

网络出版时间: 2018-1-8 11:44 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180104.1310.022.html>

◇ 药学研究 ◇

国产甘精胰岛素注射液在比格犬体内的生物等效性评价

张星艳^{1,2,3,4}, 李亚卓⁴, 魏滋鸿⁴, 崔涛⁴, 武卫党⁴, 李薇⁴, 朱虹⁵, 路江杰⁵, 伊秀林⁴, 曾勇⁴, 李俊^{1,2,3}

摘要 目的 探究国内生产的甘精胰岛素注射剂与国外同类型制剂在比格犬体内是否具有生物等效性。方法 采用比格犬双剂量(4 U/只和8 U/只)自身交叉皮下给药方案,在不同时间点经前腿静脉测定血糖水平,同时收集血样于抗凝管中,放射免疫分析法测定外源性胰岛素浓度;药代动力学参数的计算采用DAS 2.2, SPSS 17.0进行统计学检验,并分析其生物等效性。结果 比格犬(12只)交叉皮下注射T制剂与R制剂(4 U/只)后,计算得到的外源性胰岛素浓度的主要药代动力学参数分别为: $t_{1/2}(\text{平均})$ 为 (4.52 ± 3.62) 、 (3.42 ± 2.97) h, $AUC_{0-12}(\text{平均})$ 为 (655 ± 276) 、 (610 ± 197) $\mu\text{U}/(\text{ml} \cdot \text{h})$, $C_{\max}(\text{平均})$ 为 (102.0 ± 41.8) 、 (94.3 ± 42.3) $\mu\text{U}/\text{ml}$, $T_{\max}(\text{平均})$ 为 (2.670 ± 0.651) 、 (3.000 ± 0.853) h; 血糖值 $T_{\min}(\text{平均})$ 分别为 (3.83 ± 1.19) 、 (3.75 ± 1.42) h; 血糖 $C_{\min}(\text{平均})$ 为 (1.620 ± 0.335) mmol/L 和 (1.530 ± 0.377) mmol/L。比格犬(12只)交叉注射T制剂与R制剂(8 U/只)后,计算得到的外源性胰岛素浓度主要药代动力学参数分别是: $C_{\max}(\text{平均})$ 为 (135.0 ± 57.7) 、 (133.0 ± 54.3) $\mu\text{U}/\text{ml}$, $AUC_{0-12}(\text{平均})$ 为 (920 ± 274) 、 (941 ± 250) $\mu\text{U}/(\text{ml} \cdot \text{h})$, $t_{1/2}(\text{平均})$ 为 (3.36 ± 1.89) 、 (3.16 ± 1.62) h, $T_{\max}(\text{平均})$ 为 (3.83 ± 1.27) 、 (3.750 ± 0.866) h; 两个制剂的血糖值 $T_{\min}(\text{平均})$ 为 (6.33 ± 1.37) 、 (5.92 ± 1.68) h, $C_{\min}(\text{平均})$ 为 (1.590 ± 0.355) 、 (1.570 ± 0.281) mmol/L。结论 国产的重组甘精胰岛素注射剂与国外上市制剂(来得时®)具有相同的生物等效性。

关键词 糖尿病; 甘精胰岛素注射剂; 生物等效性

中图分类号 R 965.2

2017-10-17 接收

基金项目: 国家重点研发计划(编号: 2016YFE0121400); 国家自然科学基金(编号: 81473268)

作者单位: 安徽医科大学药学院¹ 抗炎免疫药物教育部重点实验室,² 重大自身免疫性疾病安徽省重点实验室, 合肥 230032

³ 安徽省创新药物产业共性技术研究院, 合肥 230032

⁴ 天津药物研究院新药评价有限公司释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

⁵ 合肥天麦生物科技发展有限公司, 合肥 230601

作者简介: 张星艳, 女, 硕士研究生;

李俊, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: lj@ahmu.edu.cn;

曾勇, 男, 副研究员, 责任作者, E-mail: zengy@tjipr.com

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)01-0105-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.01.022

