

胰岛素生物类似药疗效与安全性评价研究现状及展望[△]

赵玲意^{*},邢晓璇,王可,张晓彤,王之舟,董宪喆[#],张兰^{#2}(首都医科大学宣武医院药学部,北京 100053)

中图分类号 R977.1⁺5

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)11-1394-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.11.024



摘要 胰岛素生物类似药在糖尿病治疗中应用广泛,其疗效与安全性评价备受关注。近10年来,超百例样本的国内外随机对照试验和真实世界研究结果显示,在调控糖化血红蛋白、空腹血糖及餐后血糖等指标水平方面,胰岛素生物类似药与原研药总体疗效相当,但存在部分研究结论分歧(4项研究结果表明胰岛素生物类似药更优,1项研究认为原研药更佳)。安全性方面,二者低血糖发生率多无显著差异,也有研究指出胰岛素生物类似药更具优势。值得注意的是,患者个体差异、研究设计与数据完整性等因素均会对评价结果产生影响。未来,需开展更多设计严谨、样本量充足且长期随访的研究,综合考虑多方面因素,以全面、准确地评估胰岛素生物类似药的疗效与安全性,为临床合理用药提供更可靠依据。

关键词 胰岛素;胰岛素生物类似药;原研胰岛素;疗效评价;安全性评价

Current Status and Prospects of on Efficacy and Safety Evaluation of Insulin Biosimilars[△]

ZHAO Lingyi, XING Xiaoxuan, WANG Ke, ZHANG Xiaotong, WANG Zhizhou, DONG Xianzhe, ZHANG Lan (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT Insulin biosimilars are widely used in diabetes treatment, with the efficacy and safety evaluation receiving extensive attention in clinical practice. Multiple domestic and international randomized controlled trials and real-world studies involving over 100 samples in the past decade have shown that insulin biosimilars are generally comparable to originator insulin in glycemic control indicators, including glycated hemoglobin, fasting plasma glucose, and postprandial plasma glucose. However, some studies indicated divergent conclusions, four studies showed biosimilars were superior, while one suggested originator insulin had advantages. In terms of safety, most studies found no significant difference in hypoglycemia incidence between biosimilars and originator insulin, though certain studies highlighted the former's superiority. Notably, factors such as individual patient variations, research design, and data integrity significantly influence the evaluation results. Future research should prioritize rigorously designed, large-sample, long-term follow-up studies to comprehensively and accurately assess the efficacy and safety of insulin biosimilars, providing more reliable evidence for rational clinical medication.

KEYWORDS Insulin; Insulin biosimilars; Originator insulin; Efficacy evaluation; Safety evaluation

糖尿病是严峻的公共卫生问题,若不加控制,易引发失明、心血管疾病、肾衰竭及下肢截肢等严重并发症^[1]。其中,2型糖尿病最为常见,因胰岛素抵抗或分泌相对不足,导致患者血糖异常升高^[2]。胰岛素是控制糖尿病的关键手段。随着全球糖尿病患病率持续升高,胰岛素使用呈现临床必需、用量大、采购金额高的特点。

2021年11月5日,国家组织药品联合采购办公室发布《全国药品集中采购文件(胰岛素专项)(GY-YD2021-3)》^[3],第六批国家组织药品集中带量采购(胰岛素专项)正式启动,并于2021年11月30日公布中选结果^[4]。11家企业的43个

△基金项目:《国家组织集采中选药品疗效和安全性真实世界评价》项目(No. JCS-ZCHT-2024-012)

*硕士研究生。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail: zhaolingyilalala@163.com

#通信作者1:副主任药师。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail: dongxianzhe@xwhosp.org

#通信作者2:主任药师。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail: zhanglan@xwhosp.org

产品参与申报,42个产品中选,申报企业全部入选^[5]。此次胰岛素集中带量采购品种涵盖餐时人胰岛素、基础人胰岛素、预混人胰岛素、餐时胰岛素类似物、基础胰岛素类似物和预混胰岛素类似物6大类。胰岛素专项集中带量采购,既是集中带量采购药品从化学药向生物药领域的首次拓展,也是对未通过一致性评价药品集中带量采购的首次探索。

