

甘精胰岛素治疗糖尿病与恶性肿瘤发生风险的荟萃分析

黄文辉¹, 温慧萍², 陈 沐¹, 薛鸿林^{1*}

(1. 联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药学科, 福建漳州 363000; 2. 联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院消化内科, 福建漳州 363000)

[摘要] 目的: 系统评价糖尿病患者用甘精胰岛素治疗与恶性肿瘤发生风险的相关性。方法: 检索 PubMed 数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中文科技期刊全文数据库(VIP)建库至 2018 年 2 月的相关文献资料。按 Cochrane 系统评价方法进行文献筛选, 将纳入的文献进行数据提取和质量分析后, 采用 RevMan 5.3 软件进行荟萃(meta)分析。结果: 共纳入 16 篇文献。分析结果显示, 甘精胰岛素组发生恶性肿瘤的风险与安慰剂/其他降糖药组相似, 差异无统计学意义[RR=0.98, 95%CI(0.83, 1.16), P=0.80]。进一步研究发现, 甘精胰岛素组发生乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌的风险均与安慰剂/其他降糖药组相似, 差异无统计学意义(P>0.05)。结论: 甘精胰岛素未增加糖尿病患者乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌等恶性肿瘤的发生风险。

[关键词] 甘精胰岛素; 糖尿病; 恶性肿瘤; 风险; 荟萃分析

[中图分类号] R994.11, R977.15

[文献标志码] A

[文章编号] 1671-2838(2019)04-0280-05

DOI:10.5428/pcar20190411

Risk of malignancy in patients with diabetes treated with glargine: a meta analysis

HUANG Wenhui¹, WEN Huiping², CHEN Shu¹, XUE Honglin^{1*} (1. Department of Pharmacy, No. 909 Hospital of Joint Logistics Support Force/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China; 2. Department of Gastroenterology, No. 909 Hospital of Joint Logistics Support Force/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To systematically evaluate the relationship between glargine and malignancy in diabetes patients. **Methods:** The databases, such as PubMed, the databases of China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Wanfang Data, China Science and Technology Journal Database(VIP) were retrieved from the inception to February 2018. The literature was selected according to Cochrane Collaboration system review. After data collection and quality evaluation, meta analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 16 randomized controlled trials(RCTs) were included in the study. Results of meta analysis showed that the risk of malignancy in the glargine group was similar to that of the placebo or other hypoglycemic agents groups, without statistical significance[RR=0.98, 95%CI(0.83, 1.16), P=0.80]. Further research found that the risk of breast cancer, colorectal cancer and prostate cancer in the glargine group was also similar to that of the placebo or other hypoglycemic agents group(P>0.05). **Conclusion:** Glargine did not increase the risk of malignancy including breast cancer, colorectal cancer and prostate cancer in diabetes patients.

[KEY WORDS] glargine; diabetes; malignancy; risk; meta analysis

[Pharm Care Res, 2019, 19(4): 280-283, 303]

甘精胰岛素是一种人胰岛素类似物, 可通过调节糖代谢, 促进骨骼肌及脂肪组织对体内葡萄糖的摄取, 抑制肝葡萄糖生成, 从而降低血糖^[1]。此前, 体外试验中甘精胰岛素对比人胰岛素或其他胰岛素类似物有更明显的促进乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌细胞菌株增殖的作用^[2-3]。但是, 随后的多项回顾

性研究并未发现上述情况, 使用胰岛素类似物的患者发生恶性肿瘤特别是乳腺癌的风险与使用人胰岛素的患者无显著性差异^[4-6]。目前, 甘精胰岛素与恶性肿瘤的关系尚不明确。为进一步阐明甘精胰岛素与恶性肿瘤之间的关系, 现将多个大样本、多中心随机对照试验(RCTs)进行荟萃(meta)分析, 以期为其临床应用提供循证依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索 用计算机检索 PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP)建库至 2018 年 2 月的相关文献资

