

胰岛素百年发展历程

戈梦佳^{1*}, 刘婉婷¹, 孙忠实^{2#}(1. 赛诺菲(中国)投资有限公司医学部, 北京 100022; 2. 解放军总医院第六医学中心药剂科, 北京 100037)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1148-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.030

摘要 糖尿病是目前可控的常见慢性疾病,但在百年前却是一种无药可治的“绝症”。胰岛素的发现改写了糖尿病治疗的历史,也改变了无数糖尿病患者的命运。2021年是人类发现胰岛素100周年,在此,本文对胰岛素的发展历程进行回顾,致敬人类医学史上这一伟大成就。

关键词 糖尿病;胰岛素;100周年;发展史

Centennial Development of Insulin

GE Mengjia¹, LIU Wanting¹, SUN Zhongshi²(1. Dept. of Medicine, Sanofi(China), Beijing 100022, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Sixth Medical Center, General Hospital of PLA, Beijing 100037, China)

ABSTRACT Diabetes is a common chronic disease that can be controlled at present. Yet a century ago diabetes was a kind of Incurable Disease. The discovery of insulin rewrote the history of diabetes treatment and also changed the fate of countless diabetic patients. The year 2021 marks the 100th anniversary of the discovery of insulin by humans. This article reviews the history of insulin and pays tribute to this great achievement in the history of medicine.

KEYWORDS Diabetes; Insulin; 100th anniversary; History of development

近年来,糖尿病发病率不断升高,已成为全球性的健康问题。2019年,全球20~79岁人群中,糖尿病发病率为9.3%,患者数约为4.63亿例,其中我国的糖尿病发病率为10.9%,患者数约为1.164亿例,居第1位。预计2045年全球糖尿病患者数将达7亿例,其中我国约1.47亿例^[1]。

糖尿病可引发多种大血管并发症(如冠心病、脑卒中和外周血管疾病)和微血管并发症(如终末期肾病、视网膜病变和神经病变),给患者带来沉重的健康和经济负担。数据显示,糖尿病使多种血管性疾病发生风险增加约1倍,如冠心病风险比为2.00(95%置信区间为1.83~2.19),缺血性卒中风险比为2.27(95%置信区间为1.95~2.65),并大大增加多种非血管性疾病(如恶性肿瘤、肾病、肝病、感染、精神疾病和神经系统疾病等)患者的过早死亡风险^[2-3]。多种糖尿病并发症风险随着病程的延长而增加,如糖尿病视网膜病变(30岁以后发病的糖尿病患者中,病程<5年、>15年的患者糖尿病视网膜病变发生率分别为28.8%、77.8%)^[4]、远端对称性多发性神经病(新诊断2型糖尿病患者中的发生率为10%~15%,糖尿病进展10年后其发生率达到50%)^[5]和下肢动脉粥样硬化性病变(我国>50岁2型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化性病变的总患病率为21.2%,病程>10年者患病率>30%)^[6]等。并发症还大大增加了糖尿病疾病负担,2019年我国在糖尿病方面的健康支出约为1090亿美元,糖尿病导致的死亡人数约为

82.4万人^[1]。

尽管人类对糖尿病知之已久,但在100年以前,糖尿病并没有有效的治疗药物。在当时,糖尿病患者通常在确诊1年内死亡,成年患者中5%在2年内死亡,仅不到20%的患者能生存超过10年^[7]。患者只能通过“饥饿疗法”(禁食和热量限制饮食)尽可能改善症状,延缓死亡,但是长期的“饥饿疗法”带来了其他危害,如影响儿童患者的生长发育,甚至因饥饿导致患者死亡^[8]。1921年,科学家从狗的胰腺中成功获取了胰岛素提取物,并于1922年完成人类历史上首次胰岛素治疗,从此改变了糖尿病无药可治的局面,开启了糖尿病治疗新纪元^[8-9]。在此后的一个世纪里,糖尿病的治疗取得了世人瞩目的成绩,一方面,新型口服降糖药层出不穷,药物选择逐渐多样化;另一方面,胰岛素也在发展创新,从动物胰岛素到人胰岛素,再到胰岛素类似物,其有效性、安全性和便利性不断提升。尽管近年来新靶点口服降糖药发展迅速,但胰岛素在糖尿病治疗中的作用和地位仍不可取代,胰岛素依然是1型糖尿病患者赖以生存的治疗手段,也是2型糖尿病患者(尤其是病程长的患者)控制血糖、减少并发症风险的有效手段^[10-11]。本文对100年来胰岛素的发展历程进行回顾,并对其未来发展进行展望。