生物类似药指在质量、安全性与有效性上,与已获批原研药相似的治疗用生物制品。胰岛素生物类似药是生物类似药的一种。以原研药特性为基础研发生物类似药,成本低,大大提升了生物类似药的可及性^[6]。《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》^[7]和《生物类似药研发相关问题回答》^[8]中指出,生物类似药无需独立验证安全性与有效性,通过药学、非临床和临床比对试验逐步证明与原研参照药高度相似性即可,其评价涵盖药学研究(如质量属性、生产工艺等方面相似性)、非临床研究(药效学等试验结果相似性)和临床研究(临床药理学、临床有效性、安全性及免疫原性研究),评价工作遵循比对、逐步递进、一致性和相似性评价等原则,以

保障生物类似药在质量、安全性和有效性上与参照药相似。我国多种胰岛素制剂在《胰岛素类产品生物类似药药学研究与评价技术指导原则》颁布之前已投入市场,大多是按照2007年《药品注册管理办法》生物制品注册分类中“已有国家药品标准的生物制品”进行申报,只能称之为“已有国家药品标准的生物制品”,本文中统一称为“胰岛素生物类似药”,但需注意其研发标准与现行生物类似药存在差异。《生物类似药临床应用管理专家共识(第一版)》也强调,需要积极开展胰岛素生物类似药真实世界研究和临床综合评价,为合理用药提供依据^[9]。目前,胰岛素生物类似药与原研胰岛素临床疗效、安全性是否一致仍缺乏证据支撑,需要更多的临床研究加以验证,全面评估二者在真实诊疗场景中的差异。

1 胰岛素生物类似药评价研究现状

1.1 国内研究现状

1.1.1 胰岛素生物类似药的生物等效性研究:国内研究多采用动物模型或健康受试者验证胰岛素生物类似药与原研药的生物等效性,见表1。例如,通过检测犬的药动学(PK)参数,如峰浓度(C_{\max}),从而评估生物类似药是否达到与原研药相似的体内行为。现有胰岛素生物类似药的生物等效性研究主要集中在动物PK/药效学(PD)试验。申文晋等^[10]的研究发现,通过自身随机交叉给药方案,国产重组人胰岛素生物类似药组与原研组的PK和PD参数[血浆最低葡萄糖浓度(C_{\min})、达到最低浓度所需时间(t_{\min})、达峰时间(t_{\max})、 C_{\max} 、药时曲线下面积($AUC_{0-6\text{h}}$)等]在健康比格犬体内具有生物等效性。董艳等^[11]采用相同研究方案再次验证了上述结论。张星艳等^[12]采用比格犬双剂量(4 U/只和8 U/只)自身双交叉皮下给药方案,通过比较国产甘精胰岛素生物类似药与原研甘精胰岛素的主要PK参数,如半衰期[$t_{1/2}$ (平均)]、 AUC_{0-t} (平均)、 C_{\max} (平均)、 t_{\max} (平均)、血糖值 t_{\min} (平均)、血糖 C_{\min} (平均)等,也证明了国产甘精胰岛素生物类似药与进口原研甘精胰岛素具有相同的生物等效性。

表1 胰岛素生物类似药的生物等效性研究

文献	研究类型	胰岛素种类	结论
申文晋等(2014年) ^[10]	PK/PD研究	重组人胰岛素	相同的生物等效性
董艳等(2015年) ^[11]	PK/PD研究	重组人胰岛素	相同的生物等效性
张星艳等(2018年) ^[12]	PK/PD研究	甘精胰岛素	相同的生物等效性

