

临床研究

· 综述 ·

胰岛素无针注射的研究进展

武全莹 郭立新

北京医院国家老年医学中心内分泌科 100730

通信作者:武全莹, Email: wuquanying7659@126.com

【摘要】 注射外源性胰岛素是控制糖尿病患者高血糖及其并发症的重要措施之一,传统注射器和胰岛素笔在改善血糖控制的同时也带来一些注射相关的问题。无针注射器以其能减少注射局部并发症、减少胰岛素用量、更好的血糖控制等优势成为胰岛素给药方式的新选择。

【关键词】 糖尿病;胰岛素;无针注射

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.008

Research progress on needle-free injection of insulin Wu Quanying, Guo Lixin. Department of Endocrinology, Beijing Hospital National Center of Gerontology, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wu Quanying, Email: wuquanying7659@126.com

【Abstract】 Injection of exogenous insulin is an important therapy for diabetics in controlling hyperglycemia and its complications. But an increasing health issue due to the traditional needle syringes and insulin pens isn't supposed to be ignored. Needle-free injection has become a new choice of insulin delivery, with the advantages of reducing local complications, reducing the dosage of insulin and better glycemic control.

【Key words】 Diabetes mellitus; Insulin; Needle-free injection

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.008

2010 年中国疾病预防控制中心 (CDC) 和中华医学会内分泌学分会调查发现,中国 18 岁及以上成年人糖尿病患病率为 9.7%^[1]。据统计,我国糖尿病患者有 61.53% 使用胰岛素治疗^[2]。不规范的注射行为,如注射部位轮换不规范、注射笔用针头的重复使用、注射时手法错误等可导致注射局部出血、疼痛、脂肪组织增生等一系列并发症。一项横断面研究指出,58.68% 使用胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者有出血和组织损伤,35.26% 出现胰岛素吸收延迟或皮下脂肪组织增生^[3]。此外,由于恐惧注射疼痛等其他原因,部分患者拒绝使用胰岛素治疗。无针注射胰岛素能减少局部并发症的发生,还能消除传统注射引起的疼痛或恐惧感,而且药液进入皮下后呈雾状扩散,吸收速度加快,更有利于糖尿病的管理。本文对胰岛素无针注射的研究进展进行论述,旨在增进医护人员及相关人士更加全面认识无针注射技术在胰岛素治疗中的应用,推进其在胰岛素注射中的应用,更好地服务于患者。

1 无针注射器 (needle-free injector) 的概念和发展

1.1 无针注射器的概念及类型 无针注射器又称为射流注射器 (jet-injector), 与传统注射器的最主要区别在于它不需要针头,而是使用一个可以产生高压的动力源,使药物以极高的速度 (150 ~ 200 m/s) 从一个细喷嘴形成高压射流,高速穿过皮肤,弥散进入皮内、皮下或肌肉,也能通过控制条件,实现角膜、黏膜或创口等特殊部位的给药。

无针注射器按照动力源可以分为弹簧动力、激光动力、洛伦兹力动力、高压气体动力、冲击波动力等^[4]。按照药物存在形态可分为液体无针注射器和粉末无针注射器,目前液体无针注射器在胰岛素给药中使用最广泛。按照外形分为笔式和枪式,前者具有很好的便携性,后者出现在大规模的疫苗接种中;还可分为重复使用型和一次性使用型,前者一次取药能重复注射,也曾流行于大型预防;后者一次取药只能注射一次,但能更好地避免交叉感染。

1.2 无针注射器在国外的发展 无针注射器的概

念最早可以追溯到 1866 年,由法国科学家 Galante 和 Be'clad 提出。1933 年机械工程师 Arnold Sutermeister 与 Robert Hingson 医生共同研制了最早的无针注射器^[5]。1936 年,美国 Marshal Lockhart 拥有了第一个无针注射器的发明专利^[6]。二战期间,无针注射器曾因每小时能进行约 100 次注射而被用于军队的大规模预防接种,但由于无菌、药剂定量以及递送效率等关键技术上的缺陷未被普及^[7]。直至 1992 年无针注射器经过多次改进,在美国获批上市。据统计,目前国内、外相关专利已经超过 300 件^[8]。在已研制出的无针注射器中,以英国 Weston Medical 公司的 Intraject 和美国 Equidyne 公司的 Injex 最具有代表性^[9]。