1 动物源性胰岛素

20世纪20年代以前,科学家们对胰腺与糖尿病的关系已有一定认识,且针对胰岛素的提取进行了一系列相对粗糙的实验。1921年,胰岛素的糖尿病治疗之旅正式开启,加拿大医师Frederick Banting等从狗的胰腺中成功获取了胰岛素提取

* 医学经理。研究方向:糖尿病。E-mail: gmjv05@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: sun_zhongshi@sina.com

物,并将提取物经静脉注射至切除胰腺的狗体内,发现其血糖降低。1922年, Frederick Banting 等首次将提取的胰岛素应用于人体,14岁的糖尿病患者 Leonard Thompson 在接受胰岛素治疗10余日后,血糖降至正常水平,尿糖以及尿酮体消失,患者也因此变得愉悦且更有活力^[12]。从此,胰岛素登上糖尿病治疗的舞台,糖尿病治疗的历史由此改写, Frederick Banting 等也因发现胰岛素而获得1923年的诺贝尔生理学或医学奖。1923年,胰岛素开始被大规模生产;至1925年,有12家制药公司进行胰岛素的生产^[13]。

胰岛素的大规模生产给更多糖尿病患者带来了新生的希望,但此时引入临床的胰岛素为短效制剂,需要1日多次注射,患者依从性差。为延长胰岛素的作用时间,科学家们尝试将胰岛素与不同物质(如阿拉伯胶溶液、油悬浮液、胆固醇和卵磷脂乳液等)混合,但收效甚微。后来,科学家们又尝试将胰岛素与锌离子和(或)鱼精蛋白等高碱性蛋白质结合,延缓胰岛素吸收进入血液,从而延长胰岛素的作用时间。1946年,中性鱼精蛋白胰岛素问世,与当时可用的常规胰岛素制剂相比,中性鱼精蛋白胰岛素起效较慢,作用时间较长,可持续12~18 h^[13]。但其作用持续时间仍不够长,不能模仿人体生理胰岛素分泌,且生物利用度变异性大,低血糖风险较高^[14-15]。此外,科学家们将非晶型猪胰岛素(30%)和结晶型牛胰岛素颗粒(70%)混合,注射后可在皮下储存数日,作用持续时间与中性鱼精蛋白胰岛素相似^[13]。

在探索延长胰岛素作用时间的同时,胰岛素的纯化技术也在不断进展。20世纪70年代,色谱处理技术的进步使胰岛素与胰岛素原和其他免疫原性肽的分离成为可能^[16]。高纯度动物胰岛素由此问世,减少了胰岛素的给药剂量,也在一定程度上减少了动物源性胰岛素免疫原性引起的不良反应^[17]。整体而言,动物源性胰岛素生物活性低,具有免疫原性,易出现过敏反应和注射部位脂肪萎缩^[18];而且产量低,不能满足临床需求。1955年,英国科学家 Frederick Sanger 完成了牛胰岛素的一级结构测定,并由此获得了1958年的诺贝尔化学奖^[19];1965年,我国科学家首次实现了结晶牛胰岛素的人工全合成,这也是世界上首个体外合成的蛋白质^[20]。此外,英国科学家 David S Nicol 等在1960年明确了人胰岛素的氨基酸序列,为人胰岛素的人工合成奠定了基础^[21]。