表2 我国原研胰岛素与胰岛素生物类似药的临床疗效、安全性研究

文献	研究类型	胰岛素种类	样本量(生物类似药/原研药)/例	疗效性指标	安全性指标	结论
任丽媛(2015年) ^[15]	RCT	甘精胰岛素	29/29	HbA _{1c} 、空腹血糖、血脂指标(总胆固醇、三酰甘油)	低血糖事件、胰岛素用量(终)、其他不良反应(肝肾功能)	疗效和安全性相似
崔明哲(2015年) ^[16]	RCT	甘精胰岛素	40/40	HbA _{1c} 、空腹血糖、血脂指标(总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)、血糖达标时间、胰岛素日剂量	低血糖事件、其他不良反应(肝肾功能)	疗效和安全性相似
宋玉香(2016年) ^[17]	RCT	甘精胰岛素	39/39	HbA _{1c} 、空腹血糖、胰岛素日剂量	低血糖事件、其他不良反应(肝肾功能)	疗效和安全性相似
杨奕(2016年) ^[18]	RCT	甘精胰岛素	54/44	HbA _{1c} 、空腹血糖、餐后2 h血糖(2 hPG)	低血糖事件、胰岛素用量(终)、其他不良反应(肝肾功能)	疗效和安全性相似
罗旌跃(2016年) ^[19]	RCT	甘精胰岛素	67/67	HbA _{1c} 、空腹血糖、2 hPG、凌晨3:00血糖、血糖达标时间	低血糖事件、其他不良反应(肝肾功能)	疗效和安全性相似
魏忠英(2016年) ^[20]	RCT	赖脯胰岛素	20/20	HbA _{1c} 、空腹血糖、餐后1 h血糖、2 hPG、果糖胺、血脂指标(总胆固醇、三酰甘油)	低血糖事件	疗效和安全性相似
张钰等(2017年) ^[21]	RCT	甘精胰岛素	48/48	HbA _{1c} 、空腹血糖、血糖达标时间、胰岛素日剂量	低血糖事件	疗效和安全性相似
黄建丽(2017年) ^[22]	RCT	甘精胰岛素	35/35	HbA _{1c} 、空腹血糖、血糖达标时间	低血糖事件	疗效和安全性相似

张锦娟等^[13]的研究采用高胰岛素正常血糖葡萄糖钳夹技术,评估国产重组人胰岛素生物类似药与原研重组人胰岛素注射液在健康人体内的生物等效性,通过回顾性分析481例患者试验前后30 min体格检查(体重、舒张压、收缩压、心率)、血常规(白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、中性粒细胞百分比)、血生化指标(总胆红素、白蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶)结果,差异均无统计学意义($P>0.05$),证明重组人胰岛素生物类似药与原研胰岛素具有生物等效性。Shao等^[14]采用单剂量交叉设计,对177名18~45岁健康男性受试者进行24 h葡萄糖钳夹试验,采用多元统计模型对原研胰岛素及胰岛素生物类似药(甘精胰岛素、德谷胰岛素、赖脯25R胰岛素、赖脯50R胰岛素)的生物等效性的影响因素进行分析,发现生物活性物质含量对生物等效性有显著影响,并提出在胰岛素生物类似药的开发和生产过程中,应严格控制生物制品的质量,加强药品生产监管,确保胰岛素生物类似药与原研胰岛素的生物等效性。

1.1.2 我国原研胰岛素与胰岛素生物类似药的临床疗效、安全性研究:胰岛素生物类似药在动物和健康人中已验证生物等效性,其临床疗效和安全性仍存在争议。目前,国内的研究主要为上市后随机对照试验(RCT),涉及的胰岛素品种包括甘精胰岛素、赖脯胰岛素、德谷胰岛素和精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)等,见表2^[15-32]。甘精胰岛素方面,10篇文献认为原研品种与生物类似药的疗效相似^[15-19,21-22,24-26],但也有4篇RCT研究显示^[28-31],生物类似药的疗效优于原研品种[糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖、餐后血糖水平均优于原研品种],安全性(低血糖发生率)也优于原研品种。一项回顾性队列研究表明,甘精胰岛素生物类似药与进口原研甘精胰岛素比较,原研胰岛素降低空腹血糖更加明显(-1.24 mmol/L vs. -2.2 mmol/L, $P=0.04$),但在降低餐后血糖方面二者的差异无统计学意义($P>0.05$);生物类似药组和进口原研甘精胰岛素组的低血糖发生率均较低(1例患者 vs. 4例患者, $P=1.00$),未报告重度低血糖事件^[32]。其余3种胰岛素的研究结果显示,在疗效性和安全性方面,胰岛素生物类似药与原研药的差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 国外研究现状

国外的RCT研究主要为Ⅲ期临床研究,涉及甘精胰岛素、门冬30胰岛素、门冬胰岛素、精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注

