

【经验交流】

基础胰岛素周制剂：破解胰岛素治疗惰性的革新方案

周钟玉 王琳 陈壮森 王露 黄莺 梁宝珠 王聪 冯琨*

南方医科大学坪山医院（深圳市坪山区人民医院）

摘要：胰岛素在糖尿病（diabetes mellitus, DM）治疗管理中至关重要，但胰岛素治疗惰性普遍存在，严重影响患者血糖控制与疾病进展，其成因涉及医患双重因素。为优化血糖控制方案、消除治疗顾虑、提升患者依从性与治疗持续性，基础胰岛素周制剂应运而生。本文从胰岛素治疗惰性视角，聚焦基础胰岛素周制剂的创新价值与突破意义。

关键词：基础胰岛素；治疗惰性；周制剂；2型糖尿病；血糖管理；患者依从性

糖尿病作为全球性慢性疾病，患病率持续攀升，防控形势严峻。尽管新型降糖药物不断涌现，但患者血糖达标率普遍偏低。“胰岛素治疗惰性”是导致2型糖尿病患者长期血糖控制不达标的主要原因^[1]，亦是糖尿病远期死亡风险增加的重要因素^[2]。本文通过分析胰岛素治疗惰性的现状与影响因素，探讨基础胰岛素周制剂对改善惰性的作用。

1 胰岛素治疗惰性的概述

1.1 胰岛素治疗惰性的定义

2001年，Phillips等人^[3]首次提出“临床惰性”，指发现问题后未能及时采取治疗措施；2004年，Andrade等人^[4]进一步明确“治疗惰性”。二者均指在慢性疾病管理中，需采用新方案改善患者健康时，医生未在合理时间内起始或强化治疗，最终导致治疗失败^[5]。

2015年，国际糖尿病联盟（IDF）对“治疗惰性”进行规范定义：新诊断2型糖尿病患者未在最佳时间（通常为确诊时）及时起始治疗（包括饮食调整、运动管理及应用一种或多种降糖药物）；已接受治疗的患者未在最佳时间（通常为血糖控制不达标时）及时增加药物剂量、联合其他药物或起始胰岛素治疗^[6]。

1.2 胰岛素治疗惰性的表现方式

全球研究显示，2型糖尿病患者胰岛素起始治疗时机普遍延迟，通常在糖化血红蛋白（HbA1c）显著高于9%时才启动^[7-11]。中国ORBIT研究^[12-13]证实，55.1%的患者起始胰岛素时HbA1c $\geq 9.0\%$ ，且35.5%已存在至少一种并发症，提示我国基础胰岛素起始时机偏晚。

另有研究表明，HbA1c $\geq 7.5\%$ 的基础胰岛素治疗2型糖尿病患者中，仅30.9%的患者调整了治疗方案；从HbA1c首次 $\geq 7.5\%$ 至方案调整的中位时间长达3.7年，凸显治疗方案调整不积极的惰性问题^[14-15]。

综上，胰岛素治疗惰性主要表现为起始治疗不及时、剂量调整不充分、方案优化不积极。及时启动基础胰岛素治疗、合理调整剂量与方案，是克服治疗惰性、实现血糖长期达标的核心。

1.3 胰岛素治疗惰性的影响因素

胰岛素治疗惰性的产生与医患双方密切相关^[16-20]。医生层面，患者对胰岛素治疗的拒绝、医生担心患者依从性差、注射负担影响患者接受度、低血糖风险及患者糖尿病知识匮乏等，均会导致治疗起始延迟；患者层面，对胰岛素的抵抗心理、不愿使用注射类药物、担心频繁注射、缺乏治疗的信心、流程不便及担忧不良反应等，是主要影响因素。

改善胰岛素治疗惰性需采取以患者为中心的管理模式，药物选择应优先考虑减少给药频率、简化治疗方案，以降低治疗负担，提高接受度与依从性。研究表明，注射类周制剂降糖药物更易被患者接受^[21]。因此，具备良好血糖控制效果、低血糖风险的基础胰岛素周制剂，是改善胰岛素治疗惰性的重要手段。

2 周制剂优化方案，克服基础胰岛素治疗惰性

为改善胰岛素治疗惰性，临床亟需控糖效果佳、低血糖风险小、注射频率少、安全性高的基础胰岛素。在此背景下，多种新型基础胰岛素类似物周制剂相继问世，主要包括依柯胰岛素（icodec）、basal insulin Fc（BIF）、GZR4、AB101、AKS433、Insumera、