糖尿病是一组世界性的慢性代谢性疾病,长期的异常血糖值会引起患者的脂肪、蛋白质等代谢紊乱,进而导致某些重要器官如眼、血管和神经等的慢性损害^[1-3]。目前中国糖尿病患者人数已跃居世界第1位,糖尿病患病形势严峻,不容忽视^[4]。胰岛素是目前治疗糖尿病历史最长且疗效广泛获得肯定,其中甘精胰岛素是临床普遍应用的长效基础型胰岛素制剂之一,甘精胰岛素注射剂进入人体后可缓慢地释放药物,能在较长的时间内保持稳定状态,降低峰浓度值,同时能减少夜间低血糖事件的发生率^[6-7]。该文研究了国产与已上市的甘精胰岛素注射剂在健康比格犬体内采用双剂量、双周期、双交叉皮下给药模式的药代动力学参数,并对是否具有生物等效性进行评价。

1 材料与方法

1.1 试验药物和试剂 T为甘精胰岛素注射液(试验制剂),规格: 3 ml/支(300 U),批号: E201606001,购自合肥天麦生物科技发展有限公司; R为甘精胰岛素注射液(来得时®)(参比制剂),规格: 3 ml/支(300 U),批号: 6BJT003,购自北京赛诺菲制药有限公司,使用前均在4℃冰箱保存;犬C肽放射免疫测定试剂盒(批号: CCP-24HK)和人胰岛素放射免疫测定试剂盒(批号: 2806516I)均购自美国 Millipore 公司,批号: 2811625I。

1.2 动物 健康比格犬共24只,体质量9.0~12.0 kg,雌雄各半,购自北京玛斯生物技术有限责任公司。

1.3 仪器 γ 计数仪型号: WIZARD22470,购自美国 PE 公司;真空采血管(肝素抗凝),批号: 140607,规格3 ml,购自连云港康健医疗用品有限公司;卓越型 ACCU 血糖测试仪(型号: Accu-Chek® Performa)及配套血糖试纸(批号: 474823)购自德国罗氏诊断有限公司;冷冻离心机型号: DL-5,购自长

沙湘仪离心机有限公司。

1.4 比格犬分组 按性别对比格犬编号为 1~24 号,单号为雄性,双号为雌性。低剂量组(4 U/只)第一次实验时将 1~6 号给予 R 制剂,7~24 号给予 T 制剂,第二次实验时交给药换剂型;两次实验间洗脱期至少为 1 周。高剂量组(8 U/只)第一次实验时 13~18 号皮下注射 R 制剂,19~24 号则皮下注射 T 制剂,第二次实验时交换给药剂型;两次实验间洗脱期至少为 1 周。

1.5 采集比格犬血浆 前 1 天晚上 21:00 左右动物在食用晚餐后禁食(给药后 8 h 再次进食),在次日上午 9:00 开始,分别给药 T 制剂和 R 制剂,并于给药前 0 h,给药后 1、2、3、4、5、6、8、12、16、24 h 取约 2.5 ml 的全血,装于肝素抗凝管中,3 500 r/min,4 ℃ 离心 10 min 后分离出血浆,立刻 -80 ℃ 冰冻保存等待检测。同时在上述时间点,取一滴血液测定比格犬血糖值水平。

1.6 C 外源性胰岛素的测定方法 比格犬在正常生理条件下体内的胰岛素原经酶分解产生一定量的并且等量的胰岛素和 C 肽,因此在血液中 C 肽浓度与内源性胰岛素也呈正相关性。为了不影响实验结果,需要排除比格犬体内分泌的内源性胰岛素干扰。本研究分别用放射免疫分析法测定对血浆中总胰岛素浓度和 C 肽浓度进行测定,用 C 肽水平来修正犬内源胰岛素对外源性胰岛素的影响,计算 C_{外源胰岛素} 的公式如下^[8]: $C_{\text{外源胰岛素}}(T\text{时刻}) = C_{\text{总胰岛素}}(T\text{时刻}) - (C_{\text{胰岛素}}(0\text{时刻}) \times C_{\text{C肽}}(T\text{时刻}) / C_{\text{C肽}}(0\text{时刻}))$ 。