续表 2

文献	研究类型	胰岛素种类	样本量(生物类似药/原研药)/例	疗效性指标	安全性指标	结论
潘长玉等(2019年) ^[23]	RCT	精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)	386/128	HbA _{1c} 、空腹血糖、2 hPG、胰岛素日剂量	低血糖事件、其他不良反应(肝肾功能、心率等)	疗效和安全性相似
Feng等(2021年) ^[24]	RCT	甘精胰岛素	359/177	HbA _{1c} 、空腹血糖、HbA _{1c} 达标率(≤7.0%和≤6.5%)、7点自我血糖监测(SMBG)谱、血糖变异性、胰岛素日剂量与体重	不良反应(治疗中出现的不良反应、注射部位反应、过敏反应、肝肾功能、血常规)	疗效和安全性相似
Yan等(2021年) ^[25]	RCT	甘精胰岛素	137/145	HbA _{1c} 、HbA _{1c} 达标率(<7.0%和≤6.5%)、7点SMBG谱(三餐前后、睡前)及血糖变异性(标准差)、空腹血糖、胰岛素日剂量与体重	低血糖事件发生情况、其他不良反应(治疗中出现的不良反应、注射部位反应、过敏反应、肝肾功能、血常规)	疗效和安全性相似
熊金娥等(2023年) ^[26]	RCT	甘精胰岛素	31/31	治疗总有效率、空腹血糖、2 hPG、HbA _{1c} 、血糖达标时间、胰岛素日剂量	低血糖事件、其他不良反应(体重变化、注射部位反应、实验室检查、全身过敏反应)	疗效和安全性相似
Ji等(2024年) ^[27]	RCT	德谷胰岛素	180/182	HbA _{1c} 、空腹血糖、HbA _{1c} 达标率、血糖标准差	低血糖发生情况、其他不良反应(体重变化、注射部位反应、实验室检查、全身过敏反应)	疗效和安全性相似
李晓琳(2015年) ^[28]	RCT	甘精胰岛素	40/40	2 hPG、HbA _{1c} 、凌晨2:00血糖、血糖达标时间	低血糖事件	胰岛素生物类似药的疗效和安全性均优于原研药(所有指标比较, $P<0.05$)
宋庆明等(2016年) ^[29]	RCT	甘精胰岛素	40/40	2 hPG、HbA _{1c} 、凌晨2:00血糖、血糖达标时间	低血糖事件、其他不良反应(肝肾功能、血常规、尿常规)	胰岛素生物类似药的疗效和安全性均优于原研药
张德君(2017年) ^[30]	RCT	甘精胰岛素	30/30	2 hPG、HbA _{1c} 、凌晨2:00血糖、血糖达标时间	低血糖事件	胰岛素生物类似药的疗效和安全性均优于原研药(所有指标比较, $P<0.05$)
陈晨(2018年) ^[31]	RCT	甘精胰岛素	50/50	HbA _{1c} 、空腹血糖	不良反应(肝肾功能)	胰岛素生物类似药的疗效和安全性均优于原研药(所有指标比较, $P<0.05$)
Hu等(2019年) ^[32]	回顾性研究	甘精胰岛素	34/101	空腹血糖、SMBG、基础胰岛素日剂量、治疗持续时间	低血糖事件、其他安全性指标	原研药的疗效(空腹血糖)优于胰岛素生物类似药, 二者的安全性相似