作者简介 黄文辉(男), 药师。

E-mail: hwhui175@163.com

* 通信作者 (Corresponding author): 薛鸿林, E-mail: asctx472@126.com

料。英文数据库以“diabetes mellitus”、“glargine”、“malignancy”、“randomized controlled trial”为检索词;中文数据库以“糖尿病”、“甘精胰岛素”、“恶性肿瘤”、“随机对照试验”为检索词。以 PubMed 为例,检索策略为: #1 “diabetes mellitus” OR “diabetes”, #2 “glargine” OR “lantus”, #3 “malignancy” OR “cancer”, #4 “randomized controlled trial”, #5 = “#1” AND “#2” AND “#3” AND “#4”。

1.2 文献纳入标准 (1)研究对象:成年糖尿病患者。糖尿病诊断标准符合世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病学会(ADA)的标准。(2)研究设计:纳入所有包含甘精胰岛素对比安慰剂或其他降糖药发生恶性肿瘤风险的 RCTs 研究,包括 II、III 期临床试验,文种包含中、英文。(3)干预措施:试验组采用甘精胰岛素单药或联合降糖药;对照组使用安慰剂或其他降糖药(未使用甘精胰岛素),其余治疗不变。(4)结局指标:主要结局指标为恶性肿瘤的发生风险。

1.3 文献排除标准 (1)非 RCTs 研究;(2)研究对象合并其他严重疾病;(3)数据不全或无法提取原文数据;(4)随访时间 < 24 周。

1.4 数据提取 由两名研究者共同筛选文献,并对研究进行质量评价和数据提取,最后的结果需交叉核对,若发生异议则由第三名研究者协商解决。提取的内容包括:第一作者、样本量(例)、干预措施、联用药物等纳入研究文献的基本特征。

1.5 文献质量评价 按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版推荐的质量评价标准评估发表偏倚的程度^[7]。按照文献质量由高到低分为三个等级:A 级为所有质量标准均满足,发生偏倚的可能性最小;B 级为 ≥ 1 条质量评价标准不清楚或仅部分满足,存在中等程度的偏倚;C 级为 ≥ 1 条质量评价标准完全不满足,发生偏倚的可能性最高。

1.6 统计学处理 应用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。二分量结果采用相对危险度(risk ratio, RR)及其 95%CI 为效应分析的统计量。各研究间的统计学异质性检验采用 χ^2 检验,结合 I^2 定量。若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$,表明各研究间不存在统计学异质性,采用固定效应模型;若 $P \leq 0.1$ 和/或 $I^2 \geq 50\%$,表明各研究间存在明显的统计学异质性,采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到文献 183 篇,经筛选最终纳入 16 篇文献(共 16 项研究)^[8-23]进行 meta 分析,所有文献均为英文文献。

2.2 纳入文献的基本特征与文献的质量评价 16 篇文献^[8-23]发表于 2008—2017 年,纳入文献的基本特征见表 1。16 项研究共纳入患者 29 875 例,其中甘精胰岛素组 13 572 例,对照组 16 303 例。

纳入的研究质量较高,15 项研究质量评价为 A 级,仅有 1 项评价为 B 级,且所有 16 项研究均为多中心 RCTs,发生偏倚的可能性低。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 与恶性肿瘤的发生风险 16 项研究^[8-23]($n=29\ 875$)报道了甘精胰岛素组与对照组治疗后出现恶性肿瘤,各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.91$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,甘精胰岛素引发恶性肿瘤的风险与安慰剂或其他降糖药相似,差异无统计学意义[RR=0.98, 95%CI(0.83, 1.16), $P=0.80$],见图 1。

2.3.2 与乳腺癌的发生风险 7 项研究^[12,13,18,19,21-23]($n=13\ 186$)报道了甘精胰岛素组与对照组治疗后出现乳腺癌,各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.59$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,甘精胰岛素引发乳腺癌的风险与安慰剂或其他降糖药相似,差异无统计学意义[RR=1.28, 95%CI(0.58, 2.85), $P=0.55$]。

2.3.3 与结直肠癌的发生风险 7 项研究^[11,12,14,16,21-23]($n=23\ 729$)报道了甘精胰岛素组与对照组治疗后出现结直肠癌,各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=1.00$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,甘精胰岛素治疗发生结直肠癌的风险与安慰剂或其他降糖药相似,差异无统计学意义[RR=0.52, 95%CI(0.18, 1.51), $P=0.23$]。

