

两种门冬胰岛素注射液治疗2型糖尿病患者的有效性与安全性对比研究[△]

王欣艺^{1,2*}, 岳 恋^{1,3}, 厉伟兰¹, 邵 华¹, 张学丽^{1#} (1. 东南大学附属中大医院药学部, 南京 210009; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院, 南京 210009; 3. 复旦大学药学院, 上海 201203)

中图分类号 R977.1+5; R587.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2026)09-1025-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.09.001



摘要 目的: 比较国产门冬胰岛素仿制药与原研药在2型糖尿病(T2DM)患者胰岛素泵短期强化治疗中的有效性与安全性。方法: 采用回顾性队列研究方法, 收集2023年3月—2025年5月某院住院并接受门冬胰岛素泵治疗的2型糖尿病患者的资料, 采用倾向性评分匹配(PSM)1:1均衡两组基线混杂因素。以治疗结束前24 h七点血糖达标比例为主要有效性指标, 以低血糖预警、低血糖发生情况为安全性指标; 对匹配后存在残余不平衡的基线变量采用广义线性模型校正, 针对低事件率安全性结局采用Firth惩罚logistic回归分析。结果: PSM后, 2组各纳入43例患者, 两组总体基线可比性较好。有效性分析显示, 匹配后两组治疗结束前24 h七点血糖达标比例对比, 差异无统计学意义($Z = -0.468, P = 0.640$); 校正性别、HbA1c及既往是否使用胰岛素后, 组间24 h七点血糖达标情况比较, 差异仍无统计学意义($OR = 1.155, 95\%CI = 0.818 \sim 1.629, P = 0.412$)。安全性分析显示, 两组在低血糖发生风险($OR = 0.759, 95\%CI = 0.160 \sim 3.318, P = 0.710$)及低血糖预警风险($OR = 1.676, 95\%CI = 0.531 \sim 5.695, P = 0.380$)方面比较, 差异均无统计学意义。结论: 在短期住院胰岛素泵强化治疗场景中, 国产门冬胰岛素仿制药的血糖控制有效性与低血糖相关安全性与原研药相当, 可作为原研药的临床替代选择。

关键词 2型糖尿病; 门冬胰岛素; 真实世界研究; 倾向性评分匹配; 有效性; 安全性

Efficacy and Safety of Two Insulin Aspart Injections for Type 2 Diabetes Mellitus[△]

WANG Xinyi^{1,2}, YUE Lian^{1,3}, LI Weilan¹, SHAO Hua¹, ZHANG Xueli¹ (1. Dept. of Pharmacy, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of the domestic generic insulin aspart with the originator insulin aspart in short-term intensive insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **METHODS:** A retrospective cohort study was conducted. Clinical data of hospitalized patients with T2DM who received insulin pump therapy with insulin aspart in a hospital from March 2023 to May 2025 were collected. Propensity score matching (PSM) at a 1:1 ratio was applied to balance the baseline confounding factors between the two groups. The primary effectiveness indicator was the seven-point blood glucose target attainment rate during the last 24 h before the end of treatment, while hypoglycemia alert and the occurrence of hypoglycemia were used as safety outcomes. Baseline variables with residual imbalance after matching were adjusted using a generalized linear model, and Firth's penalized logistic regression was used for the safety outcomes with low event rates. **RESULTS:** After PSM, 43 patients were included in each of the two groups, and the baseline characteristics were generally comparable after matching. In the effectiveness analysis, there was no statistically significant difference in the seven-point blood glucose target attainment rate within 24 h before the end of treatment between the two groups after matching ($Z = -0.468, P = 0.640$). After further adjustment for sex, HbA1c and prior insulin use, there was still no statistically significant difference in the seven-point blood glucose target attainment between the two groups ($OR = 1.155, 95\%CI: 0.818 \sim 1.629, P = 0.412$). In the safety analysis, there were no statistically significant differences between the two groups in

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82574492)

* 硕士研究生。研究方向: 内分泌腺及全身性疾病。E-mail: wangxytql@163.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 内分泌腺及全身性疾病。E-mail: xlzhang1225@126.com

the risk of hypoglycemia (OR=0.759, 95%CI: 0.160-3.318, $P=0.710$) or hypoglycemia alert (OR=1.676, 95%CI: 0.531-5.695, $P=0.380$). CONCLUSIONS: In the setting of short-term intensive insulin pump therapy, generic shows equivalent glycemic control efficacy and hypoglycemia-related safety to the originator product, and can be used as a clinical alternative to the originator drug.