射液(25R)等, 以 HbA_{1c}、空腹血糖和餐后血糖波动等为疗效评估的结局指标, 以低血糖等不良反应事件的发生为安全性评估

价因素。研究表明, 胰岛素生物类似药与原研药在疗效性、安全性方面相似, 见表 3^[33-42]。

表 3 国外原研胰岛素与胰岛素生物类似药的临床疗效、安全性研究

文献	研究类型	胰岛素种类	国家	样本量(生物类似药/原研药)/例	疗效性指标	安全性指标	结论
Tarigan等(2021年) ^[33]	RCT	甘精胰岛素	印度尼西亚	58/64	HbA _{1c} 、空腹血糖、HbA _{1c} 达标率(≤7.0%)、胰岛素日剂量、体重变化	低血糖事件、其他不良反应(肝肾功能、酮症酸中毒)	疗效和安全性相似
Mayorov等(2021年) ^[34]	RCT	精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)	俄罗斯	102/103	HbA _{1c} 、空腹血糖、HbA _{1c} 达标率(≤7.0%)、7点血糖谱、胰岛素日剂量、体重变化、患者满意度	严重不良反应、低血糖事件、其他不良反应(注射部位反应、酮症酸中毒、过敏反应、肝肾功能)	疗效和安全性相似
Karonova等(2021年) ^[35]	RCT	甘精胰岛素	俄罗斯	131/129	HbA _{1c} 、空腹血糖、HbA _{1c} 达标率(≤7.0%)、SMBG、胰岛素日剂量、体重变化、患者满意度	严重不良反应、低血糖事件、其他不良反应(注射部位反应、酮症酸中毒、过敏反应、肝肾功能)	疗效和安全性相似
Aravind等(2022年) ^[36]	RCT	门冬30胰岛素	印度、菲律宾、波兰、俄罗斯、乌克兰	200/191	HbA _{1c} 、空腹血糖、HbA _{1c} 达标率(≤7.0%)、7点血糖谱、胰岛素日剂量、餐后血糖波动(2 hPG-餐前血糖)	严重不良反应、低血糖事件、其他不良反应(注射部位反应、酮症酸中毒、过敏反应、肝肾功能)	疗效和安全性相似
Blevins等(2022年) ^[37]	RCT	门冬胰岛素	美国	224/217	HbA _{1c} 、空腹血糖、7点血糖谱、胰岛素日剂量	严重不良反应、低血糖事件、其他不良反应(注射部位反应、酮症酸中毒、过敏反应、肝肾功能)	疗效和安全性相似
Drai等(2022年) ^[38]	RCT	门冬30胰岛素	俄罗斯	127/128	HbA _{1c} 、空腹血糖、HbA _{1c} 达标率(≤7.0%)、7点血糖谱、胰岛素日剂量、体重变化、患者满意度	严重不良反应、低血糖事件、其他不良反应(注射部位反应、酮症酸中毒、过敏反应、肝肾功能)	疗效和安全性相似
Christofides等(2024年) ^[39]	RCT	甘精胰岛素	美国	281/282	HbA _{1c} 、空腹血糖、HbA _{1c} 达标率(≤7.0%)、胰岛素日剂量	严重不良反应、低血糖事件、其他不良反应(注射部位反应、肝肾功能)	疗效和安全性相似
Dongre等(2024年) ^[40]	RCT	门冬胰岛素	印度	148/142	HbA _{1c} 、空腹血糖、HbA _{1c} 达标率(≤7.0%)、2 hPG、胰岛素日剂量	严重不良反应、低血糖事件	疗效和安全性相似
Shingaki等(2020年) ^[41]	真实世界研究	甘精胰岛素	日本	1 245(自身前后对照)	胰岛素治疗满意度问卷(ITSQ)评分、HbA _{1c} 、空腹血糖、胰岛素日剂量、体重、血脂指标(总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、三酰甘油)	低血糖事件、其他不良反应(注射部位反应)	疗效和安全性相似
Taki等(2020年) ^[42]	真实世界研究	甘精胰岛素	日本	1 104(自身前后对照)	ITSQ 评分、HbA _{1c} 、空腹血糖	低血糖事件、严重不良反应	疗效和安全性相似

2 研究的局限性及影响因素

现有胰岛素生物类似药与原研胰岛素的疗效、安全性评价存在一定的局限性。目前的研究主要采用单中心设计,样本量较小,样本代表性不足,结果的外推性可能受到限制,尤其是在不同人群或更复杂的临床环境中;随访周期较短,难以全面评估药物的远期疗效;真实世界研究中,未能充分调整两组患者基线的混杂因素,可能导致疗效和安全性评估偏差;真实世界数据主要来源于医院电子病历系统,存在数据缺失和失访等问题,均可能影响疗效、安全性评估的准确性。