1.7 确立方法学

1.7.1 测定总胰岛素浓度

1.7.1.1 测定方法 获取一定数量的试管,依照试剂盒说明书步骤进行实验,各待测品平行测 2 管,γ 射线计数仪测出每分钟放射计数(counts per minute, CPM),取平均值算出各待测品试管计数与零标准管 B₀ 的 B/B₀(%) 值。

1.7.1.2 绘制标准曲线和计算待测品浓度 标准稀释液稀释试剂盒里的人胰岛素标准品(200 μU/ml),一系列工作品浓度分别为 3.125、6.25、12.5、25、50、100、200 μU/ml;按 1.7.1.1 中所述操作测定工作品管的 CPM 值,数据结果用 Origin 7.0 软件进行计算。每次试验前绘制一条标准曲线,胰岛素典型标准曲线图可见图 1。在以上工作品浓度范围内, B/B₀(%) 值与药物浓度符合以下的公式: $Y = A_2 + (A_1 - A_2) / [1 + (X/X_0)^p]$ 。 B/B₀(%) 值与胰岛素浓度的线性相关系数 $r = 0.99977 \pm 0.000185$,

本实验的最低测定限度为 3.125 μU/ml。

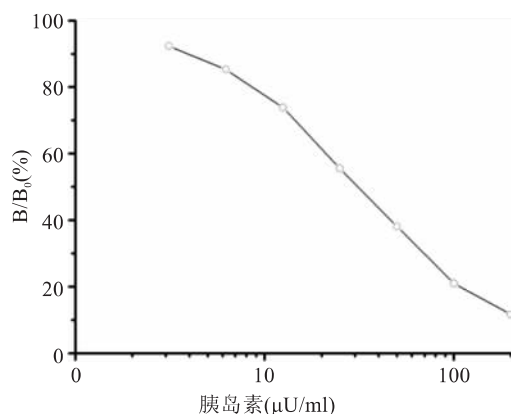


图1 人胰岛素典型标准曲线

1.7.1.3 相对回收率 血浆加入人胰岛素后,测定扣除本底计算相对回收率。

1.7.1.4 稳定性 将浓度为 40.0、120.0 μU/ml 的人胰岛素加入到血浆中, -80 ℃ 保存 60 d 后测定相对误差(relative error, RE) 值。

1.7.1.5 精密性与准确度 加入不同浓度的人胰岛素到血浆中,测定后计算批内变异和批间变异。

1.7.1.6 健全性 高浓度待测品用缓冲液稀释测定后,计算相关系数 r 值。

1.7.2 测定犬 C 肽浓度

1.7.2.1 测定方法 获得一定数量的试管,依照试剂盒说明书步骤进行实验,各待测品平行测 2 管,γ 射线计数仪测出 CPM,取平均值算出各待测品试管计数与零标准管 B₀ 的 B/B₀(%) 值。

1.7.2.2 绘制标准曲线与计算待测品浓度 标准稀释液稀释试剂盒里的犬 C 肽标准品 20 ng/ml,一系列工作品浓度分别为 0.3125、0.625、1.25、2.5、5、10、20 ng/ml;按 1.7.2.1 中所述操作测定工作品管的 CPM 值,数据结果用 Origin 7.0 软件进行计算。每次试验前绘制一条标准曲线,犬 C 肽典型标准曲线图可见图 2。 B/B₀(%) 与 0.3125~20 ng/ml 范围内的浓度符合以下的公式: $Y = A_2 + (A_1 - A_2) / [1 + (X/X_0)^p]$ 。 B/B₀(%) 值与犬 C 肽浓度的线性相关系数 $r = 0.99869 \pm 0.00179$,本实验的最低测定限度为 0.3125 ng/ml。

1.7.2.3 相对回收率 空白血浆中加入犬 C 肽,测定后扣除本底计算相对回收率。

1.7.2.4 稳定性 空白血浆中加入不同浓度的犬 C 肽就能得到 0.69、3.69、10.7 ng/ml 浓度的稳定性待测品,在 -80 ℃ 下保存 60 d 后,测定计算 RE 值。

