



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：台北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日  
98 年 9 月第 55 期

本期題目：

## 新型胰島素類似物(Insulin Analogues)

### 新型胰島素類似物(Insulin Analogues)

撰稿：林宛萱總藥師；校稿：李佳利科主任

#### 壹、胰島素(Insulin)簡介

胰島素是由胰島  $\beta$ -cell 根據血糖濃度分泌，能幫助身體血液中的葡萄糖順利進入細胞內，產生新陳代謝並提供能量來源，經此正常生理調節機制，人體血糖維持在正常的範圍。當人體胰臟的  $\beta$ -cell 不再分泌胰島素、胰島素分泌不足或胰島素不能夠被細胞所利用時，血糖就會上升，因而會出現糖尿病症狀。

胰島素分子結構是由兩條胺基酸鏈組成；A 鏈有 21 個胺基酸，B 鏈有 30 個胺基酸；AB 鏈之間有兩處二硫鍵相連接。西元 1922-1923 年，Frederich Banting 與 Charles Best 從狗和牛的胰臟萃取出胰島素，自此開始胰島素治療的年代。到了 1970 年改由豬的胰臟萃取，由於兩條胺基酸鏈構造上的不同，豬源胰島素應用在人體較牛源胰島素不易產生抗體，也減少免疫反應的機會。1987 年開始利用基因工程，在酵母菌或大腸桿菌等菌體內合成胰島素，發展大量生產胰島素的可能性，以因應快速增加之糖尿病病患的治療需求。

## 貳、胰島素類似物(Insulin analogues)

人體內即時發揮血糖控制效果的生理機制為用餐後胰島素由胰臟分泌至血液循環，但胰島素如經皮下注射使用後會先凝聚成六聚體(hexamer)或四聚體(tetramer)，必須先解離回小分子單體(monomer)才能發揮藥效，與正常生理模式不同，所以早期使用胰島素必須餐前提早施打，並注意餐間低血糖現象，使控制血糖困難度增加。

胰島素製劑以作用時間分類為速效型胰島素、短效型胰島素、中效型胰島素、長效型胰島素，或是短效與中效胰島素、速效與中效胰島素以固定比例混合的混合型胰島素。新的胰島素類似物有速效型胰島素(insulin aspart 與 insulin lispro)與長效型胰島素(insulin glargine 與 insulin detemir)；它與人類胰島素在結構上略有不同，配合相關機轉改變其作用起始或維持時間，使病患可以配合需要施打，以進行積極胰島素治療。

### 一、速效型胰島素類似物

一個理想的速效型胰島素必須有下列特點：1 小時內開始作用、維持時間不超過 4 小時、必須在所有病患都有相似之效能。<sup>1</sup>無論 insulin aspart 或 insulin lispro 皆符合此特質，兩者皆為單體胰島素，兩者都在 B 鏈的第 28 個胺基酸利用技術修改結構，減少皮下注射後的六聚體形成，且不經過雙聚體而直接形成小分子單體，再保持單體形式存在，快速進入血液循環發生作用。

Insulin aspart (NovoRapid<sup>®</sup>)由 *Saccharomyces cerevisiae* 菌種中經 DNA 重組的工程，將 B 鏈第 28 個胺基酸 proline 換為 aspartic acid。Insulin lispro (Humalog<sup>®</sup>)則是將 B 鏈第 28 個胺基酸 proline 與第 29 個胺基酸 lysine 對調，由大腸桿菌菌種經 DNA 重組的工程製成。此外亦有以 insulin aspart 利用類似 NPH insulin 添加魚精蛋白(protamine)方式製成速效與中效胰島素，以固定比例混合的混合型胰島素，商品名為 NovoMix<sup>®</sup> 30 Penfill。由於速效型胰島素類似物具有分子不凝聚、藥效快速的特性，在作用起始或維持時間上類似正常人體進食後的胰島素生理分泌，這兩種速效型胰島素類似物，注射後可立即用餐不需等待。

相較於 Regular insulin，NovoRapid<sup>®</sup>及 Humalog<sup>®</sup>作用速度快，所以可視當次需要調整適當之施打量，也方便病患掌控用藥時間，尤其是需要外出用餐時，可以不必事前計算用餐量與時間，如有需要或忘記餐前使用，還可以在餐後 15 分鐘內補打。然而在藥物持續作用時間、最大血中濃度等藥物動力學因素上，存有個體間差異性(interindividual variability)。

NovoMix<sup>®</sup> 30 Penfill 是一種雙相型胰島素，含有 30%可溶相 insulin aspart，70%結晶相由 insulin aspart protamine 組成。可溶相 insulin aspart 保持速效胰島素的作用，在注射後 10-20 分鐘發揮效用，提供作為餐前胰島素的功能。當速效性胰島素加入 protamine 則得以延長作用時間。Protamine 為雄魚生殖腺所含的鹼性蛋白質，當 pH 中性的胰島素加入 protamine 之後溶解度會降低，形成胰島素與 protamine 複合沉澱物，注射至皮下組織後，蛋白酶將 protamine 分解，這時胰島素緩慢釋出。所以結晶相的 insulin aspart protamine 的作用時間可達 24 小時，符合基礎胰島素之需求。

本院目前備有 insulin aspart (諾和瑞 NovoRapid<sup>®</sup> Penfill<sup>®</sup> 100 unit/mL, 3 mL/cartridge; 諾和密斯 NovoMix<sup>®</sup>30 Penfill<sup>®</sup> 100 unit/mL, 3 mL/cartridge)，並將進用 insulin lispro (優必樂－混合型 Humalog<sup>®</sup> Mix 25 100 unit/mL, 3 mL/cartridge)。