KEYWORDS Type 2 diabetes mellitus; Insulin aspart; Real-world research; Propensity score matching; Efficacy; Safety

糖尿病是以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,其发生发展与胰岛素分泌不足及胰岛素作用障碍密切相关^[1]。2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)是最常见的糖尿病类型,占全部糖尿病患者的90%以上^[2]。长期血糖控制不佳可导致糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变等多种并发症,严重影响患者生活质量^[3-4]。根据WHO标准,我国成人糖尿病患病率达11.2%,糖尿病防控形势依然严峻^[5-6]。随着T2DM病程进展,仅依靠生活方式干预及口服降糖药物常难以维持目标血糖,需及时启动胰岛素治疗^[7-8]。门冬胰岛素作为速效的胰岛素,能够较好地模拟生理性胰岛素分泌,在强化胰岛素治疗及胰岛素泵持续皮下注射治疗中广泛应用,尤其适用于需要精细调控餐后血糖的患者^[9]。然而,原研胰岛素制剂价格相对较高,长期使用给患者和医保体系带来较大的经济负担^[10]。为提高胰岛素治疗的可及性与可负担性,国产门冬胰岛素生物仿制药在临床中的应用比例不断提高^[11-12]。尽管集采中选的仿制药均已通过药学一致性评价,但现有研究多来源于注册临床试验或非泵疗场景,主要关注药学质量和生物等效性,难以充分反映真实临床环境下的用药效果^[13-14]。持续皮下胰岛素输注治疗对胰岛素制剂稳定性和血糖调控的要求更高,其血糖控制效果及低血糖风险值得关注^[5]。因此,基于临床真实数据比较国产仿制门冬胰岛素与原研胰岛素在胰岛素泵治疗中的应用有效性与安全性,有助于补充现有临床证据,为门冬胰岛素的合理选择和临床用药决策提供参考^[15]。基于此,本研究分析南京市某医院内分泌科真实临床诊疗数据,采用倾向性评分匹配(PSM)方法,对门冬胰岛素仿制药与原研药在短期胰岛素泵治疗中的血糖控制效果及低血糖相关不良事件发生情况进行比较,旨在为集采背景下门冬胰岛素的临床合理使用及处方决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性收集南京市某医院内分泌科2023年3月1日—2025年5月30日住院期间接受门冬胰岛素注射液持续皮下输注治疗的518例T2DM患者资料。经纳入与排除标准筛选后,共纳入225例,其中仿制药组177例,原研药组48例。本研究已通过东南大学附属中大医院伦理委员会审批(2025ZDSYLL246-P01)。

(1)纳入标准:依据《中国糖尿病防治指南(2024版)》^[3]诊断并分型为T2DM;年龄18~64岁,性别不限;在注射胰岛素或口服降糖药治疗下血糖控制不佳;住院期间在内分泌科使

用胰岛素泵持续皮下注射门冬胰岛素控制血糖。(2)排除标准:合并使用其他胰岛素或胰岛素分泌促进剂治疗;近期存在急性应激状态如酮症或酮症酸中毒;合并使用糖皮质激素、免疫抑制剂或接受细胞毒药物治疗;存在严重肝肾功能异常或心功能不全;胰岛素泵治疗时间<4 d;每日监测血糖次数<5次。

1.2 方法

从医院信息系统收集患者的一般资料,包括年龄、性别、身体质量指数(BMI)、糖尿病病程、既往使用降糖方案、用药时长、七点血糖监测结果、糖化血红蛋白(HbA1c)等。原研药组应用门冬胰岛素注射液[诺和诺德(中国)制药有限公司,国药准字S20217012;规格:3 mL:300单位(特充)];仿制药组应用门冬胰岛素注射液[甘李药业股份有限公司,国药准字S20200008;规格:3 mL:300单位(笔芯)]。每日胰岛素总量(TDD)按体重 $\times(0.5\sim0.8)$ U/kg计算,并根据患者临床情况及血糖控制水平个体化调整,治疗时长均以患者实际胰岛素泵使用时间计。所有数据均来源于临床实际诊疗过程形成的原始病历记录,经双人核对后录入分析数据库,以保证数据的完整性和准确性。