1.7.2.5 准确度与精密度 血浆中加入犬 C 肽, 批内变异和批间变异在测定后分别计算。

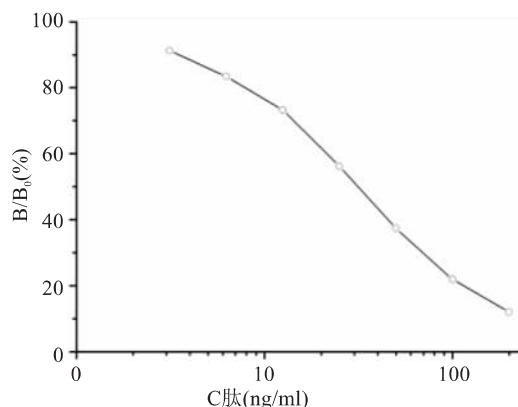


图2 犬 C 肽典型标准曲线

1.8 统计学处理 采用 DAS 2.2 软件计算药代动力学参数和生物等效性分析, SPSS 17.0 进行统计学检验, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。其中分别用双向单侧 t 检验、 $[1 - 2\alpha]$ 置信区间法比较 AUC_{0-1} 和 C_{max} , 配对 Wilcoxon 法比较 T_{max} ; 配对 t 检验比较交叉给药后血糖值的 C_{min} 和血糖值 T_{min} 的差异, 绘出平均血糖浓度 - 时间曲线。

2 结果

2.1 胰岛素方法学

2.1.1 相对回收率 相对回收率见表1。

表1 放免法测定比格犬血浆样品中
人胰岛素的相对回收率 ($n = 15, \bar{x} \pm s$)

加入量 ($\mu\text{U/ml}$)	测定值 ($\mu\text{U/ml}$)	回收率 (%)
0	14.20 ± 1.03	-
10	25.20 ± 1.45	109.0
40	53.60 ± 5.23	98.5
120	130.00 ± 14.10	96.0

2.1.2 稳定性 3 种血样测得的 RE 值为 -5.05% ~ 9.10%, 表明可以在该条件下保存待测品。

2.1.3 精密性与准确度 计算得到的批内变异和批间变异见表2。

2.1.4 健全性 计算的稀释度相关系数 $r = 0.99962$, 说明在绘制的标准曲线浓度范围内, 待测品倍比稀释基本不影响测定结果。

2.2 C 肽方法学

2.2.1 相对回收率 相应处理后计算得到的相对回收率见表3。

表2 放免法测定比格犬血浆中
人胰岛素的精密性与准确度 ($n = 15, \bar{x} \pm s$)

浓度 ($\mu\text{U/ml}$)	测定浓度 ($\mu\text{U/ml}$)	批内变异 (%)	批间变异 (%)
14.5	14.50 ± 0.73	5.16	4.01
24.5	24.80 ± 1.41	5.02	8.75
54.5	54.60 ± 3.17	5.98	4.59
134.5	131.00 ± 11.40	7.22	14.60

表3 放免法测定比格犬血浆中犬 C 肽的相对回收率 ($n = 15, \bar{x} \pm s$)

加入量 (ng/ml)	测定值 (ng/ml)	回收率 (%)
0	0.6930 ± 0.0871	-
1.0	1.7400 ± 0.0611	106
3.0	3.8000 ± 0.2210	104
10.0	11.0000 ± 0.3290	103

2.2.2 稳定性 RE 为 -7.56% ~ 1.10%, 说明样品在该保存条件下基本不会发生变化。

2.2.3 准确度与精密度 批内变异和批间变异结果表明均达到方法学的要求。见表4。

表4 放免法测定比格犬 C 肽的精密性与准确度 ($n = 15, \bar{x} \pm s$)

浓度 (ng/ml)	测定浓度 (ng/ml)	批内变异 (%)	批间变异 (%)
0.686	0.6860 ± 0.0596	9.30	3.18
1.69	1.7800 ± 0.0710	3.42	6.43
3.69	3.7300 ± 0.1710	4.31	5.91
10.7	11.0000 ± 0.2720	2.60	1.40