2.3.4 与前列腺癌的发生风险 9 项研究^[8,10-13,19,20,22,23]($n=25\ 078$)报道了甘精胰岛素组与对照组治疗后出现前列腺癌,各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.93$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,甘精胰岛素组发生结直肠癌的风险与安慰剂或其他降糖药相似,差异无统计学意义[RR=0.73, 95%CI(0.38, 1.40), $P=0.34$]。

3 讨论

本研究结果显示,甘精胰岛素治疗相比其他降糖药未发现增加恶性肿瘤的风险。同时,进一步研究也未发现使用甘精胰岛素的患者乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌的发生风险高于其他降糖药。此结果与回顾性研究的结果一致^[4-6]。

甘精胰岛素可能导致恶性肿瘤的机制至今尚不明确。有研究认为,胰岛素类似物可经胰岛素样生

表 1 纳入文献的基本特征
 Table 1 Basic characteristics of the included literature

第一作者	组别	样本量 (例)	干预措施	联用药物	年龄 (岁)	病程 (t/年)	糖化血 红蛋白 (HbA _{1c} ,%)	体质量 指数 (BMI,kg/m ²)	随访 时间
Aschner P ^[8]	甘精胰岛素组	237	甘精胰岛素	二甲双胍	53.9±8.9	3.9(1.9~8.2)	8.5±1.0	31.1±4.9	24周
	对照组	264	西格列汀	二甲双胍	53.3±8.7	4.8(1.9~8.2)	8.5±1.1	31.3±4.9	
Blicklé J F ^[9]	甘精胰岛素组	103	甘精胰岛素	无	60.6±7.7	10.0±6.2	7.6±0.3	30.1±3.5	9个月
	对照组	108	安慰剂	无	60.7±8.1	10.1±6.9	7.5±0.4	29.8±3.4	
Blonde L ^[10]	甘精胰岛素组	296	甘精胰岛素	赖脯胰岛素	59.9±9.1	13.0±6.8	8.5±1.0	32.4±5.3	52周
	对照组	295	杜拉鲁肽1.5 mg	赖脯胰岛素	58.9±9.6	12.8±7.2	8.5±1.1	32.0±5.1	
	对照组	293	杜拉鲁肽0.75 mg	赖脯胰岛素	59.3±9.0	12.4±6.9	8.4±1.0	33.1±5.2	
Bowering K ^[11]	甘精胰岛素组	212	甘精胰岛素+赖脯胰岛素	口服降糖药	56.29±9.35	9.98±5.54	9.03±1.05	27.54±4.03	48周
	对照组	211	LM25(优泌乐25R)	口服降糖药	56.68±8.03	10.61±6.18	8.98±1.04	27.85±4.11	
The ORIGIN Trial Investigators ^[12]	甘精胰岛素组	6231	甘精胰岛素	无	63.6±7.8	5.5±6.1	6.4(5.8~7.2)	29.8±5.2	6.2年
	对照组	6273	安慰剂	无	63.5±7.9	5.3±5.9	6.4(5.8~7.2)	29.9±5.3	
Giorgino F ^[13]	甘精胰岛素组	262	甘精胰岛素	二甲双胍+格列美脲	57.0±9.0	9.0±6.0	8.1±1.0	32.0±6.0	78周
	对照组	273	杜拉鲁肽1.5 mg	二甲双胍+格列美脲	56.0±10.0	9.0±6.0	8.2±1.0	31.0±5.0	