1.3 观察指标

(1)有效性结局:24 h七点血糖达标情况。24 h七点血糖谱是评价住院患者短期胰岛素泵治疗疗效的重要结局指标^[3]。记录患者24 h内三餐前、后2 h及睡前共7个时间点的血糖值,计算达标次数占总监测次数的比例。入院24 h七点血糖达标比例为入院后首个完整24 h观察窗内七点血糖达标次数占实际监测次数的比例;治疗结束前24 h七点血糖达标比例为停止胰岛素泵治疗前最后一个完整24 h观察窗内,七点血糖达标次数占实际监测次数的比例。血糖达标标准为:餐前血糖4.4~7.0 mmol/L,餐后2 h血糖4.4~10.0 mmol/L;在医院血糖查询界面中,达标值显示为绿色。24 h七点血糖达标率=血糖达标次数/总监测次数 $\times 100\%$ 。

(2)安全性结局:包括低血糖预警发生率和低血糖发生率。低血糖预警定义为4.0 mmol/L $\leq$ 血糖<4.4 mmol/L,低血糖定义为血糖<3.9 mmol/L^[3,5]。

1.4 统计方法

采用Microsoft Excel 2019建立数据库并进行数据整理,使用SPSS 27.0和R软件进行统计分析。连续变量经正态性检验后,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Wilcoxon Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示。

采用 PSM 减少基线混杂偏倚,以性别、年龄、糖尿病病程、BMI、HbA1c、入院基线血糖水平及既往是否使用胰岛素为协变量,按 1:1 最近邻匹配,卡钳值设为 0.02。匹配后采用标准化差异(SMD)评价两组基线协变量平衡性,SMD<0.10 表示平衡良好。有效性结局在 PSM 匹配后的样本中分析,采用 Wilcoxon Mann-Whitney *U* 检验比较两组治疗结束前 24 h 七点血糖达标比例;同时采用二项分布、logit 链接函数的广义线性模型进一步调整匹配后仍存在轻度不平衡的性别、HbA1c 及既往胰岛素使用情况,以组别为主要自变量,计算比值比(OR)及 95%置信区间(CI)。安全性结局考虑到低血糖相关结局事件数较少,采用 Firth 惩罚 logistic 回归分析组

别与低血糖结局之间的关联。

2 结果

2.1 一般资料

PSM 匹配前,共纳入 225 例,其中原研药组 48 例、仿制药组 177 例。经 1:1 PSM 匹配后共纳入 86 例患者,原研药组和仿制药组各 43 例。

匹配后,年龄、BMI、糖尿病病程、入院平均基线血糖水平的 SMD 均<0.10,提示上述变量平衡良好。倾向评分的标准化差异为 0.053,组间具有可比性。HbA1c、性别及既往是否使用胰岛素仍存在轻度残余不平衡。总体而言,匹配后两组基线可比性较好。见表 1。

表 1 PSM 分析前后患者基本信息

项目	PSM 前			PSM 后		
	仿制药组	原研药组	SMD	仿制药组	原研药组	SMD
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	52.68±9.45	51.22±10.79	0.143	51.33±9.75	51.33±11.03	0.001
BMI/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.10±3.65	25.85±3.75	0.205	26.02±4.04	25.91±3.67	0.027
糖尿病病程/($\bar{x}\pm s$,年)	8.01±7.06	8.89±7.09	0.125	9.39±7.21	8.70±7.17	0.095
基线血糖水平/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	11.08±3.25	11.00±2.84	0.026	10.94±2.99	10.89±2.84	0.019
HbA1c/($\bar{x}\pm s$,%)	9.36±2.05	10.01±2.00	0.322	9.59±2.11	9.81±1.72	0.111
性别(男)/例(%)	118(66.67)	37(77.08)	0.233	35(81.40)	33(76.74)	0.115
既往使用胰岛素/例(%)	66(37.29)	15(31.25)	0.127	17(39.53)	13(30.23)	0.196