2.3 外源性胰岛素浓度 24 只健康比格犬皮下注射 T 制剂、R 制剂后, 各时间点扣除本底后得到的外源性胰岛素平均药时曲线见图3、4。

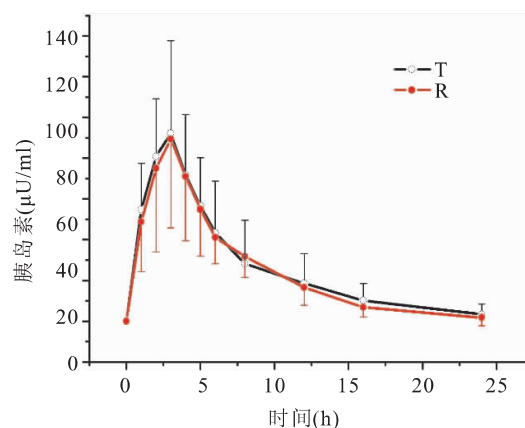


图3 比格犬皮下注射 T 与 R 制剂 (4 U) 后的
平均外源胰岛素药时曲线图

2.4 统计学比较生物等效性 外源胰岛素浓度值用 DAS 2.2 软件进行生物等效性分析, 24 只比格犬交叉皮下注射 T、R 制剂后, 计算得到的主要药代动

表5 比格犬交叉给药后主要药代动力学参数比较 ($n=24, \bar{x} \pm s$)

剂量	$t_{1/2}(h)$	$C_{max}(\mu U/ml)$	$T_{max}(h)$	$AUC_{0-t}(\mu U/ml \cdot h)$
4 U				
T 制剂	4.52 ± 3.62	102.0 ± 41.8	2.670 ± 0.651	655 ± 276
R 制剂	3.42 ± 2.97	94.3 ± 42.3	3.000 ± 0.853	610 ± 197
8 U				
T 制剂	3.36 ± 1.89	135.0 ± 57.7	3.830 ± 1.270	920 ± 274
R 制剂	3.16 ± 1.62	133.0 ± 54.3	3.750 ± 0.866	941 ± 250

力学参数见表5。 AUC_{0-t} 、 C_{max} 、 T_{max} 的比较见表5~8,结果均显示这2种制剂具有生物等效性。

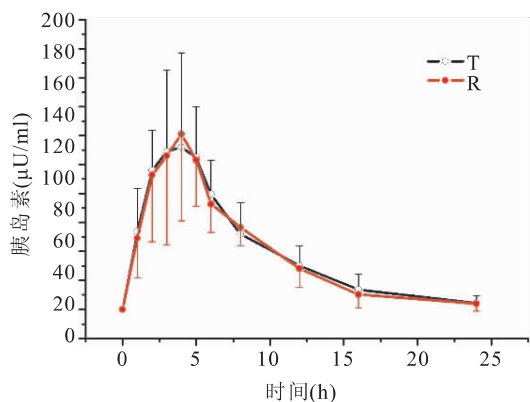


图4 比格犬皮下注射T与R制剂(8 U)后的平均外源胰岛素药时曲线图

表6 AUC_{0-t} 和 C_{max} 的等效性分析 [$1-2\alpha$]置信区间法)

剂量	等效标准 (%)	置信区间 (%)	总体相对生物利用度 (%)	结论
4 U				
AUC_{0-t}	80.0 ~ 125.0	92.8 ~ 116.3	103.90	合格
C_{max}	70.0 ~ 143.0	98.4 ~ 122.1	109.60	合格
8 U				
AUC_{0-t}	80.0 ~ 125.0	96.3 ~ 109.5	102.70	合格
C_{max}	70.0 ~ 143.0	93.3 ~ 109.8	101.20	合格

表7 AUC_{0-t} 和 C_{max} 的等效性分析(双向t单侧检验)

剂量	与低限比 tL	P 值	与高限比 tL	P 值	结论
4 U					
$AUC_{0-t}[\mu U/(ml \cdot h)]$	4.196	0.001	2.967	0.007	合格
$C_{max}(mmol/L)$	7.520	0.000	4.464	0.001	合格
8 U					
$AUC_{0-t}[\mu U/(ml \cdot h)]$	7.050	0.000	5.533	0.000	合格
$C_{max}(mmol/L)$	8.174	0.000	7.670	0.000	合格