2 人胰岛素

20世纪60年代,人胰岛素的化学合成也得到实现,并进行了初步的临床研究^[22]。但随着重组DNA技术的诞生,其光芒很快被掩盖。1978年,科学家们利用基因工程技术,生产出首个与人胰岛素序列完全相同的胰岛素产品^[9]。重组的人胰岛素纯度更高,大大减少了胰岛素注射引起的过敏和脂肪萎缩,并具有更好的产业化生产潜能^[17,23]。1982年,第1种重组人胰岛素产品获得批准^[16]。人胰岛素逐渐取代动物胰岛素被应用于临床。

随着血糖监测技术的发展,人们认识到需要长效胰岛素来获得更好的餐间血糖控制,而在进餐时需要使用起效迅速且作用短暂的胰岛素(基础/餐时概念)。20世纪80年代,C肽水平被用于评估机体生理性胰岛素水平变化。根据C肽水平检测结果,学者们认为人体生理性基础胰岛素分泌约占胰岛素全天分泌总量的50%,并建议开发基础胰岛素以模拟生理性基础胰岛素分泌^[24]。此时的基础胰岛素主要为基于重组

人胰岛素的中性鱼精蛋白胰岛素。此外,学者们将人胰岛素中性鱼精蛋白胰岛素和短效人胰岛素按不同比例进行混合(即双时相预混胰岛素),以在减少给药次数的情况下达到同基础-餐时给药的治疗效果。

人胰岛素类产品的发展进一步改善了糖尿病患者的治疗。但是,人胰岛素仍具有诸多局限性。如常规人胰岛素作用较缓,需餐前30~45 min注射,不能模拟正常的餐时胰岛素分泌模式^[25];人胰岛素中性鱼精蛋白胰岛素在不同注射部位的吸收速率存在差异,不同放置方式以及是否混匀均会影响其效力,浓度-时间曲线有明显峰值,低血糖发生率较高等^[26-28]。科学家们萌发了研发理想基础胰岛素的设想,希望能获得真正模拟基础胰岛素生理性分泌、平稳无峰的胰岛素。

3 胰岛素类似物

20世纪90年代,学者们对胰岛素的结构和成分进行了深入研究,发现对肽链进行修饰可改变胰岛素的理化性质和生物学特征^[29]。通过基因工程和重组DNA技术,改变人胰岛素分子的氨基酸结构,使药动学和药效学特性(作用时间、峰值和持续时间)改变,同时保持胰岛素分子的生物学特性和稳定性,由此获得胰岛素类似物^[16]。1996年,首个胰岛素类似物获批。胰岛素类似物的问世是胰岛素研发史上的又一个里程碑,为糖尿病患者提供了更接近生理性胰岛素作用模式的治疗手段。

3.1 速效胰岛素类似物

首个胰岛素类似物赖脯胰岛素于1996年上市,门冬胰岛素和谷赖胰岛素于1999年和2004年相继获批。所有速效胰岛素类似物都是在人胰岛素基础上替换1或2个氨基酸而获得^[30]。该类改变使赖脯胰岛素和门冬胰岛素二聚体之间的结合力减小,从而加速六聚体的解离及单体的吸收^[16]。谷赖胰岛素中,替换后的赖氨酸诱导单体间形成轻微的静电排斥与空间排斥,从而使胰岛素更多地以单体形式存在,起效更快,可在餐前0~15 min或餐后立即注射^[31-32]。总体而言,与常规人胰岛素相比,胰岛素类似物起效更快,作用持续时间更短,更适合在进餐时应用。

3.2 双时相预混胰岛素类似物

同人胰岛素预混制剂类似,通过将速效胰岛素类似物及其鱼精蛋白悬浮液按不同比例混合,制得双时相预混胰岛素类似物。目前,赖脯胰岛素和门冬胰岛素均有相应的双时相预混制剂被应用于临床。双时相预混胰岛素类似物可同时具有短效和长效胰岛素的作用,可减少注射次数,简化治疗方案,但由于各成分的剂量不能单独调整,该类胰岛素更适合于那些食物摄入量和用餐时间较为固定的患者^[16]。