1.3 无针注射器在国内的发展 我国对无针注射器的研究从 20 世纪 80 年代开始,最初只是对国外相关产品的引进和仿制。2012 年我国普华筑金公司生产的瑞速胰岛素无针注射器首先通过国家食品药品监督管理局的注册审批,获得上市资格。随后,快舒尔等无针注射器也逐渐走进人们的视线。目前,中国已成为国际上为数不多的可以生产无针注射器的国家,国内无针注射器的研究虽然起步相对较晚,相关专利只有 30 多件,但发展相当迅速,已步入国际先进行列。

2 无针注射胰岛素的应用前景与制约

2.1 优势 与传统注射相比,无针注射在某些方面有明显的优势。在减少局部并发症方面,由于无针注射器喷出的射流极细,在皮肤表面留下的创伤小孔的直径大约是胰岛素笔和传统注射器的 $1/4 \sim 1/3$,因此对神经末梢的刺激性很小,疼痛感明显减轻;也不会引起明显的组织损伤和导致皮下脂肪形成硬结^[10-11]。在药物吸收方面,无针注射使胰岛素在皮下呈弥散扩散,药物与周围组织接触面积增加,吸收更加迅速,超重的 1 型和 2 型糖尿病患者的脂肪组织血流降低会延迟传统注射时胰岛素的吸收^[12]。但无针注射的药理学结果却并不会受高体重指数的影响^[11]。无针注射还可以使胰岛素的相对生物利用度更高,给药量更少^[13]。此外,传统注射时,身体对注射药物多有抗体反应,而无针注射能减少胰岛素抗体产生^[14]。在感染防控方面,无针注射器的喷管只接触了表皮的角质层,由此降低了交叉感染的风险;无针注射器不存在针头的处理程序,节省了人力和物力。

2.2 局限性 无针注射存在一定的局限性。在安

全性方面,面对不同的注射对象和注射剂量,注射深度具有一定的不可控性,尤其是早期产品,如果操作不当,并不能完全避免引起疼痛和消除交叉感染的风险^[15]。不当操作还会导致“潮湿注射”,使得药液并未完全进入体内,消减降糖效果^[4]。在使用方面,单次注射给药量较小,液体仅为 $0.01 \sim 0.5 \text{ ml}$ ^[16],固体小于 0.6 mg ^[17],故注射剂量大时需重复取药,增加了操作的繁复性。在产品方面,无针注射器操作时会产生一定分贝的噪音,而配合消声器后器械体积增大,便携性下降^[17],但新产品已明显改进;部分产品刻度视窗较小,老年患者读数时较为吃力^[18]。在花费方面,现阶段无针注射器的价格较为昂贵,为胰岛素笔的数倍到数十倍左右。

3 不同类型液体胰岛素无针注射的临床研究进展

3.1 速效胰岛素的药效学及药代动力学研究 胰岛素吸收较慢降低了起效速度是造成糖尿病患者血糖控制欠佳的重要原因^[19]。速效胰岛素的药理作用,即使已经比常规胰岛素快得多,仍相对慢于体内胰岛素的释放,所以使用速效胰岛素治疗的糖尿病患者仍然面临着餐后即时高血糖和延时低血糖的风险。目前已有诸多临床研究表明,使用无针注射器注射速效胰岛素,其吸收更快,更类似生理性胰岛素的分泌模式^[20]。Engwerda 等^[21]的一项交叉试验纳入了 12 例 1 型和 12 例 2 型糖尿病患者,研究表明,无针注射后血浆胰岛素浓度上升更快,达到浓度峰值的时间由传统注射器的 $(91.9 \pm 10.2) \text{ min}$ 提前到了 $(51.3 \pm 6.4) \text{ min}$ ($P < 0.01$),并且血浆胰岛素的半衰期也更短。此外,使用无针注射器能在第 1 小时内更快降低血糖。Guo 等^[22]采取交叉设计对 2 型糖尿病患者进行研究,结果表明,无针注射门冬胰岛素能在 0.5 h 内更明显地降低餐后血糖和减少血糖波动,且无针注射能使血浆胰岛素浓度在 0.5 h 内上升,而在 1.0 ~ 3.0 h 平稳下降。另外, Hu 等^[23]以 18 名健康受试者为对象进行赖脯胰岛素的正葡萄糖钳夹试验,结果显示,两种注射方法具有生物等效性,且无针注射器可以有效提高赖脯胰岛素的达峰速度和降糖效果,同时缩短 50% 葡萄糖清除时间。由此可见,无针注射速效胰岛素的降糖反应更加接近内源性胰岛素的生理模式,它可以更快地减轻餐后高血糖负担,避免发生代谢性并发症(如糖尿病酮症酸中毒和高渗性非酮症糖尿病昏迷),并且缩短胰岛素降糖作用持续时间,降低了延时低血糖发生的风险。