3 结论与展望

目前,国外的研究证实胰岛素生物类似药与原研胰岛素在疗效性和安全性方面具有相似性;然而,国内的研究结论不一致,虽然多数RCT认为二者具有相似性,但部分研究提示胰岛素生物类似药在特定临床指标上可能存在优势,也有回顾性研究认为原研胰岛素在改善空腹血糖方面优于胰岛素生物类似药。基于此,需进一步开展真实世界研究验证胰岛素生物类似药的长期临床价值,这不仅有助于提升患者治疗信心与依从性,更为医疗决策及医保政策的顺利执行提供循证证据。

参考文献

- [1] 国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会糖尿病专业委员会.中国老年糖尿病诊疗指南(2024版)[J].中华糖尿病杂志,2024,16(2):147-189.
- [2] 王晓晶,肖建中.研究单基因糖尿病有助于发现2型糖尿病发病机制及治疗靶点[J].中华糖尿病杂志,2019,11(11):713-715.
- [3] 国家组织药品联合采购办公室.国家组织药品联合采购办公室关于发布《全国药品集中采购文件(胰岛素专项)(GY-YD2021-3)》的公告:国联采字[2021]3号[EB/OL].(2021-11-05)[2025-05-13].<https://www.smpaa.cn/gjsdgc/2021/11/05/10361.shtml>.
- [4] 国家组织药品联合采购办公室.关于公布全国药品集中采购(胰岛素专项)中选结果的通知[EB/OL].(2021-11-30)[2025-05-13].<https://www.smpaa.cn/gjsdgc/2021/11/30/10435.shtml>.
- [5] 薛天祺,葛靖,路云,等.全国胰岛素专项集中带量采购规则和中选成效分析[J].中国卫生资源,2022,25(1):44-48.
- [6] GHOSH S, BOSE S, GOWDA S, et al. Biosimilar insulins—what a clinician needs to know? [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2019, 23(4): 400-406.
- [7] 国家食品药品监督管理总局.国家食品药品监督管理总局关于发布生物类似药研发与评价技术指导原则的通告:2015年第7号[EB/OL].(2015-02-28)[2025-05-13].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgttg/20150228155701114.html>.
- [8] 国家药监局药品审评中心.生物类似药研发相关问题与答[EB/OL].(2019-07-31)[2025-05-13].<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/bb68e659fd6a57b8d79602eb5eb1f1fc>.
- [9] 中华医学会临床药学会《生物类似药临床应用管理专家共识》编写专家组.生物类似药临床应用管理专家共识(第一版)[J].中华医学杂志,2020,100(38):2982-2989.
- [10] 申文晋,宋紫辉,范明源,等.国产与进口重组人胰岛素注射液Beagle犬皮下注射的生物等效性研究[J].现代药物与临床,2014,29(12):1340-1345.
- [11] 董艳,曾勇,慈小燕,等.国产重组人胰岛素生物等效性研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(18):1837-1839.
- [12] 张星艳,李亚卓,魏滋鸿,等.国产甘精胰岛素注射液在比格犬体内的生物等效性评价[J].安徽医科大学学报,2018,53(1):105-110.
- [13] 张锦娟,孙飞,吴彩斌,等.高胰岛素正常血糖葡萄糖钳夹技术进行国产与进口重组人胰岛素注射液的生物等效性临床研究[J].临床和实验医学杂志,2020,19(24):2647-2650.
- [14] SHAO H R, TAO Y, TANG C Y. Factors influencing bioequivalence evaluation of insulin biosimilars based on a structural equation model[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1143928.
- [15] 任丽媛.国产重组甘精胰岛素注射液和来得时治疗糖尿病的有效性对比[J].中国疗养医学,2015,24(7):736-737.
- [16] 崔明哲.国产重组甘精胰岛素注射液和来得时治疗糖尿病的疗效及其安全性[J].大家健康(学术版),2015,9(17):134.
- [17] 宋玉香.国产重组甘精胰岛素注射液和来得时治疗糖尿病的安全性对比分析[J].中国实用医药,2016,11(8):150,151.
- [18] 杨奕.国产重组甘精胰岛素注射液与进口甘精胰岛素制剂治疗糖尿病临床效果分析[J].中国继续医学教育,2016,8(30):152-153,154.
- [19] 罗旌跃.重组甘精胰岛素注射液(国产)、来得时对糖尿病的治疗效果和安全性比较[J].糖尿病新世界,2016,19(23):55-56.
- [20] 魏忠英.国产与进口赖脯胰岛素治疗糖尿病的对比分析[J].中国社区医师,2016,32(22):57,59.
- [21] 张钰,刘司瀛,薛雁明,等.国产重组甘精胰岛素注射液和来得时治疗糖尿病的疗效对比分析[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(97):75-76.
- [22] 黄建丽.国产重组甘精胰岛素注射液与来得时治疗糖尿病的效果和安全性比较[J].河南医学研究,2017,26(17):3156-3157.
- [23] 潘长玉,陆菊明,韩萍,等.国产精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)治疗糖尿病的有效性和安全性研究[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(7):828-831,833.
- [24] FENG W H, CHEN W, JIANG S, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine versus insulin glargine (Lantus) in Chinese adults with type 2 diabetes: a phase III, randomized, open-label, controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(8): 1786-1794.
- [25] YAN X, JIANG S, LOU Y, et al. Comparable efficacy and safety between LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus[®]) in Chinese patients with type 1 diabetes: a phase III, randomized, controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(10): 2226-2233.
- [26] 熊金娥,徐平明,付琛.国产与进口甘精胰岛素制剂治疗糖尿病的临床效果及安全性比较[J].医学信息,2023,36(23):118-121.
- [27] JI L N, GAO L L, CHENG Z F, et al. Efficacy and safety of insulin degludec biosimilar B01411 versus originator insulin degludec in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: a multicenter, randomized, open-label, phase 3 study[J]. Curr Med Res Opin, 2024, 40(10): 1697-1703.
- [28] 李晓琳.国产重组甘精胰岛素注射液和来得时治疗糖尿病的疗效分析[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(34):80.
- [29] 宋庆明,袁群.国产重组甘精胰岛素注射液与甘精胰岛素注射液(来得时)对糖尿病的治疗效果和安全性比较[J].临床合理用药杂志,2016,9(35):3-4.
- [30] 张德君.甘精胰岛素注射液(国产重组)、来得时对糖尿病的治疗效果和安全性比较[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(89):62.
- [31] 陈晨.国产重组甘精胰岛素注射液和来得时治疗糖尿病的有效性对比分析[J].健康之路,2018,17(7):73.
- [32] HU X, ZHANG L, DONG C, et al. A propensity score matched