3.3 基础胰岛素类似物

2000年,首个长效胰岛素类似物甘精胰岛素100 U/ml获批应用于临床,成功填补了“理想基础胰岛素”的空白,具有里程碑意义。甘精胰岛素用甘氨酸代替人胰岛素的A21位门冬氨酸,并在B链羧基末端增加2个精氨酸,可溶于酸性溶液中,皮下注射后形成微沉淀,并在生理pH下形成一个皮下储库,可持续缓慢地释放和吸收^[33]。甘精胰岛素作用持续24 h,平稳无峰,能更好地模拟生理性胰岛素分泌,其临床疗效和安全性在长期临床研究中得到了有力验证,是目前临床常用的基础胰岛素^[26,34]。2005年,另一种长效胰岛素类似物地特胰岛素获批,

其通过与外周血白蛋白可逆性结合而延长作用时间^[35]。

总体而言,长效胰岛素类似物浓度-时间曲线更平滑,作用持续时间延长,在模拟内源性基础胰岛素分泌方面优于中效胰岛素(如中性鱼精蛋白胰岛素)。

3.4 新型胰岛素类似物

为得到与生理胰岛素分泌更接近、作用更快的胰岛素,在速效胰岛素类似物基础上制得了超速效胰岛素类似物。2017年和2020年,超速效门冬胰岛素和超速效赖脯胰岛素先后在国内外上市。超速效门冬胰岛素是在门冬胰岛素制剂中加入L-精氨酸和烟酰胺,L-精氨酸可促进溶液稳定,而烟酰胺可促进单体形成,加速胰岛素吸收^[36]。超速效赖脯胰岛素是在赖脯胰岛素制剂中加入曲前列环素和枸橼酸盐,加速胰岛素吸收^[37]。超速效胰岛素可在餐前甚至餐中给药,给药时间更灵活。

为寻找更理想的长效基础胰岛素,2015年,2种长效胰岛素类似物甘精胰岛素300 U/ml和德谷胰岛素相继问世。甘精胰岛素300 U/ml是在甘精胰岛素100 U/ml基础上研发而成的新型长效基础胰岛素类似物,给予相同剂量时,前者的给药容积仅为后者的1/3^[38]。与甘精胰岛素100 U/ml相比,甘精胰岛素300 U/ml皮下注射后形成更紧凑的微沉淀,其表面积更小,胰岛素单体从微沉淀储库表面释放更为缓慢和持久,因而药动学/药效学更平稳持久,半衰期为19 h,作用时间可持续36 h^[39-40]。甘精胰岛素300 U/ml更平稳持久的药动学/药效学有助于实现更平稳的血糖控制,以及更低的低血糖风险^[16,40-41]。葡萄糖钳夹试验结果显示,甘精胰岛素300 U/ml的日内变异度较德谷胰岛素低20%^[41]。临床研究结果显示,甘精胰岛素300 U/ml的血糖控制效果与甘精胰岛素100 U/ml、德谷胰岛素相似,但低血糖风险更低^[42-43]。

3.5 其他胰岛素的发展

临床上会采用餐时胰岛素和基础胰岛素混合给药的方式控制空腹和餐后血糖,目前上市的双胰岛素类似物有德谷门冬双胰岛素,含70%的德谷胰岛素和30%的门冬胰岛素,2种胰岛素成分独立存在,各自发挥作用^[16,44]。

此外,基础胰岛素与胰高血糖素样肽1受体激动剂按固定比例组成的复方制剂已获得美国食品药品监督管理局批准,目前已经有2种该类制剂(iGlarLixi:甘精胰岛素/利司那肽复方制剂;IDegLira:德谷胰岛素/利拉鲁肽复方制剂)在美国上市^[45-46]。基础胰岛素与胰高血糖素样肽1受体激动剂的作用机制互补,在协同改善血糖控制的同时,减少2种药物成分常见的不良反应(如低血糖、体重增加和胃肠道反应等),可简化给药方案,提高患者治疗依从性^[47-48]。