HM12460A 及 HM12470 等^[22]。以下重点分析几种周制剂的有效性与安全性。

2.1 依柯胰岛素 (Icodec)

依柯胰岛素采用脂肪酸酰化技术, 在人胰岛素 B30 位去除苏氨酸后, 引入 20 碳脂肪酸作为侧链, 通过“间隔子”与 B29 位赖氨酸连接, 形成与白蛋白强大且可逆的结合, 显著提升亲和力^[23-24]; 同时, 3 处氨基酸替换降低其与胰岛素受体的亲和力, 减少受体结合介导的清除, 还可降低酶降解风险、增强分子稳定性、改善溶解度^[24-25]。这些结构优化使依柯胰岛素在体内缓慢释放, 最大血浆药物浓度中位时间为 16h, 半衰期长达 196 h, 每周皮下注射 1 次, 给药 3~4 次后可达稳态, 7 d 内每日葡萄糖输注率曲线下面积占比为 12.0%~16.3%, 降糖活性近乎均匀分布^[23]。目前, 依柯胰岛素是全球唯一上市的基础胰岛素周制剂。

2.1.1 依柯胰岛素的 II 期临床试验

该试验在不同治疗背景的 2 型糖尿病患者中, 评估依柯胰岛素与甘精胰岛素 U100 的疗效与安全性。结果显示, 两组 HbA1c 平均降幅分别为 -1.33% 和 -1.15%; 安全性方面, 有临床意义的低血糖及严重低血糖发生率相近^[26], 证实二者疗效与安全性相当。

2.1.2 依柯胰岛素的 III 期临床试验

ONWARDS1-6 研究^[27]是评估依柯胰岛素在不同治疗背景糖尿病人群中疗效与安全性, 其中 ONWARDS1-5 针对 2 型糖尿病患者, ONWARDS6 针对 1 型糖尿病患者。

未使用过胰岛素的 2 型糖尿病患者: ONWARDS1 (78 周) 显示, 依柯胰岛素降低 HbA1c 的效果非劣效于甘精胰岛素 U100 (-1.55%vs-1.35%); ONWARDS3 (26 周) 证实其非劣效于德谷胰岛素 (-1.57%vs-1.36%); ONWARDS5 (52 周) 在临床实践中下借助剂量推荐程序, 显示其 HbA1c 降幅非劣效于基础胰岛素日制剂 (-1.68%vs-1.31%)。

已使用过胰岛素的 2 型糖尿病患者: ONWARDS2 (26 周) 在既往使用基础胰岛素的患者中, 显示依柯胰岛素降低 HbA1c 的效果非劣效于德谷胰岛素 (-0.93%vs-0.71%); ONWARDS4 (26 周) 在基础+餐时胰岛素治疗患者中, 依柯胰岛素联合门冬胰岛素与甘精胰岛素 U100 联合门冬胰岛素的 HbA1c 降幅相近 (-1.16%vs-1.18%)。

1 型糖尿病患者: ONWARDS6 (52 周) 显示, 依柯胰岛素联合门冬胰岛素降低 HbA1c 的效果非劣效于德谷胰岛素联合门冬胰岛素 (-0.47%vs-0.51%)。

2.2 BIF (basal insulin Fc)

BIF 是新型胰岛素单链变体与人 IgG-Fc 结构域结合形成的融合蛋白, 通过延长体内半衰期 (平均 11-16 d) 实现每周一次给药。2 型糖尿病患者使用后血药浓度峰谷曲线平坦, 药代动力学呈线性, 日间变异性低, 相比每日一次的基础胰岛素, 血药浓度更平稳^[28]。

2.2.1 BIF 的 II 期临床试验

该试验纳入了接受过基础胰岛素的 2 型糖尿病患者^[29]、接受口服降糖药物的 2 型糖尿病患者^[30]及 1 型糖尿病患者^[31], 对比 BIF 与德谷胰岛素的疗效与安全性。结果显示, BIF 在血糖控制方面非劣于德谷胰岛素, 低血糖发生率相似或更低, 且在血糖变异性控制上具有优势。