- comparison of brand and biosimilar basal insulin in non-critical hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Adv Ther*, 2019, 36(5): 1132-1142.
- [33] TARIGAN T J E, DWIJAYANTI A, SETYOWATI S, et al. Immunogenicity and efficacy of insulin glargine biosimilar ezelin versus originator insulin glargine in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 107-116.
- [34] MAYOROV A Y, MOSIKIAN A A, ALPENIDZE D N, et al. Efficacy and safety of GP40021 insulin lispro biphasic compared with Humalog Mix 25 in Type 2 diabetes mellitus patients [J]. *J Comp Eff Res*, 2021, 10(1): 55-66.
- [35] KARONOVA T L, MAYOROV A Y, MAGRUK M A, et al. Safety and efficacy of GP40071 compared with originator insulin aspart (NovoRapid® Penfill®) in Type 1 diabetes mellitus [J]. *J Comp Eff Res*, 2021, 10(9): 763-775.
- [36] ARAVIND S R, SINGH K P, AQUITANIA G, et al. Biosimilar insulin aspart premix SAR341402 mix 70/30 versus originator insulin aspart mix 70/30 (NovoMix 30) in people with diabetes: a 26-week, randomized, open-label trial (GEMELLI M) [J]. *Diabetes Ther*, 2022, 13(5): 1053-1071.
- [37] BLEVINS T C, RAITER Y, SUN B, et al. Immunogenicity, efficacy, and safety of biosimilar insulin aspart (MYL-1601D) compared with originator insulin aspart (novolog®) in patients with type 1 diabetes after 24 weeks: a randomized open-label study [J]. *BioDrugs*, 2022, 36(6): 761-772.
- [38] DRAI R V, MAYOROV A Y, KARONOVA T L, et al. The efficacy and safety of GP40081 (insulin aspart biphasic 30) compared with NovoMix® 30 in type 2 diabetes patients [J]. *J Comp Eff Res*, 2022, 11(18): 1337-1347.
- [39] CHRISTOFIDES E A, PUENTE O, NORWOOD P, et al. Immunogenicity, efficacy, and safety of biosimilar insulin glargine (Gan & Lee glargine) compared with originator insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes after 26 weeks' treatment: a randomized open label study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(6): 2412-2421.
- [40] DONGRE S A, KULKARNI G A, MISHRA A, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of recombinant insulin aspart (BioGenomics Limited) and NovoRapid® (Novo Nordisk) in adults with type 2 diabetes mellitus: a randomized, open-label, multicenter, phase-3 study [J]. *Res Pharm Sci*, 2024, 19(5): 489-499.
- [41] SHINGAKI T, TAKI K, KOYANAGI M, et al. Long-term safety and effectiveness of biosimilar insulin glargine in Japanese patients with diabetes mellitus in routine clinical practice: results of a post-marketing safety study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(6): 947-958.
- [42] TAKI K, KOYANAGI M, NAGAOKA S, et al. Treatment satisfaction, safety, and effectiveness of biosimilar insulin glargine is comparable in patients with type 2 diabetes mellitus after switching from insulin glargine or insulin degludec: a post-marketing safety study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(12): 1975-1983.