2.2 有效性评价

对 2 组患者入院 24 h 内和治疗后的血糖达标率分析。原研药组患者在入院 24 h 内的七点血糖达标比例为(26.67±23.93)%,治疗结束前 24 h 内的七点血糖达标比例为(37.29±27.97)%。仿制药组患者在入院 24 h 内的血糖达标比例为(26.48±27.98)%,治疗结束前 24 h 内的七点血糖达标比例为(42.26±27.57)%。两组治疗结束前 24 h 的七点血糖达标比例均高于入院 24 h 内,差异均有统计学意义(原研药组:*P*=0.041;仿制药组:*P*<0.001)。PSM 匹配后,原研药组与仿制药组治疗结束前 24 h 血糖达标比例分别为 33.33%[16.67%,57.14%]和 33.33%[20.00%,66.67%]两组治疗结束前 24 h 的血糖达标比例中位数均为 0.333,组间差异无统计学意义(*Z*=-0.468,*P*=0.640)。

鉴于匹配后 HbA1c、性别及既往是否使用胰岛素仍存在一定不平衡,进一步采用广义线性模型进行调整分析,分析结果见表 2。以达标次数/总测量次数为因变量,校正性别、HbA1c 及既往是否使用胰岛素后,组别与七点血糖达标情况之间仍无统计学显著差异(OR=1.155,95%CI=0.818~1.629,*P*=0.412)。

表 2 PSM 匹配后七点血糖达标情况的调整后广义线性模型分析

变量	调整后 OR	95%CI	<i>P</i>
组别(仿制药 vs. 原研药)	1.155	0.818~1.629	0.412
性别	1.023	0.672~1.556	0.916
HbA1c	1.001	0.914~1.096	0.987
既往使用胰岛素	0.592	0.406~0.862	0.006

2.3 安全性评价

PSM 后,仿制药组有 3 例发生低血糖,8 例出现低血糖预

警,低血糖发生率与低血糖预警发生率分别为 7.0%、18.6%;原研药组分别有 4 例发生低血糖、5 例出现低血糖预警,对应发生率分别为 9.30%和 11.63%。

采用 Firth 惩罚 logistic 回归分析结果显示,仿制药组与原研药组在低血糖发生风险方面,差异无统计学意义(OR = 0.759,95%CI = 0.160~3.318,*P* = 0.710);在低血糖预警发生风险方面,差异无统计学意义(OR = 1.676,95%CI = 0.531~5.695,*P* = 0.380)。

3 讨论

本研究基于单中心真实世界住院病例数据,比较了国产门冬胰岛素仿制药与原研药在胰岛素泵短期强化治疗中的有效性和安全性。为尽可能降低基线差异带来的混杂偏倚,本研究采用 PSM 对两组患者的基线特征进行平衡^[16]。匹配后,两组在年龄、BMI、糖尿病病程及基线血糖水平等主要变量方面平衡较好,总体可比性较佳;但 HbA1c、性别及既往是否使用胰岛素仍存在轻度残余不平衡,因此在后续有效性分析中进一步采用广义线性模型进行校正,以提高结果解释的可靠性^[17-18]。

在有效性方面,本研究结果显示,两组患者经胰岛素泵短期强化治疗后,24 h 七点血糖达标情况均较治疗前改善,提示两种制剂均可有效改善短期血糖控制。PSM 后组间比较及进一步校正性别、HbA1c 和既往胰岛素使用情况后,两组治疗结束前 24 h 七点血糖达标情况对比,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。上述结果提示,住院短期胰岛素泵治疗场景下,国产门冬胰岛素仿制药与原研药在血糖控制方面总体表现接近。

在安全性方面,低血糖是胰岛素治疗过程中常见且需重点

关注的不良反应之一。本研究将低血糖与低血糖预警作为安全性评价指标。结果显示,两组患者低血糖发生率及低血糖预警发生率对比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。进一步采用Firth惩罚logistic回归分析,结果显示,两组在低血糖发生风险及低血糖预警风险对比差异均无统计学意义($P>0.05$)。该结果提示,国产门冬胰岛素仿制药并未显示出更高的低血糖相关风险,其短期安全性表现与原研药总体接近。