2.2.2 BIF 的 III 期临床试验

QWINT1-5 研究^[32]评估 BIF 在不同糖尿病人群中表现, 其中 QWINT1-4 针对 2 型糖尿病患者, QWINT5 针对 1 型糖尿病患者。

未使用过胰岛素的 2 型糖尿病患者: QWINT1 (52 周) 对比 BIF 与甘精胰岛素, 两组 HbA1c 降幅分别为 1.31% 和 1.27%; QWINT2 (52 周) 显示 BIF 与德谷胰岛素的 HbA1c 降幅均为 1.26%, 证实其控糖效果非劣效于两种日制剂胰岛素; 安全性方面, BIF 低血糖发生风险与二者相似或更低。

已使用过胰岛素的 2 型糖尿病患者: QWINT3 (78 周) 对比 BIF 与德谷胰岛素, 两组 HbA1c 降幅分别为 0.86% 和 0.75%, 每年严重或有临床意义 (血糖 < 2.8mmol/L) 低血糖事件发生率分别为 0.84 和 0.74%; QWINT4 (26 周) 在基础+每日至少 2 次餐时胰岛素治疗的患者中, BIF 与甘精胰岛素的 HbA1c 降幅均为 1.07%, 且 BIF 安全性与耐受性良好。

1 型糖尿病患者: QWINT5 (52 周) 显示, BIF 降低 HbA1c 的效果非劣效于德谷胰岛素, 但 BIF 治疗组 2 级或 3 级低血糖、严重低血糖的发生率更高。

2.3 GZR4

GZR4 由国内药企研发, 通过人胰岛素主链 A14、B16、B25 位点氨基酸替换 (A14E、B16H、B25H), 去除 B30 位苏氨酸, 在 B29 位通过 12 个寡聚乙二醇衍生物 (OEG) “间隔子”连接 L-谷氨酸与 22 碳脂肪二酸侧链, 实现长效作用。该结构优化提升了与白蛋白的亲和力, 降低对胰岛素受体的亲和力, 且与白蛋白结合形成的复合体对胰岛素受体具有较强激活活性^[33]。GZR4 降糖作用可持续 1 周, 给药间隔

内降糖药效日间分布均匀^[34]；稳态下血药浓度达峰时间平均约32小时，半衰期约135小时^[35]。

2.3.1 GZR4的Ib及II期临床试验

Ib期和II期临床试验均以德谷胰岛素为对照。Ib期结果显示，GZR4降低空腹血糖（FBG）呈剂量依赖性，6、8、12nmol/kg剂量组分别降低 1.77 ± 0.20 、 2.03 ± 0.66 、 2.75 ± 0.71 mmol/L，显著优于德谷胰岛素组的 1.12 ± 0.36 mmol/L；GZR4组血糖达标时间（TIR）较基线升高 $15.56 \pm 5.58\%$ – $16.22 \pm 5.70\%$ ，显著高于德谷胰岛素组的 $4.33 \pm 5.51\%$ ，表明其在改善FBG、TIR方面更有优势^[35]。II期临床试验显示，GZR4与德谷胰岛素在改善HbA1c及TIR方面作用相当，且安全性与耐受性良好，未发生严重低血糖事件^[36]。

2.3.2 GZR4的III期临床研究

2025年2月17日，国内发布GZR4注射液的III期临床研究（SUPER-3）方案，该研究针对中国既往接受“基础+餐时胰岛素治疗”或“预混胰岛素类似物/双胰岛素类似物治疗”的2型糖尿病患者，目前试验正有序推进。

3 讨论

胰岛素治疗惰性普遍存在，严重影响糖尿病患者的血糖管理效果与疾病预后。传统每日一次基础胰岛素治疗因给药频率高、操作复杂等问题，导致患者依从性不佳，进而加剧治疗惰性，制约血糖控制效果。

基础胰岛素周制剂凭借更长的半衰期与更平稳的血药浓度，实现每周一次皮下注射，显著减少注射次数，帮助患者克服注射障碍，简化治疗流程，提升治疗依从性，为糖尿病长期管理与患者生活质量改善提供支持；同时，其可提高医患沟通效率，减少随访频率，提升糖尿病管理整体效能，在改善胰岛素治疗惰性领域展现出显著临床价值与应用潜力。

多项临床研究证实，基础胰岛素周制剂在血糖控制达标率、空腹血糖改善、血糖波动控制等关键指标上，与每日基础胰岛素疗效相当或更优，且未显著增加低血糖发生风险，为患者提供了更安全、便捷的血糖管理选择。期待未来更多基础胰岛素周制剂上市，助力更多糖尿病患者接受胰岛素治疗，克服治疗惰性，实现良好血糖控制，达成临床治疗目标，最终改善疾病结局。

参考文献：

[1]Khunti K,Gomes MB,Pocock S,et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes:a systematic review[J]. Diabetes

Obes Metab,2018,20(2):427–437.