2.5 比较药效动力学 24只比格犬皮下注射T、R制剂后,绘制的平均血糖-时间曲线见图5、6,显示T、R制剂在比格犬体内降血糖过程基本一致。平均 T_{min} ,平均 C_{min} 以及采用的配对t检验结果见表9,结果显示 T_{min} 、 C_{min} 差异无统计学意义。

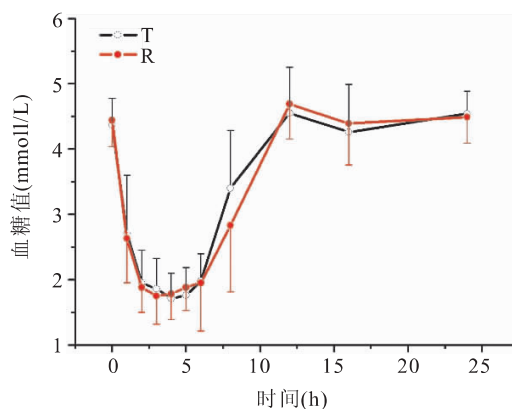


图5 比格犬双交叉T、R制剂(4 U)后平均血糖浓度-时间曲线

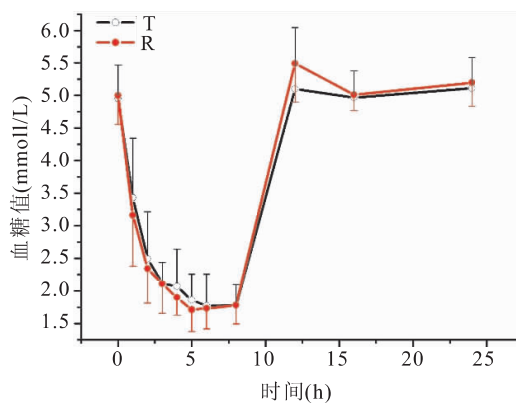


图6 比格犬双交叉T、R制剂(8 U)后平均血糖浓度-时间曲线

表8 T_{max} 非参检验(配对Wilcoxon法)分析

剂量	R 制剂	T 制剂	P 值	结论
4 U				
$\bar{x} \pm s$	3.00 ± 0.85	2.67 ± 0.65	>0.05	合格
最大值~最小值	5.00 ~ 2.00	4.00 ~ 2.00		
中位数	3	3		
8 U				
$\bar{x} \pm s$	3.75 ± 0.87	3.83 ± 1.27	>0.05	合格
最大值~最小值	5.00 ~ 2.00	5.00 ~ 2.00		
中位数	4	4		

3 讨论

生物等效性是指在相同试验和相同剂量条件

表9 比格犬交叉给予 T、R 制剂后血糖 T_{min} 和 C_{min} 值($\bar{x} \pm s$)

剂量	T_{min} (h)	C_{min} (mmol/L)	P 值
4U			
R 制剂	3.75 ± 1.42	1.620 ± 0.338	>0.05
T 制剂	3.83 ± 1.19	1.530 ± 0.377	
8U			
R 制剂	6.33 ± 1.37	1.590 ± 0.355	>0.05
T 制剂	5.92 ± 1.68	1.570 ± 0.281	

下,待测药物与已上市药物是否能达到相同或相近的效应,其中包括安全性和有效性^[9]。由于交叉设计可以降低个体之间的变异率,提高检验的敏感性和准确性,有效地避免个体变异给试验带来的偏离,在大多数生物等效性研究中都会采用交叉设计的方法,每个实验对象轮流接受处理方法,即他们在多个时间段能接受到不同的处理方法^[10]。