## 二、長效型胰島素類似物

早期使用 NPH 作為基礎胰島素(basal insulin)作用較不穩定，可能發生低血糖甚或高血糖現象，效果難以預測，缺乏作為基礎胰島素所需的平穩可預測的特質，新的長效型胰島素類似物則符合平穩長效的特性，更能符合人體需要。<sup>2</sup>目前在台灣的長效型胰島素，有 insulin glargine (Lantus<sup>®</sup>)與 insulin detemir (Levemir<sup>®</sup>)兩種取得藥品許可證。

Insulin glargine 是藉由 DNA 基因重組技術，由 *Escherichia coli* 製造的胰島素類似物。結構上將 A 鏈第 21 個胺基酸 asparagine 換成 glycine，B 鏈的第 30 個胺基酸 threonine 加上兩個 arginine，結構式為 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin。Lantus<sup>®</sup> 製劑每 mL 含有 insulin glargine 100 IU, zinc 30 mcg, m-cresol 2.7 mg, glycerol 85% 20 mg，<sup>5</sup> 溶液加入 HCl 及 NaOH 調整至 pH=4，利用胰島素在等電點 (isoelectric point) 會造成沉澱結晶的特性，注射至皮下組織(pH=7.4)後，酸性溶液被中和使溶解度減少，而出現結晶微粒沉澱物(depot)，此結晶微粒沉澱物會緩慢溶解並釋出胰島素二聚物(dimers)或單體(monomers)，藉此達到延長作用的效果。本藥在皮下注射約 4 小時後開始作用，作用最高峰為 4-12 小時，有效作用時間為 18-30 小時，而整體作用時間視注射劑量而定。Lantus<sup>®</sup> 利用形成微粒沈澱產生長效作用的方法，比較會出現個體差異，較難預測其真正作用時間。

Insulin detemir 則是在 *Saccharomyces cerevisiae* 菌種中經重組 DNA 技術製成，<sup>6</sup> 結構式為 LysB29(N-tetradecanoyl)des(B30)human insulin，是將人體胰島素 B30 位置的胺基酸去掉，再於 B29 的位置上加上一個 14 個碳的 myristic acid 脂肪酸側鏈，藉由此脂肪酸側鏈加強 insulin detemir 分子在注射部位的自主結合能力(self-association)，同時利用脂肪酸側鏈與 albumin 結合(結合率達 98-99%)，利用以上兩種機轉延長作用時間，Levemir<sup>®</sup> 溶液是中性的，注射時不易造成注射部位疼痛之副作用，且個體差異較小，作用時間視注射劑量而有不同。由於長效的原因為 Levemir<sup>®</sup> 和 albumin 結合有關，所以會影響 albumin 的因素，學理上皆可能會影響藥效。但是目前體外與體內蛋白質結合試驗顯示，Levemir<sup>®</sup> 與其他蛋白結合藥物臨床上無相關的交互作用，洗腎病患在洗腎後也無須再行增補劑量。

整體而言，長效型胰島素製劑雖各有不同的作用機轉，皆能產生穩定的胰島素曲線，模擬體內正常分泌，較 NPH insulin 更能維持長久平穩的作用，所以皆可作為基礎胰島素使用。當病患需要轉換兩者使用，以原劑量直接轉換即可，但使用上皆不可與其他胰島素混合，<sup>3</sup> 皆可平穩的維持作用 24 小時以上，且血中濃度幾乎沒有尖峰。不過 Lantus<sup>®</sup> 的作用時間比 Levemir<sup>®</sup> 更長，前者效用可維持 10.8-24 小時，而後者效用約在 16-20 小時，<sup>4</sup> 有些使用 Levemir<sup>®</sup> 的病人或許需要一天兩次投與，但 Levemir<sup>®</sup> 強調無使用其他胰島素出現之體重增加的副作用。已經開始使用中之 Lantus<sup>®</sup> SoloStar<sup>®</sup> 注射筆、Lantus<sup>®</sup> OptiSet<sup>®</sup> 注射筆或 Levemir<sup>®</sup> FlexPen<sup>®</sup> 皆可置於室溫無須冷藏，Levemir<sup>®</sup> FlexPen<sup>®</sup> 開始使用後無須冷藏置於室溫，保存甚至可長達 6 週，可降低病人使用不便。

本院目前備有 insulin glargine(蘭德仕 Lantus<sup>®</sup> 100 IU/mL; 10 mL/vial)、insulin detemir (瑞和密爾 Levemir<sup>®</sup> 100 unit/mL; 3 mL/pen，其為注射劑配合諾易筆 FlexPen<sup>®</sup> 使用)。

## 參、結論

胰島素類似物與人類胰島素仍有其不同，需要更多臨床與長期使用之數據以提供安全性等資料。然而不論何種胰島素製劑，其起始作用、最大作用和作用持續時間都只是參考值，仍需依照個別患者飲食、運動量與疾病發展調整胰島素劑量，使病人獲得最佳的血糖控制。

## 肆、參考資料

1. Brunton S, Carmichael B, Funnell M, et al. Type 2 diabetes: the role of insulin. *Journal of Family Practice*. 2005; 54(5): 445-52.
2. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(4): 622-9.
3. Micromedex 2009: Insulin detemir.
4. Francesca Porcellati, Paolo Rossetti, Natalia Ricci Busciantella, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care*. 2007; 30:2447-52.
5. Lantus<sup>®</sup> 藥品仿單
6. Levemir<sup>®</sup> 藥品仿單