但本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究为单中心回顾性真实世界研究,样本量由研究期间符合纳入与排除标准的连续病例构成,未进行前瞻性样本量估算,研究方案及统计分析计划亦未能前瞻性预设,因此研究结果仍需结合回顾性研究设计特点谨慎解释。其次,尽管本研究已通过PSM和调整分析尽可能控制已测量混杂因素,但仍难以完全排除未知或不可测因素对结果的潜在影响。本研究选择治疗结束前最后一个完整24 h内七点血糖达标比例作为主要有效性结局,主要考虑该时间窗可反映患者经短期胰岛素泵剂量调整后相对稳定阶段的血糖控制情况,并可减少入院早期血糖波动及初始剂量调整对疗效评价的影响,具有一定临床合理性。然而,不同患者胰岛素泵治疗持续时间及停止治疗原因可能存在差异,治疗结束前24 h血糖达标比例仍可能受到病情稳定程度、治疗调整过程及临床停泵决策的影响。虽然本研究排除了胰岛素泵治疗时间 <4 d及每日血糖监测次数 <5 次的患者,并采用PSM及调整分析控制基线混杂因素,但仍难以完全排除上述因素的影响。此外,低血糖及低血糖预警事件数较少,尽管已采用Firth惩罚logistic回归降低小样本偏倚,但相关效应估计的置信区间仍较宽,提示安全性结论的精度有限,仍需谨慎解释。最后,受限于回顾性数据采集方式,本研究主要关注短期住院泵疗期间的七点血糖达标情况及低血糖相关事件,尚未纳入动态血糖监测指标、血糖变异性指标及长期随访结局,因此尚不能全面评价两种制剂在长期治疗中的差异。

综上所述,本研究基于真实临床诊疗数据,对集采背景下国产门冬胰岛素仿制药与原研药在胰岛素泵短期强化治疗中的应用情况进行了比较。结果显示,两者在短期血糖控制和低血糖相关风险方面整体表现接近。未来仍需在多中心、大样本及更长随访时间的基础上,结合动态血糖监测和药物经济学评价,进一步验证和完善相关证据,为临床合理用药和医保决策提供更充分的依据。

参考文献

[1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2025[J]. Diabetes Care, 2025, 48(Suppl 1): S27-S49.

[2] Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, et al. 11th edition of the IDF diabetes atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2026, 14(2): 149-156.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.

[4] Ceriello A, Colagiuri S. IDF global clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes 2025[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2025, 224: 112238.

[5] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 中国胰岛素泵治疗指南(2021年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(8): 679-701.

[6] Li Yongze, Teng Di, Shi Xiaoguang, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369: m997.

[7] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2025[J]. Diabetes Care, 2025, 48(S1): S181-S206.

[8] Davies M J, Aroda V R, Collins B S, et al. Management of hyperglycaemia 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]. Diabetologia, 2022, 65(12): 1925-1966.

[9] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes technology: standards of care in diabetes-2025 [J]. Diabetes Care, 2025, 48(S1): S146-S166.

[10] 李洋, 毛静馥, 黄卫东, 等. 全民医保视角下糖尿病患者住院费用结构及影响因素分析[J]. 中国卫生经济, 2019, 38(10): 69-71.

[11] 许艺文, 王森, 李玉莹, 等. 全国胰岛素专项集中带量采购实施现状分析[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(3): 428-432.

[12] Yuan Jing, Li Minghui, Jiang Xiangxiang, et al. National volume-based procurement (NVBP) exclusively for insulin: towards affordable access in China and beyond [J]. BMJ Glob Health, 2024, 9(1): e014489.

[13] 苏华, 郭瑞臣. 仿制药一致性评价的背景、实施及结局[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(14): 1502-1505.

[14] Mohnicke M, Blecher A, Beichert K, et al. *In vitro* stability of biosimilar insulin aspart SAR341402 in the Medtronic MiniMed insulin pumps[J]. J Pharm Sci, 2023, 112(4): 963-973.

[15] 宋再伟, 胡杨, 余玲玲, 等. 中国生物类似药临床应用循证管理指南(2024)[J]. 中国药房, 2024, 35(16): 1933-1945.

[16] Thomas L, Li Fan, Pencina M. Using propensity score methods to create target populations in observational clinical research [J]. JAMA, 2020, 323(5): 466-467.

[17] Elze M C, Gregson J, Baber U, et al. Comparison of propensity score methods and covariate adjustment: evaluation in 4 cardiovascular studies[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(3): 345-357.

[18] 金秋阳, 朱明亮, 刘群, 等. 基于倾向性评分匹配法比较甘精胰岛素生物仿制药与原研药治疗2型糖尿病的有效性与安全性[J]. 药物评价研究, 2024, 47(10): 2395-2398.

(收稿日期:2026-04-07 修回日期:2026-05-21)