本试验采用的是两周期、两序列的交叉试验设计,在试验结束后,对获得的药代动力学参数进行统计学上的假设检验和置信区间判断,可以确定 T 制剂和 R 制剂是否具有生物等效性^[11]。在 24 只健康体内交叉给药后,图 3 和图 4 的平均外源性胰岛素药时曲线情况以及图 5 和图 6 的血糖值变化情况都可以看出国产制剂和已上市的甘精制剂在比格犬体内的代谢过程基本一致,而在 0 h 由于并未皮下给药,所以在此时刻外源性胰岛素浓度为 0;沈卓之等^[10]研究认为如果要检验试验制剂和参比制剂的 AUC_{0-t} 和 C_{max} ,不能仅以普通 t 检验作为参考,必须采用双单侧 t 检验;而为了对显著性水平做一个速度较快的近似估计,通常采用非参数分析方法对 T_{max} 进行检验。故本研究采用 $[1-2\alpha]$ 置信区间法和双向 t 单侧检验对 AUC_{0-t} 和 C_{max} 进行等效性分析,非参数检验(配对 Wilcoxon 法)对 T_{max} 检验和分

析,皆得出同一结论为国产甘精胰岛素制剂和国外已上市的甘精制剂(来得时®)满足对比等效性的合格标准以及具有生物等效性;此外,表 9 的药效动力学结果显示 T_{min} 和 C_{min} 值差异无统计学意义,说明 2 种制剂在比格犬体内有基本一致的降糖过程,在相近的时间里能安全有效地降低血糖值。因此,本研究中的国产和已上市的同类制剂具有生物等效性。

参考文献

- [1] 侯清涛,李芸,李舍予,等. 全球糖尿病疾病负担现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(1): 92-6.
- [2] 毛黎静,安春红,张贝娜,等. 新型糖尿病治疗药物的研究进展[J]. 中南药学, 2017, 15(1): 88-91.
- [3] 洪勇涛,杨晔,赵丹玉. 2 型糖尿病治疗简况[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(1): 84-6.
- [4] 廖涌. 中国糖尿病的流行病学现状及展望[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(7): 1042-5.
- [5] 吴大伟. 糖尿病治疗药物-胰岛素研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2016(6): 21-2.
- [6] 丁见,李平. 胰岛素及其类似物治疗糖尿病的现代进展[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(8): 197-8.
- [7] 洪汀,朱大龙. 胰岛素的研发进展[J]. 中国医学前沿杂志电子版, 2016, 8(4): 6-10.
- [8] 慈小燕,李薇,高晶,等. 精蛋白重组人胰岛素注射液(预混 50/50)与 50/50 混合重组人胰岛素注射液在 Beagle 犬体内的生物等效性研究[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(9): 1057-62.
- [9] 陈峰,于浩,吕静静,等. 生物等效性评价的统计分析方法[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(8): 949-53.
- [10] 沈卓之,杨珉. 生物等效性研究中的统计学问题[J]. 中国卫生统计, 2015, 32(4): 716-20.
- [11] 魏敏吉,单爱莲,李丽,等. 不同方差分析方法对生物等效性研究结果的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(23): 2195-8.

Bioequivalence of recombinant insulin glargine injection after sc administration in Beagle dogs

Zhang Xingyan^{1, 2, 3, 4}, Li Yazhuo⁴, Wei Zihong⁴, et al

(¹The Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immune Medicines, Ministry of Education,

²Anhui Province Key Laboratory of Major Autoimmune Diseases, Anhui Medical University School of Pharmacy, Hefei 230032; ³Anhui Institute of Innovative Drugs, Hefei 230032; ⁴State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193)

Abstract Objective To evaluate the pharmacokinetics and bioequivalence of domestic and imported insulin glargine injections in Beagle dogs. **Methods** Beagle dogs were given double dose subcutaneous administration of the test preparation and the reference preparation itself, blood samples were collected at different time points after intravenous blood samples, and the blood glucose levels were determined by Roche Glucose meter synchronously.