	对照组	272	杜拉鲁肽0.75 mg	二甲双胍+格列美脲	57.0±9.0	9.0±6.0	8.1±1.0	32.0±6.0	
Gough S C ^[14]	甘精胰岛素组	228	甘精胰岛素	二甲双胍±DPP-4i	57.3±9.4	8.0±5.6	8.2±0.9	32.7±5.3	26周
	对照组	228	德谷胰岛素	二甲双胍±DPP-4i	57.8±9.0	8.4±6.7	8.3±1.0	32.2±5.4	
Heller S ^[15]	甘精胰岛素组	154	甘精胰岛素	门冬 ³⁰ 胰岛素	43.7±13.3	18.2±11.4	7.7±1.0	26.4±4.2	52周
	对照组	472	德谷胰岛素	门冬 ³⁰ 胰岛素	42.8±13.7	19.1±12.2	7.7±0.9	26.3±3.7	
Meneghini L ^[16]	甘精胰岛素组	229	甘精胰岛素	其他降糖药	56.7±8.8	10.8±6.4	8.4±0.9	30.0±4.7	26周
	对照组	230	德谷胰岛素一日多次给药	其他降糖药	56.2±10.3	10.8±6.9	8.5±1.0	29.3±4.6	
	对照组	226	德谷胰岛素一日一次给药	其他降糖药	56.5±9.6	10.3±6.7	8.4±0.9	30.0±4.7	
PAN Changyu ^[17]	甘精胰岛素组	278	甘精胰岛素	口服降糖药	56.6±9.2	8.26±5.45	8.3±0.8	27.0±4.6	26周
	对照组	553	德谷胰岛素	口服降糖药	55.9±9.7	7.55±5.28	8.3±0.9	27.4±4.7	
Rosenstock J ^[18]	甘精胰岛素组	514	甘精胰岛素	无	不详	10.7	8.4	34.5	5年
	对照组	503	NPH	无	不详	10.8	8.3	34.1	
Weissman P N ^[19]	甘精胰岛素组	241	甘精胰岛素	二甲双胍±磺脲类	54.7±9.8	8.4±5.7	8.36±0.95	33.0±5.4	52周
	对照组	504	阿必鲁肽	二甲双胍±磺脲类	55.8±9.3	8.9±6.5	8.28±0.90	33.2±5.6	
YANG Wenyong ^[20]	甘精胰岛素组	260	甘精胰岛素	二甲双胍±口服降糖药	56.1±9.9	9.47±6.61	8.14±0.86	25.76±3.44	24周
	对照组	261	门冬 ³⁰ 胰岛素	二甲双胍±口服降糖药	56.6±9.4	9.23±7.15	8.17±0.88	25.53±3.39	
Garber A J ^[21]	甘精胰岛素组	251	甘精胰岛素	±口服降糖药	58.1±10.0	13.4±6.9	8.4±0.9	31.9±4.5	52周
	对照组	753	德谷胰岛素	±口服降糖药	59.2±9.1	13.6±7.4	8.3±0.8	32.3±4.7	
Marso S P ^[22]	甘精胰岛素组	3819	甘精胰岛素	±口服降糖药	65.0±7.5	16.2±8.9	8.4±1.7	33.6±6.8	24个月
	对照组	3818	德谷胰岛素	±口服降糖药	64.9±7.3	16.6±8.8	8.4±1.6	33.6±6.8	
Rodbard H W ^[23]	甘精胰岛素组	257	甘精胰岛素	二甲双胍±DPP-4i	58.7±9.9	8.6±5.7	8.2±0.8	31.6±4.4	104周
	对照组	766	德谷胰岛素	二甲双胍±DPP-4i	59.3±9.7	9.4±6.3	8.2±0.8	30.9±4.8	