4 总结与展望

100年前,胰岛素的发现改变了糖尿病患者的命运,也改变了糖尿病学史。新的糖尿病治疗药物相继涌现,而胰岛素也在不断发展,其疗效、安全性及使用便利性持续提高,胰岛素仍是各类糖尿病的核心治疗手段之一。如今糖尿病患者的寿命大幅延长,生活质量显著提高,胰岛素发展的脚步却不曾停歇,更多创新胰岛素制剂得到研发,如胰岛素周制剂在临床试验中显示出良好的疗效和安全性,有望在不远的将来被用于临床^[49]。

另一方面,胰岛素注射设备和技术也在不断发展,从最开

始的注射器,到笔和泵,再到闭环胰岛素输送系统,胰岛素给药剂量越来越精准,患者舒适性越来越高。人工智能也开始被用于辅助胰岛素治疗策略。研究显示,人工智能决策支持系统指导的胰岛素剂量调整不劣于医师指导的剂量调整^[50]。另外,胰岛素吸入剂、口服制剂及透皮贴片等胰岛素非注射剂型也取得不少进展。目前,已有吸入型胰岛素在国外上市;口服胰岛素在Ⅱ期试验中显示了良好的降糖效果和安全性特性^[51];胰岛素透皮贴片的疗效也已在动物模型中得到证实^[52]。

胰岛素的不断演变和丰富,将给糖尿病患者带来更多治疗选择,也将推动糖尿病管理朝更精准、更高效的方向迈进。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition [EB/OL]. [2021-06-18]. <https://diabetesatlas.org/en/>.
- [2] Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies[J]. Lancet, 2010, 375(9733): 2215-2222.
- [3] Lind M, Svensson AM, WKosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2014, 371(21): 1972-1982.
- [4] Klein R, W Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years[J]. Arch Ophthalmol, 1984, 102(4): 527-532.
- [5] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136-154.
- [6] Zhang X, Ran X, Xu Z, et al. Epidemiological characteristics of lower extremity arterial disease in Chinese diabetes patients at high risk: a prospective, multicenter, cross-sectional study[J]. J Diabetes Complications, 2018, 32(2): 150-156.
- [7] Berger M. Famous Men of Modern Biology[M]. New York: Thomas Y. Crowell Company, 1968: 56-73.
- [8] Mazur A. Why were "starvation diets" promoted for diabetes in the pre-insulin period? [J]. Nutr J, 2011, 10: 23.
- [9] Quianzon CC, Cheikh I. History of insulin[J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2012, doi: 10.3402/jchimp.v2i2.18701.
- [10] 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.
- [11] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1): S111-S124.
- [12] Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus[J]. Can Med Assoc J, 1922, 12(3): 141-146.
- [13] Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, et al. The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care[J]. Drugs, 2014, 74(8): 911-927.
- [14] Zaykov AN, Mayer JP, DiMarchi RD. Pursuit of a perfect insulin [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(6): 425-439.
- [15] Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro [J]. Diabetes, 2000, 49(12): 2142-2148.

