): 651 – 656.

(收稿日期: 2024 – 05 – 16; 修回日期: 2024 – 09 – 20)