[2]Correa MF,Li Y,Kum HC,et al. Assessing the effect of clinical inertia on diabetes outcomes:a modeling approach[J]. J Gen InternMed,2019,34(3):372–378.

[3]Phillips LS,Branch WT,Cook CB,et al. Clinical inertia[J]. AnnIntern Med,2001,135(9):825–834.

[4]Andrade SE,Gurwitz JH,Field TS,et al. Hypertension management:the care gap between clinical guidelines and clinical practice[J]. Am J Manag Care,2004,10(7 Pt 2):481–486.

[5]王坤林,宰国田,徐海波,等.2型糖尿病患者治疗过程中的临床惰性及其影响因素[J].中国临床研究,2022,35(7):967–971.

[6]Reach G. Clinical inertia:a critique of medical reason[M]. Switzerland:Springer-Verlag,2015.

[7]Khunti,K,Millar-Jones,D.Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK:A focused literature review[J].PRIM CARE DIABETES.2017,11(1):3–12.

[8]Fu,AZ,Sheehan,JJ.Treatment intensification for patients with type 2 diabetes and poor glycaemic control[J]. DIABETES OBES METAB.2016;18(9):892–8.

[9]Mauricio,D,Meneghini,L,Seufert,J,et al.Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA[J].DIABETES OBES METAB.2017,19(8): 1155–1164.

[10]Jabbar,A,Abdallah,K,Hassoun,A,et al.Patterns and trends in insulin initiation and intensification among patients with Type 2 diabetes mellitus in the Middle East and North Africa region[J].DIABETES RES CLIN PR.2019(149):18–26.

[11]Jabbar,A,Mohamed,WMI BW,Ozaki,R,et al.Patterns and trends in insulin initiation and intensification among patients with type 2 diabetes mellitus in the Western Pacific region[J].CURR MED RES OPIN.2018,34(9):1653–1662.

[12]Ji,L,Zhang,P,Zhu,D,et al.Observational Registry of Basal Insulin Treatment(ORBIT)in patients with type 2 diabetes uncontrolled with oral antihyperglycaemic drugs:Real-life use of basal insulin in China[J]. DIABETES OBES METAB.2017,19(6):822–830.

[13]Ji,L,Zhang,P,Weng,J,et al.Observational Registry of Basal Insulin Treatment(ORBIT)in Patients