- [16] Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, et al. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices [J]. *Endocr Rev*, 2020,41(5):733-755.
- [17] Tibaldi JM. Evolution of insulin development: focus on key parameters[J]. *Adv Ther*,2012,29(7):590-619.
- [18] Schernthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins[J]. *Diabetes Care*,1993,16(Suppl 3):155-165.
- [19] Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, et al. The discovery of insulin: An important milestone in the history of medicine [J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2018,9:613.
- [20] Zhang Y. The first protein ever synthesized in vitro—a personal reminiscence of the total synthesis of crystalline insulin [J]. *Sci China Life Sci*,2010,53(1):16-18.
- [21] Nicol DS, Smith LF. Amino-acid sequence of human insulin [J]. *Nature*,1960,187:483-485.
- [22] Borgoño CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*,2012,41(1):1-24.
- [23] 饶建华, 陈廷胜, 禹腾波. 糖尿病治疗药物-胰岛素研究进展 [J]. *中国实用医药*,2009,4(29):220-222.
- [24] Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, et al. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man [J]. *Diabetologia*, 1987,30(1):16-21.
- [25] Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG, et al. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus [J]. *Arch Physiol Biochem*,2008,114(1):3-10.
- [26] Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro [J]. *Diabetes*,2000,49(12):2142-2148.
- [27] Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, et al. The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care [J]. *Drugs*, 2014,74(8):911-927.
- [28] Basal Insulin 4.0: Updating Your Clinical Practice With Ultralong-Acting Insulins And Insulin Combination Therapy [J]. *Endocr Pract*,2016,22(Suppl 5):1-25.
- [29] 王静, 张力辉. 糖尿病胰岛素治疗 [J]. *临床荟萃*,2016,31(9):944-948.
- [30] Freeman JS. Insulin analog therapy: improving the match with physiologic insulin secretion [J]. *J Am Osteopath Assoc*,2009,109(1):26-36.
- [31] Becker RH. Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity [J]. *Diabetes Technol Ther*,2007,9(1):109-121.
- [32] U. S. Food and Drug Administration. Apidra® prescribing information [EB/OL]. (2019-11)[2021-06-18]. <http://www.apidra.com>.
- [33] 曾龙驿. 新型基础胰岛素临床研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2021,29(2):149-152.
- [34] ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia [J]. *N Engl J Med*,2012,367(4):319-328.
- [35] Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin [J]. *Pharm Res*,2004,21(8):1498-1504.
- [36] Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes [J]. *Clin Pharmacokinet*,2017,56(5):551-559.
- [37] Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study [J]. *Diabetes Obes Metab*,2020,22(10):1799-1807.
- [38] Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes [J]. *Diabetes Obes Metab*,2017,19(1):3-12.
- [39] Anderson JE. An Evolutionary Perspective on basal insulin in diabetes treatment: Innovations in insulin: Insulin glargine U-300 [J]. *J Fam Pract*,2016,65(10 Suppl):S23-S28.
- [40] Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 Units·mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units·mL⁻¹ [J]. *Diabetes Care*,2015,38(4):637-643.
- [41] Bailey TS, Pettus J, Roussel R, et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Metab*,2018,44(1):15-21.
- [42] Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015,17(9):859-867.
- [43] Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(10):2147-2154.
- [44] U. S. Food and Drug Administration. RYZODEG © 70/30 prescribing information [EB/OL]. (2019-11) [2021-06-18]. <http://www.ryzodeg7030.com>.
- [45] Skolnik N, Dupree RS, Johnson EL. iGlarLixi, a titratable once-daily fixed-ratio combination of basal insulin and lixisenatide for intensifying type 2 diabetes management for patients inadequately controlled on basal insulin with or without oral agents [J]. *Curr Med Res Opin*,2017,33(12):2187-2194.
- [46] Harris K, Nealy KL. The clinical use of a fixed-dose combination of insulin degludec and liraglutide (Xultophy 100/3.6) for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Ann Pharmacother*,2018,52(1):69-77.
- [47] Blonde L, Anderson JE, Chava P, et al. Rationale for a titratable fixed-ratio co-formulation of a basal insulin analog and a glucagon-like peptide 1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes [J]. *Curr Med Res Opin*,2019,35(5):793-804.
- [48] Valentine V, Goldman J, Shubrook JH. Rationale for, initiation and titration of the basal insulin/GLP-1RA fixed-ratio combination products, iDegLira and iGlarLixi, for the management of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Ther*,2017,8(4):739-752.
- [49] Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment [J]. *N Engl J Med*, 2020,383(22):2107-2116.
- [50] Nimri R, Battelino T, Laffel LM, et al. Insulin dose optimization using

an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes[J]. Nat Med, 2020, 26(9): 1380-1384.