DPP-4i:二肽基肽酶-4 抑制剂;NPH:中性鱼精蛋白锌胰岛素

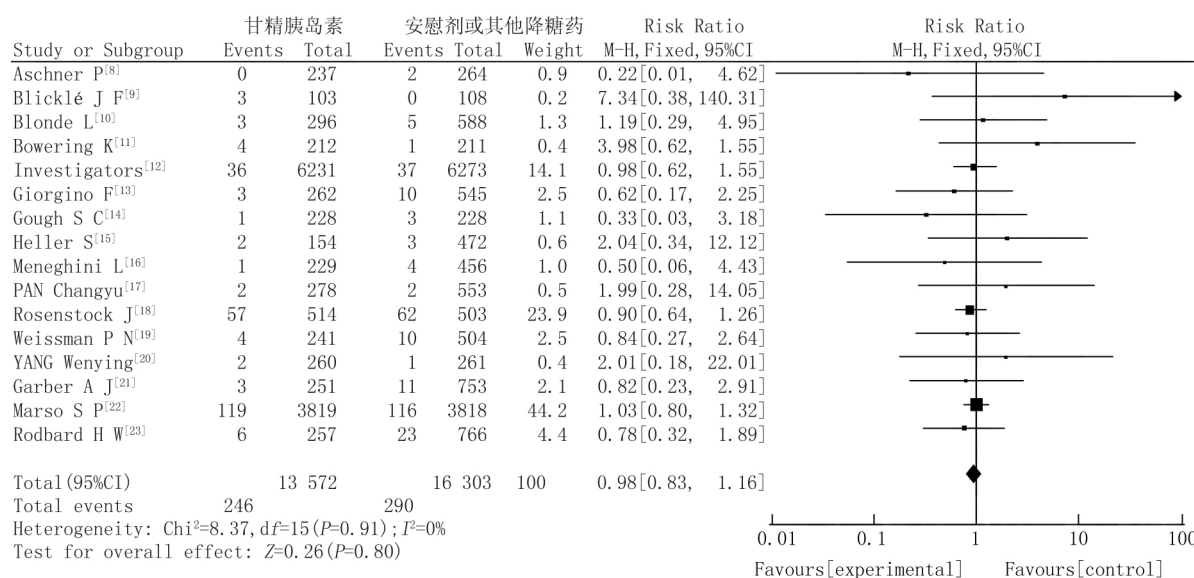


图 1 甘精胰岛素组与对照组发生恶性肿瘤的风险比较

Figure 1 Comparison of the risk of malignancy between the glargine group and the control group

长因子-I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 受体介导促进细胞的有丝分裂。胰岛素受体对胰岛素有较高的亲和力,对 IGF-I 的亲和力仅为胰岛素的 2%~10%; IGF-I 受体对 IGF-I 有较高的亲和力,对胰岛素的亲和力约为 IGF-I 的 10%^[24]。甘精胰岛素与 IGF-I 受体的亲和力约为普通胰岛素的 6.5 倍,促有丝分裂的能力是人胰岛素的 8 倍,且胰岛素类似物与胰岛素受体的解离减慢,更增加有丝分裂活性。而 IGF-I 受体活性增高已证实与乳腺癌、卵巢癌、骨肿瘤等恶性肿瘤密切相关^[25]。

本研究存在以下局限性:(1)纳入的研究以头对头研究为主,缺乏与安慰剂的对照;(2)纳入研究的患者大多联用多种降糖药,不能排除其他药物的影响;(3)大多数研究未统计患者使用甘精胰岛素的累积剂量,无法明确剂量与恶性肿瘤之间的关系。

【参考文献】

[1] 刘云慧,侯丽琼,赵铁耘,等.两种甘精胰岛素治疗糖尿病的疗效及安全性比较:多中心、随机、开放、对照试验[J].中华糖尿病杂志,2014,6(6):377-381.
 LIU Yunhui, HOU Liqiong, ZHAO Tiejun, et al. Efficacy and safety of glargine insulin injection Uslen versus Lantus in diabetic patients: a multicenter, randomized, open-labeled controlled trial[J]. Chin J Diab Mellitus, 2014, 6(6): 377-381. In Chinese with English abstract.

[2] Mayer D, Shukla A, Enzmann H. Proliferative effects of insulin analogues on mammary epithelial cells[J]. Arch Physiol Biochem, 2008, 114(1): 38-44.

[3] Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, et al. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in

cultured cancer cells[J]. Diab Metab Res Rev, 2009, 25(1): 41-49.

[4] Hemkens L G, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study[J]. Diabetologia, 2009, 52(9): 1732-1744.

[5] Colhoun H M, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group[J]. Diabetologia, 2009, 52(11): 1755-1765.

[6] Currie C J, Poole C D, Gale E A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2009, 52(9): 1766-1777.

[7] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (version 5.1.0) [EB/OL]. (2011-03) [2018-03-01]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

[8] Aschner P, Chan J, Owens D R, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial[J]. Lancet, 2012, 379(9833): 2262-2269.

[9] Blicklé J F, Hancu N, Piletic M, et al. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7%-8% A1c levels. The TULIP study [J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11(4): 379-386.

[10] Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study[J]. Lancet, 2015, 385(9982): 2057-2066.