(收稿日期:2025-05-13 修回日期:2025-07-19)

(上接第 1393 页)

- [11] SINGH G, KRAUTHAMER M, BJALME-EVANS M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management [J]. *J Investig Med*, 2022, 70(1): 5-13.
- [12] PHILLIPS A, CLEMENTS J N. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(2): 184-193.
- [13] KNUDSEN L B, LAU J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 155.
- [14] HJERSTED J B, FLINT A, BROOKS A, et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 610-619.
- [15] ABDELMALEK M F, HARRISON S A, SANYAL A J. The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(6): 2001-2016.
- [16] CHAUDHARY A J, KHAN M Z, SOHAIL A, et al. Acute onset nitrofurantoin-induced autoimmune hepatitis after urinary tract infection treatment [J]. *Clin Case Rep*, 2024, 12(6): e9050.
- [17] BLEVRAKIS E, VERGADI E, STEFANAKI M, et al. Mesenteric lymphadenitis presenting as acute abdomen in a child with multisystem inflammatory syndrome [J]. *Infect Dis Rep*, 2022, 14(3): 428-432.
- [18] ESPINOSA DE YCAZA A E, BRITO J P, MCCOY R G, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and thyroid cancer: a narrative review [J]. *Thyroid*, 2024, 34(4): 403-418.
- [19] OKEKE I G, CAMARDA A R, OKEKE R, et al. Semaglutide-induced hyperemesis gravidarum [J]. *JCEM Case Rep*, 2024, 2(2): laud167.
- [20] MASLIN K, ALKUTBE R, GILBERT J, et al. What is known about the use of weight loss medication in women with overweight/obesity on fertility and reproductive health outcomes? A scoping review [J]. *Clin Obes*, 2024, 14(6): e12690.
- [21] BZOWYCKYJ A. Managing the multifaceted nature of type 2 diabetes using once-weekly injectable GLP-1 receptor agonist therapy [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45 Suppl 1(Suppl 1): 7-16.
- [22] FADEL L P, THAO G, CHITRE T, et al. A system-based review on effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Benefits vs risks [J]. *Cureus*, 2025, 17(2): e78575.
- [23] SZCZESNOWICZ A, SZELIGA A, NIWCZYK O, et al. Do GLP-1 analogs have a place in the treatment of PCOS? New insights and promising therapies [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 5915.
- [24] CICHOCKA E, MAJ-PODSIADŁO A, GUMPRECHT J. Polycystic ovary syndrome and type 1 diabetes—the current state of knowledge [J]. *Endokrynol Pol*, 2024, 75(5): 479-485.
- [25] 田荣萍, 刘芳, 翟所迪. 胰激肽释放酶治疗糖尿病视网膜病变的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(10): 763-766.
- [26] WILLIAMS T C, STEWART E. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 891.
- [27] TSAPAS A, AVGERINOS I, KARAGIANNIS T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4): 278-286.

(收稿日期:2024-12-26 修回日期:2025-01-15)