[51] Wilson LM, Castle JR. Recent advances in insulin therapy [J]. Diabetes Technol Ther, 2020, 22(12): 929-936.

(收稿日期: 2021-06-18)

(上接第 1147 页)

率高、时间短、能耗低且环保等优点, 相关研究结果为红景天苷的工业大生产和抗肿瘤新药开发提供了一定依据。超高压提取红景天苷具有提取率高、温度低、省时和节能等优点, 但同时高压操作及有机溶剂具有一定危险性。酶解法是一种新型提取方法, 但提取溶剂仍为水, 故其是水提法提取红景天苷的辅助提取方式。DES 绿色、高效, 有望作为传统溶剂的替代, 但目前研究报道较少, 用于中药提取的范围较窄, 有待进一步对 DES 的组成及其工艺、适用的中药等开展更为深入的研究。目前, 采用多技术耦合提取红景天苷所纳入的单一提取方法较为简单, 仅涉及 SFE-CO₂、超声提取及微波提取 3 种, 耦合方式也较为简单低效, 因此, 应继续加强更为先进、高效的多技术耦合方式的研究, 以大幅提高提取效率。DES 法及多技术耦合提取的文献资料有限, 有待深入研究与验证, 并加强与其他提取方法的比较。红景天苷不同提取方法各有利弊, 在实际工作中需根据客观情况进行选择。

目前, 红景天苷抗肿瘤方面的研究多集中于实验室研究, 尚无红景天苷临床应用或抗肿瘤制剂的报道。因此, 应继续深入加强红景天苷抗肿瘤的作用机制、作用靶点等相关研究, 为其抗肿瘤药研发奠定坚实的基础。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 161.
- [2] Yu H, He Y, She Y, et al. Preparation of molecularly imprinted polymers coupled with high-performance liquid chromatography for the selective extraction of salidroside from *Rhodiola crenulata* [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2019, 1118-1119: 180-186.
- [3] 赵亮. 红景天活性成分的含量测定及缺氧对主成分药代动力学影响[D]. 北京: 首都医科大学, 2017.
- [4] 蒲忠慧, 陈希文, 王雄清, 等. 均匀设计法优选红景天苷提取工艺的研究[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(14): 51-54.
- [5] 刘桂艳. 单因素分析法优化红景天中红景天苷提取工艺的探究[J]. 生物化工, 2018, 4(5): 65-66.
- [6] 董彦莉. 超声波法提取红景天苷工艺条件的优化[J]. 广东农业科学, 2011, 38(18): 64-65.
- [7] 闵建华, 曹旻旻, 韦冬菊, 等. 微波辅助提取红景天苷的工艺研究[J]. 中草药, 2012, 43(8): 1536-1539.
- [8] 岳显文. 高山红景天有效成分提取工艺优化[J]. 医疗装备, 2016, 29(18): 113-114.
- [9] 范桂强, 庞红霞, 王志杰, 等. 闪式提取红景天苷工艺优化研究[J]. 中国药师, 2016, 19(1): 40-42.
- [10] 陈健, 廖国平, 张忠义. 星点设计-效应面法优化超高压提取红景天中红景天苷[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 19-23.
- [11] 吴蓉, 王慧敏, 曹君, 等. 深共熔溶剂同步提取红景天中红景天苷和酪醇[J]. 高等学校化学学报, 2019, 40(5): 918-926.
- [12] 尚宪超, 谭家能, 杜咏梅, 等. 超声波辅助深共熔溶剂提取山楂绿原酸的工艺优化[J]. 食品科技, 2018, 43(9): 285-289.
- [13] 吴蓉, 张薇, 陈璐瑶, 等. 红景天苷和酪醇的 DES 同步提取优化和回收[J]. 精细化工, 2019, 36(5): 865-874.

[52] Yu J, Wang J, Zhang Y, et al. Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs [J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(5): 499-506.