3.2 短效胰岛素的药效学及药代动力学研究 在各种胰岛素中,短效胰岛素以其使用灵活、作用较快、用途多样等优势,成为使用最为广泛的胰岛素,无针注射器也对其优势的发挥起到了促进作用。Guo 等^[22] 研究显示,相较于胰岛素笔,无针注射短效胰岛素能在 0.5 ~ 1.0 h 更明显地升高血浆胰岛素浓度,并且在 0.5 ~ 2.0 h 更明显地降低血糖水平,在减少餐后血糖波动方面,其效果也更为理想。据报道,高体重指数会在很大程度上延迟短效胰岛素的吸收和作用^[24-25]。而在 Guo 等^[22] 研究中,不同体重指数的患者在无针注射治疗时显示了相同的胰岛素达峰时间,这也同样表明无针注射装置更能提高体重较大患者的治疗效果。

速效胰岛素类似物的临床优势在于它相比短效胰岛素起效时间更早、作用时间更短,还缩短了胰岛素注射和进食间的 20 ~ 30 min 间隔,使患者的使用更加方便。在高收入国家,速效胰岛素类似物已经很大程度上代替了短效胰岛素成为餐时胰岛素的选择^[26]。但在很多中低等收入的国家,短效胰岛素是唯一可获取的餐时胰岛素^[27]。Engwerda 等^[28] 在 20 名健康志愿者中对比了无针注射短效胰岛素和胰岛素笔注射速效胰岛素的药代学和药效学,结果发现两者的总降糖效果和半衰期相近,而且前者比后者起效时间更早,在第 1 小时内的降糖效果也更为显著。由此可见,无针注射短效胰岛素能够成为传统注射速效胰岛素的一种替代选择。

3.3 长效胰岛素的药效学及药代动力学研究 餐前血糖水平对糖尿病患者血糖的总体控制情况至关重要,而空腹血糖的调节主要依靠长效胰岛素的使用^[29]。时永强^[30] 将纳入的 50 例 2 型糖尿病患者随机分为 2 组,A 组使用胰岛素笔注射甘精胰岛素,起始剂量为入院时剂量,随后根据监测血糖调整剂量,B 组采取无针注射方式,起始剂量为入院时剂量的 70%,因为预试验时发现无针注射甘精胰岛素时低于原剂量的 30% 可以降低低血糖发生风险。连续监测 3 d 的 8 段血糖后得出结果:B 组空腹血糖低于 A 组;B 组胰岛素用量仍低于 A 组。此外,两组的血糖波动基本相同,说明“长效”甘精胰岛素被无针注射器喷射入皮下后,仍然可以缓慢稳定地发挥作用,保持了原有的代谢特征。尽管试验结果表明无针注射长效胰岛素能更好地控制空腹血糖,但由于试验周期短,研究例数少,论证意义欠佳,有待扩大样本量进一步研究。

4 固态胰岛素无针注射的研究现状

粉末胰岛素无针注射是一种尚在研究中的新型给药方式。Li 等^[31] 自主设计了一种便携式粉末无针注射给药装置,并采用四氧嘧啶诱导家兔糖尿病模型,评价粉末胰岛素的无针注射给药降糖效果和皮肤刺激性。结果发现,磷酸盐载体的粉末胰岛素无针注射相对给药效率为 72.25%,具有显著的降糖作用。说明无针注射技术用于粉末胰岛素给药具有应用前景。王喆桅^[13] 也通过家兔实验证实无针注射的胰岛素粉末具有良好的降糖效果,并且这种效果在家兔的不同注射部位(股部、臀部、背部、腹部)没有差异。