网络出版时间: 2018-1-8 11:44 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180104.1310.023.html>

◇临床医学研究◇

KCNQ1 基因 rs2237892 多态性与合肥地区汉族人 2 型糖尿病的相关性

陈建丰, 潘天荣

摘要 目的 探讨 KCNQ1 基因 rs2237892 多态性与合肥地区 2 型糖尿病 (T2DM) 的相关性。方法 运用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 技术, 在合肥地区人群中对 84 例 T2DM 患者和 104 例健康对照者 (NC 组) KCNQ1 基因 rs2237892 多态性进行检测, 并比较分析各组间基因型、等位基因频率、相关临床和生化指标。结果 T2DM 组与 NC 组的 KCNQ1 基因 rs2237892 各基因型和等位基因比较差异无统计学意义, Logistic 回归分析显示 rs2237892 位点 CT 基因型 T2DM 患病风险是 CC 基因型的 1.44 倍 ($OR = 1.44, 95\% CI: 1.06 \sim 1.95, P = 0.02$)。结论 KCNQ1 基因 rs2237892 可能是合肥地区 T2DM 的易感基因之一。

关键词 2 型糖尿病; KCNQ1 rs2237892; 基因多态性

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)01-0110-04

2017-09-19 接收

基金项目: 安徽省 2015 年公益性技术应用研究联动计划 (编号: 15011d04042)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院内分泌科, 合肥 230601

作者简介: 陈建丰, 男, 硕士研究生;

潘天荣, 男, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: ptr1968@163.com

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.01.023

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发病率在全世界范围已越来越高, 就中国范围而言, 就有超过 1.096 亿的成年糖尿病患者和 4.934 亿的糖尿病前期患者^[1-2]。T2DM 是一种受遗传和环境因素的双重影响的多因素代谢紊乱^[3], 全基因组关联研究识别出众多基因与 T2DM 的发病、预后及疾病的严重程度相关^[4-5], 例如 KCNQ1、CDKAL1、TCF7L2、HNF4A、HNF1B 和 DUSP9 等。KCNQ1 基因是电压依赖性钾离子通道家族成员之一, KCNQ1 基因突变可能导致遗传性长 QT 综合征, 罗马沃德综合征和家族性心房纤颤^[6]。KCNQ1 基因也在胰岛素生成细胞中表达, 在大鼠胰岛素瘤细胞中选择性抑制 KCNQ1 通道能显著增加胰岛素分泌^[7], 而在 KCNQ1 基因高表达的 MIN6 细胞株中, 通过葡萄糖, 丙酮酸或甲苯磺丁脲刺激, 均明显导致胰岛素分泌受损^[8]。由此可见, KCNQ1 可能参与糖尿病发病。

RIA method can detect blood concentration, calculation of pharmacokinetics parameters by using the DAS 2.2 software and SPSS 17.0 for statistical analysis. **Results** Beagle's dogs were treated with test preparation and reference preparation following sc administration at the dose of double dose. The main pharmacokinetic parameters of test preparation (4 U) and reference preparation (4 U) were as following: the elimination half-life ($t_{1/2}$) was (4.52 ± 3.62) and (3.42 ± 2.97) h, the peak concentration (C_{max}) was (102.0 ± 41.8) and (94.3 ± 42.3) $\mu U/ml$, the peak time (T_{max}) was (2.670 ± 0.651) and (3.000 ± 0.853) h, and the area under the concentration-time curve (AUC_{0-t}) was (655 ± 276) and (610 ± 197) $\mu U/(ml \cdot h)$, individually. Respectively, the minimum blood glucose levels (C_{min}) of the tested and referenced samples were (1.620 ± 0.335) and (1.530 ± 0.377) mmol/L, and the T_{min} (time to reach minimum blood glucose level) was (3.83 ± 1.19) and (3.75 ± 1.42) h, respectively. 8 U of the $t_{1/2}$ was (3.36 ± 1.89) and (3.16 ± 1.62) h, the C_{max} was (135.0 ± 57.7) and (133.0 ± 54.3) $\mu U/ml$, T_{max} was (3.83 ± 1.27) and (3.750 ± 0.866) h, and the AUC_{0-t} was (920 ± 274) and (941 ± 250) $\mu U/(ml \cdot h)$, individually. What's more, the C_{min} of the tested and referenced samples were (1.590 ± 0.355) and (1.570 ± 0.281) mmol/L, respectively, and the T_{min} was (6.33 ± 1.37) and (5.92 ± 1.68) h separately. **Conclusion** Domestic insulin glargine injection and control agent (Lantus®) has a bioequivalence.

Key words diabetes mellitus; insulin glargine injections; bioequivalence