(下转第 303 页)

- young doctors in Xi'an[J]. China Higher Med Educ, 2014 (1):82-83. In Chinese.
- [11] 付卫华,赵 磊,欧阳琳,等.本科见习学生对临床岗位胜任力的认知及培养现状调查[J].现代医药卫生,2016,32(17):2752-2753.
FU Weihua, ZHAO Lei, OUYANG Lin, *et al.* Investigation on cognition and current status of training of clinical post competency of undergraduate probationers [J]. Mod Med Health, 2016, 32(17):2752-2753. In Chinese.
- [12] 刘继斌,曲成毅,王瑞花.基于属性 AHM 的 Topsis 综合评价及其应用[J].现代预防医学,2006,33(10):1862-1863.
LIU Jibin, QU Chengyi, WANG Ruihua. The comprehensive evaluation and application of Topsis based on attribute AHM [J]. Mod Prev Med, 2006, 33(10):1862-1863. In Chinese.
- [13] 高 杰,谢 诚,顾继红.用药咨询中药师沟通技巧[J].中国医院药学杂志,2012,32(8):642-643.
GAO Jie, XIE Cheng, GU Jihong. Communication skills of pharmacists in drug consultation [J]. Chin Hosp Pharm J, 2012, 32(8):642-643. In Chinese.
- [14] 王晓丹.基于 PAC 理论初探临床药师在药学服务中的沟通技能[J].科技视界,2018(7):163-164.
WANG Xiaodan. Primary exploration of communication skills of clinical pharmacists in pharmaceutical service based on PAC theory [J]. Sci Technol Vision, 2018 (7): 163-164. In Chinese with English abstract.
- [收稿日期] 2018-11-22 [修回日期] 2019-07-16
[本文编辑] 阳凌燕

(上接第 283 页)

- [11] Bowering K, Reed V A, Felicio J S, *et al.* A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication; results of the PARADIGM study [J]. Diabet Med, 2012, 29(9):e263-e272.
- [12] The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia [J]. N Engl J Med, 2012, 367(4):319-328.
- [13] Giorgino F, Benroubi M, Sun J H, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide *versus* insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2) [J]. Diabetes Care, 2015, 38(12):2241-2249.
- [14] Gough S C, Bhargava A, Jain R, *et al.* Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes; a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial; the BEGIN LOW VOLUME trial [J]. Diabetes Care, 2013, 36(9):2536-2542.
- [15] Heller S, Buse J, Fisher M, *et al.* Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, *versus* insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial [J]. Lancet, 2012, 379(9825):1489-1497.
- [16] Meneghini L, Atkin S L, Gough S C, *et al.* The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2013, 36(4):858-864.
- [17] PAN Changyu, Gross J L, YANG Wenyong, *et al.* A multinational, randomized, open-label, treat-to-target trial comparing insulin degludec and insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Drugs R D, 2016, 16(2):239-249.
- [18] Rosenstock J, Fonseca V, McGill J B, *et al.* Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study [J]. Diabetologia, 2009, 52(9):1971-1973.
- [19] Weissman P N, Carr M C, Ye J, *et al.* HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea [J]. Diabetologia, 2014, 57(12):2475-2484.
- [20] YANG Wenyong, XU Xiangjin, LIU Xiaomin, *et al.* Treat-to-target comparison between once daily biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine in Chinese and Japanese insulin-naive subjects with type 2 diabetes [J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(12):1599-1608.
- [21] Garber A J, King A B, Del Prato S, *et al.* Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, *versus* insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial [J]. Lancet, 2012, 379(9825):1498-1507.
- [22] Marso S P, McGuire D K, Zinman B, *et al.* Efficacy and safety of degludec *versus* glargine in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2017, 377(8):723-732.
- [23] Rodbard H W, Cariou B, Zinman B, *et al.* Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial [J]. Diabet Med, 2013, 30(11):1298-1304.
- [24] 刘连勇,王菁楠,顾明君.甘精胰岛素与肿瘤[J].药学服务与研究,2010,10(6):458-460.
LIU Lianyong, WANG Jingnan, GU Mingjun. Glargine and cancer [J]. Pharm Care Res, 2010, 10(6):458-460. In Chinese with English abstract.
- [25] Kurtzhals P, Schäffer L, Søfrensen A, *et al.* Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use [J]. Diabetes, 2000, 49(6):999-1005.
- [收稿日期] 2018-03-20 [修回日期] 2019-03-13
[本文编辑] 阳凌燕