粉末胰岛素的无针注射除了具有液体无针注射的优势,还因固态胰岛素能降低注射体积,创伤相对较小,安全性更高;另外,粉末胰岛素的储存更加稳定,携带也相对方便^[17]。除了粉末无针注射器自身设计和加工上的缺陷,仍有许多问题亟待解决,限制其发展的主要因素是制备相匹配的药末。固态胰岛素的给药效果受密度、粒径、形状、强度、空心程度等物理性质的影响^[17]。不适合进行单独注射,需要无机盐为载体,且实际效率也仅为 70%,尚不能以更小的胰岛素剂量达到与传统注射相同的降糖效果,极大地限制了其临床应用^[32-33]。

5 展望

无针注射作为一种新的胰岛素给药方法,能缓解患者的心理障碍、减少局部并发症的发生、降低胰岛素用量、更好地控制血糖,提高患者应用胰岛素治疗的依从性及其生活质量。尽管《中国糖尿病药物注射技术指南》已经对无针注射器给出推荐,但其普及还有很长的路要走。大量临床研究已经证实,无针注射技术对于餐后血糖管理的理想效果,但这种良好的药理特性能否转化为长期有效的血糖控制成果,仍需长期观察。此外,对于一种相对新的注射技术,还需要建立系统性的给药评价规范,以尽可能减少局部不良反应和低血糖危险的发生。希望无针注射器能逐步被医护人员、患者所接受和选择,以发挥它的优势,并且能在具体实践中不断改进完善,以最大限度使糖尿病患者获益。

参 考 文 献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310 (9): 948-959. DOI: 10.1001/jama.2013.168118.