- with Type 2 Diabetes Uncontrolled by Oral Hypoglycemic Agents in China--Study Design and Baseline Characteristics. *DIABETES TECHNOLOGIE*.2015,17(10):735-44.
- [14]Mocarski,M,Yeaw,J,Divino,V,et al.Slow Titration and Delayed Intensification of Basal Insulin Among Patients with Type 2 Diabetes[J].*J MANAG CARE SPEC PH*.2018,24(4):390-400.
- [15]Khunti,K,Nikolajsen,A,Thorsted,BL,et al.Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin[J]. *DIABETES OBES METAB*.2016,18(4):401-9.
- [16]Gavin JR,Abaniel RM,Virdi NS.Therapeutic Inertia and Delays in Insulin Intensification in Type 2 Diabetes:A Literature Review[J].*Diabetes Spectr*.2023,36(4):379-384.
- [17]Rodriguez,P,San Martin,VT,Pantalone,KM.Therapeutic Inertia in the Management of Type 2 Diabetes:A Narrative Review[J].*DIABETES THER*.2023,15(3):567-583.
- [18]Galdón Sanz-Pastor,A,Justel Enríquez,A,Sánchez Bao,A,et al.Current barriers to initiating insulin therapy in individuals with type 2 diabetes[J].*Front Endocrinol(Lausanne)*.2023,15 1366368.
- [19]Peyrot,M,Barnett,AH,Meneghini,LF,et al.Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study[J].*DIABETIC MED*.2012,29(5):682-9.
- [20]杨文英.基础胰岛素治疗的临床惰性与治疗优化[J].*中国糖尿病杂志*,2022,30(02):151-153.
- [21]Kerr,D,Rajpura,JR,Namvar,T.Evaluating Patient and Provider Preferences for a Once-Weekly Basal Insulin in Adults with Type 2 Diabetes[J].*Patient Preference Adherence*.2023,18 411-424.
- [22]Rosenstock,J,Del Prato,S.Basal weekly insulins:the way of the future!*METABOLISM*.2022;126 154924.
- [23]Nishimura E,Pridal L,Glendorf T,et al.Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec:a new basal insulin analog designed for once weekly dosing[J].*BMJ Open Diabetes Res Care*,2021,9(1):e002301.
- [24]DiMarchi RD,Mayer JP.Icodec advances the prospect of once weekly insulin injection[J].*J Med Chem*,2021,64(13):8939 8941.
- [25]Kjeldsen TB,Hubálek F,Hjørringgaard CU,et al.Molecular engineering of insulin Icodec,the first acylated insulin analog for once weekly administration in humans[J].*J Med Chem*,2021,64(13):8942 8950.
- [26]Rosenstock J,Bajaj HS,JanežA,et al.Once weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment[J].*N Engl J Med*,2020,383(22):2107 2116.
- [27]PHILIS-TSMIKAS A,BAJAJ HS,BEGTRUP K,et al.Rationale and design of the phase 3 development programme(ONWARDS 1-6 trials)investigating once-weekly insulin icodec in diabetes[J].*Diabetes Obes Metab*,2023,25(2):331-341.
- [28]Bergental, Richard M, Philis - Tsimikas, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the novel basal insulin Fc(insulin efsitora alfa), an insulin fusion protein in development for once-weekly dosing for the treatment of patients with diabetes. *DIABETES OBES METAB*.2023V25N4:1080-1090.
- [29]Frias,J,Chien,J,Zhang,Q,et al.Safety and efficacy of once-weekly basal insulin Fc in people with type 2 diabetes previously treated with basal insulin:a multicentre,open-label,randomised,phase 2 study[J]. *LANCET DIABETES ENDO*.2023,11(3):158-168.
- [30]ADA 2022 POSTER.Once Weekly(QW)Basal Insulin Fc(BIF)Demonstrated Similar Glycemic Control to Once Daily Insulin Degludec in Insulin-naive Patients with Type 2 Diabetes(T2D).
- [31]Kazda CM,Bue-Valleskey JM,Chien,J,et al.Novel Once-Weekly Basal Insulin Fc Achieved Similar Glycemic Control With a Safety Profile Comparable to Insulin Degludec in Patients With Type 1 Diabetes[J]. *DIABETES CARE*.2023,46(5):1052-1059.
- [32]Bergental, Richard M, Philis - Tsimikas, et al. Once - weekly insulin efsitora alfa:Design and rationale for the QWINT phase 3 clinical development programme[J]. *Diabetes,obesity&metabolism*,2024,26(8):3020-3030.
- [33]Tang,C,Su,R,Wan,L,et al.Safety,tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GZR4,a novel once-weekly basal insulin,in healthy participants:A randomized trial.*DIABETES OBES METAB*.2023,27(5):2515-2522.
- [34]Tang,C,Su,R,Wan,L,et al.Safety,tolerability,phar

- macokinetics and pharmacodynamics of GZR4, a novel once-weekly basal insulin, in healthy participants: A randomized trial. *DIABETES OBES METAB.* 2023, 27(5): 2515–2522.
- [35] X. Wang, F. Guo, C. Tang, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a novel once-weekly insulin analogue GZR4 in people with type 2 diabetes. <https://cattendee.abstractsonline.com/meeting/20620/session/279>.
- [36] Three Innovative Drugs: GZR18 Injection, GZR4 Injection, and GZR101 Injection Achieve Primary Endpoints in Phase 2 Clinical Studies. https://www.biospace.com/press-releases/gan-lee-pharmaceuticals-three-innovative-drugs-gzr18-injection-gzr4-injection-and-gzr101-injection-achieve-primary-endpoints-in-phase-2-clinical-studies?use_xbridge3=true&loader_name=forest&need_sec_link=1&sec_link_scene=im.