- [14] 曾庆华, 樊琛, 孙小凡, 等. 响应面法优化红景天中红景天苷超声波-微波协同提取工艺[J]. 食品工业科技, 2013, 34(20): 270-274.
- [15] 王丹, 薛娇, 庞海妹, 等. 超临界 CO₂ 萃取-微波辅助提取红景天苷的研究[J]. 林产化学与工业, 2011, 31(2): 105-108.
- [16] Ren M, Xu W, Xu T. Salidroside represses proliferation, migration and invasion of human lung cancer cells through AKT and MEK/ERK signal pathway[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 1014-1021.
- [17] Wang J, Li JZ, Lu AX, et al. Anticancer effect of salidroside on A549 lung cancer cells through inhibition of oxidative stress and phospho-p38 expression[J]. Oncol Lett, 2014, 4(7): 1159-1164.
- [18] Yang L, Yu YN, Zhang Q, et al. Anti-gastric cancer effect of salidroside through elevating miR-99a expression [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 3500-3510.
- [19] Qi Z, Tang T, Sheng L. Salidroside inhibits the proliferation and migration of gastric cancer cells via suppression of Src-associated signaling pathway activation and heat shock protein 70 expression [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1): 147-156.
- [20] Qin Y, Liu HJ, Li M, et al. Salidroside improves the hypoxic tumor microenvironment and reverses the drug resistance of platinum drugs via HIF-1 α signaling pathway [J]. EBioMedicine, 2018, 38: 25-36.
- [21] 刘莲, 崔书彦, 王晨雪, 等. 红景天苷联合阿霉素对裸鼠 HepG2 肝癌的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(21): 2323-2327.
- [22] Fan XJ, Wang Y, Wang L, et al. Salidroside induces apoptosis and autophagy in human colorectal cancer cells through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Oncol Rep, 2016, 36(6): 3559-3567.
- [23] Kang DY, Sp N, Kim DH, et al. Salidroside inhibits migration, invasion and angiogenesis of MDA-MB 231 TNBC cells by regulating EGFR/Jak2/STAT3 signaling via MMP2 [J]. Int J Oncol, 2018, 53(2): 877-885.
- [24] Zhao G, Shi A, Fan Z, et al. Salidroside inhibits the growth of human breast cancer in vitro and in vivo [J]. Oncol Rep, 2015, 33(5): 2553-2560.
- [25] 张洋, 董天睿, 倪锦红. 红景天苷对宫颈瘤 HeLa 细胞增殖抑制作用的研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(4): 396-398, 封 3.
- [26] 章丽霞, 王涛, 牛彩琴. 红景天苷对小鼠宫颈癌移植瘤中 Eag1 表达的影响和意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(25): 3470-3472, 3476.
- [27] Yu G, Li N, Zhao Y, et al. Salidroside induces apoptosis in human ovarian cancer SKOV3 and A2780 cells through the p53 signaling pathway [J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 6513-6518.
- [28] Shang H, Wang S, Yao J, et al. Salidroside inhibits migration and invasion of poorly differentiated thyroid cancer cells [J]. Thorac Cancer, 2019, 10(6): 1469-1478.
- [29] Li T, Xu K, Liu Y. Anticancer effect of salidroside reduces viability through autophagy/PI3K/Akt and MMP-9 signaling pathways in human bladder cancer cells [J]. Oncol Lett, 2018, 16(3): 3162-3168.
- [30] Zeng W, Xiao T, Cai A, et al. Inhibiting ROS-TFEB-Dependent Autophagy Enhances salidroside-Induced Apoptosis in Human Chondrosarcoma Cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(4): 1487-1502.
- [31] Kong YH, Xu SP. Salidroside prevents skin carcinogenesis induced by DMBA/TPA in a mouse model through suppression of inflammation and promotion of apoptosis [J]. Oncol Rep, 2018, 39(6): 2513-2526.

(收稿日期: 2020-11-26)