- [2] Guo XH, Yuan L, Lou QQ, et al. A nationwide survey of diabetes education, self-management and glycemic control in patients with type 2 diabetes in China [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125 (23): 4175-4180.
- [3] Ji J, Lou Q. Insulin pen injection technique survey in patients with type 2 diabetes in mainland China in 2010 [J]. Curr Med Res Opin, 2014, 30 (6): 1087-1093. DOI: 10.1185/03007995.2014.895711.
- [4] Ravi AD, Sadhna D, Nagpaal D, et al. Needle free injection technology: a complete insight [J]. Int J Pharm Investig, 2015, 5 (4): 192-199. DOI: 10.4103/2230-973X.167662.
- [5] Bremseth DL, Pass F. Delivery of insulin by jet injection: recent observations [J]. Diabetes Technol Ther, 2001, 3 (2): 225-232. DOI: 10.1089/152091501300209598.
- [6] 肖毅. 影响无针注射性能若干因素研究 [D]. 湖北: 华中科技大学, 2012.
- [7] Supakar T, Moradiafrapoli M, Christopher GF, et al. Spreading, encapsulation and transition to arrested shapes during drop impact onto hydrophobic powders [J]. J Colloid Interface Sci, 2016, 468: 10-20. DOI: 10.1016/j.jcis.2016.01.028.
- [8] 张来军, 关红. 无针注射器在胰岛素注射中的应用研究进展 [J]. 护理研究, 2017, 31 (6): 647-649. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.06.003.
- [9] 邵文鹏, 王韵晴, 李闻涛. 无针注射器的研究进展 [J]. 中国医疗器械信息, 2015, 5 (30): 33-55.
- [10] Baxter J, Mitragotri S. Needle-free liquid jet injections: mechanisms and applications [J]. Expert Rev Med Devices, 2006, 3 (5): 565-574. DOI: 10.1586/17434440.3.5.565.
- [11] de Wit HM, Engwerda EE, Tack CJ, et al. Insulin administered by needle-free jet injection corrects marked hyperglycaemia faster in overweight or obese patients with diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17 (11): 1093-1099. DOI: 10.1111/dom.12550.
- [12] McQuaid SE, Humphreys SM, Hodson L, et al. Femoral adipose tissue may accumulate the fat that has been recycled as VLDL and nonesterified fatty acids [J]. Diabetes, 2010, 59 (10): 2465-2473. DOI: 10.2337/db10-0678.
- [13] 王喆桅. 国产自动无针粉末(单次)注射器样机研制及其性能评价 [D]. 西安: 西安交通大学, 2011.
- [14] Jovanovic-Peterson L, Sparks S, Palmer JP, et al. Jet-injected insulin is associated with decreased antibody production and postprandial glucose variability when compared with needle-injected insulin in gestational diabetic women [J]. Diabetes Care, 1993, 16 (11): 1479-1484.
- [15] Hoffman PN, Abuknesha RA, Andrews NJ, et al. A model to assess the infection potential of jet injectors used in mass immunization [J]. Vaccine, 2001, 19 (28-29): 4020-4027.
- [16] Römogens AM, Rem-Bronneberg D, Kassies R, et al. Penetration and delivery characteristics of repetitive microjet injection into the skin [J]. J Control Release, 2016, 234: 98-103. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.05.019.
- [17] 王伯伽. 国产无针粉末注射系统关键技术的基础研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所, 2005.
- [18] 吕凌波, 陈玉华, 池莲祥, 等. 无针注射器与诺和笔皮下注射胰岛素对糖尿病患者血糖控制的交叉对照研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23 (3): 194-196. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20170306.
- [19] Mikhail N. Place of technosphere inhaled insulin in treatment of diabetes [J]. World J Diabetes, 2016, 7 (20): 599-604. DOI: 10.4239/wjd.v7.i20.599.
- [20] Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ, et al. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology [J]. Diabetes Care, 2011, 34 (8): 1804-1808. DOI: 10.2337/dc11-0182.
- [21] Engwerda EE, Tack CJ, de Galan BE. Needle-free jet injection of rapid-acting insulin improves early postprandial glucose control in patients with diabetes [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (11): 3436-3441. DOI: 10.2337/dc13-0492.
- [22] Guo L, Xiao X, Sun X, et al. Comparison of jet injector and insulin pen in controlling plasma glucose and insulin concentrations in type 2 diabetic patients [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (1): e5482. DOI: 10.1097/MD.0000000000005482.
- [23] Hu J, Shi H, Zhao C, et al. Lispro administered by the QS-M Needle-Free Jet Injector generates an earlier insulin exposure [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2016, 3 (9): 1203-1207. DOI: 10.1080/17425247.2016.1198772.
- [24] Vora JP, Burch A, Peters JR, et al. Relationship between absorption of radiolabeled soluble insulin, subcutaneous blood flow, and anthropometry [J]. Diabetes Care, 1992, 15 (11): 1484-1493.
- [25] Sindelka G, Heinemann L, Berger M, et al. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects [J]. Diabetologia, 1994, 37 (4): 377-380.
- [26] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38 (1): 140-149. DOI: 10.2337/dc14-2441.
- [27] Gill GV, Yudkin JS, Keen H, et al. The insulin dilemma in resource-limited countries. A way forward [J]. Diabetologia, 2011, 54 (1): 19-24. DOI: 10.1007/s00125-010-1897-3.
- [28] Engwerda EEC, Tack CJ, de Galan BE. A comparison of the pharmacodynamic profiles of jet-injected regular human insulin versus conventionally administered insulin aspart in healthy volunteers [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 121: 86-90. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.09.001.
- [29] Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004, (4): CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub3.
- [30] 时永强. 不同注射方式注射甘精胰岛素血糖控制的临床研究 [D]. 宁夏: 宁夏医科大学, 2017.
- [31] Li CY, Wang ZW, Tu C, et al. Needle-free injection of insulin powder: delivery efficiency and skin irritation assessment [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15 (10): 888-899. DOI: 10.1631/jzus.B1400065.
- [32] 李伟, 周旭, 王伽伯, 等. 胰岛素无针粉末注射给药的降糖效果考察 [J]. 解放军药学报, 2007, 23 (4): 249-252. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2007.04.003.
- [33] 李伟. 胰岛素无针粉末注射剂的初步研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2007.

(收稿日期: 2018-07-11)

(本文编辑: 刘欣)