

· 综述 ·

口服胰岛素治疗糖尿病的研究进展与展望

史平安 吕元军

天津市天津医院内分泌科, 天津 300000

通信作者: 吕元军, Email: LYJ22337@163.com

【摘要】口服胰岛素被认为是一种更安全和更便捷的糖尿病给药途径, 然而受胰岛素自身理化性质和胃肠道屏障的影响, 阻碍了口服胰岛素的临床转化。随着新型材料的应用和技术的进步, 一些新型载药系统被用于口服胰岛素的给药途径并取得重要进展。本文就口服胰岛素的生理意义及优势, 面临的挑战, 给药系统, 研究现状及未来展望进行综述。

【关键词】口服胰岛素; 糖尿病; 研究进展

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230601-06001

Research progress and prospects of oral insulin in the treatment of diabetes Shi Ping'an, Lyu Yuanjun. Department of Endocrinology, Tianjin Hospital, Tianjin 300000, China

Corresponding author: Lyu Yuanjun, Email: LYJ22337@163.com

【Abstract】Oral insulin is considered a safer and more convenient route for diabetes administration. However, the clinical translation of oral insulin has been hindered by the physicochemical properties of insulin itself and the gastrointestinal barrier. With the application of new materials and technological advancements, novel drug delivery systems have been used for oral insulin administration and have made significant progress. The article reviews the physiological significance and advantages, challenges, drug delivery system, research status, and future prospects of oral insulin.

【Keywords】Oral insulin; Diabetes mellitus; Research progress

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230601-06001

糖尿病是一种严重威胁人类健康的慢性疾病, 近年来我国糖尿病的患病率显著增加, 尤其是 2 型糖尿病。皮下胰岛素注射治疗是治疗糖尿病的重要手段, 具有起效快、生物利用度高及剂量控制灵活等优势, 但也具有患者依从性差、注射部位局部反应、体重增加、发作性低血糖、高胰岛素血症等不利因素。此外, 高频次、多部位的皮下注射给患者心理和生理带来很大负担, 降低了患者的生活质量。鉴于此, 一些非注射途径给药方式如口服给药、吸入给药和直肠给药等应运而生。在这些非注射给药方式中, 口服给药无疑是最方便、最易接受且最安全的方式。本文就口服胰岛素的生理意义及优势、面临的挑战、给药系统、研究现状及未来展望进行综述。

1 口服胰岛素的生理意义及优势

肝脏是胰岛素作用的主要靶点, 正常情况下, 胰岛素分泌后主要通过门静脉进入肝脏参与糖代

谢。然而, 皮下或静脉注射胰岛素会破坏胰岛素的生理分布和浓度梯度, 导致肝脏胰岛素化不足和非肝组织过度胰岛素化, 这可引起代谢功能障碍, 如胰岛素抵抗、体脂分布异常及体重增加等^[1]。

口服胰岛素能更好地模拟生理情况下胰岛素体内的分布和浓度梯度, 从而稳定血糖水平。口服胰岛素可以降低体循环的胰岛素水平, 能够减少发作性低血糖和体重增加的发生率。此外, 口服胰岛素对于由自身免疫破坏引起的胰腺 β 细胞具有保护作用。与皮下注射胰岛素相比, 口服胰岛素有以下优点^[2]: (1) 患者依从性好。(2) 无注射部位局部反应。(3) 降低低血糖及血糖波动的风险。(4) 重塑门静脉/外周胰岛素浓度梯度。(5) 减少肝脏糖异生。(6) 减轻体重增加风险。

2 口服胰岛素研发面临的挑战

自发现胰岛素 100 多年来, 人类从未停止对口服胰岛素的探索和尝试。口服给药途径是较为

理想的皮下注射给药的替代治疗途径。然而,胰岛素作为一种肽类药物容易被消化酶降解,使得这种给药方式要想实现并非易事。主要面临以下几方面挑战^[3-4]:(1)胃肠道屏障:胰岛素被胃肠道吸收需要克服多种屏障,如胃肠道中的蛋白酶分解,化学不稳定性及蛋白质穿过生物膜的渗透性差等因素阻碍了口服胰岛素的临床转化。(2)生物利用度低:口服胰岛素的生物利用度低(2%左右),要达到与皮下注射同样的效果,至少需要 50 倍剂量的胰岛素。(3)吸收高度变异性:由于肠道运动的可变性,口服胰岛素吸收具有高度变异性,可受到进食、药物的尺寸、成份和时间的影 响。(4)口服胰岛素的食物效应:进食会影响口服胰岛素的时间-作用曲线,使其很难用于进餐时给药。

3 口服胰岛素给药系统

为了克服口服胰岛素的给药屏障及提高生物利用度,主要通过以下几方面对口服胰岛素的给药系统进行探索^[5]:(1)对胰岛素进行化学结构修饰;(2)设计新型载药系统。(3)渗透增强剂和吸收促进剂。(4)蛋白酶抑制剂。有时将多种方式联合使用。

3.1 化学结构修饰 将胰岛素与配体或聚合物偶联等化学结构修饰,可改善其理化性质及跨膜转运能力。如胰岛素与细胞穿透肽(低分子鱼精蛋白)相结合后,其通过肠黏液层及上皮细胞的通透性显著增加^[6]。将胰岛素与转铁蛋白结合偶联形成胰岛素-转铁蛋白复合物,能提高胰岛素的转运能力,比单纯胰岛素高 5~15 倍^[7]。

3.2 设计新型载药系统 随着新型材料的不断涌现和技术的进步,越来越多的新型材料用于口服胰岛素载药系统,这些系统通过将药物溶解、分散、包埋、吸附或偶联到载体上等方式制备而成,如聚合物纳米载体(纳米粒、纳米囊及纳米球),微粒载体(微粒、微囊及微球),脂质体,水凝胶,聚合物胶束等^[8]。

3.2.1 天然聚合物纳米载体 纳米颗粒可保护胰岛素不被降解并通过细胞旁或跨细胞途径促进胰岛素摄取,已被广泛用于口服胰岛素输送。天然聚合物纳米是最常用的纳米载体,如壳聚糖、葡聚糖和海藻酸盐等,具有亲水、无毒、生物兼容性和生物可降解等特点。如海藻酸盐/壳聚糖纳米颗粒与阳

离子 β -环糊精聚合物形成复合物,将能够保护胰岛素模拟胃液不被降解。

3.2.2 合成聚合物纳米载体 由于具有良好的生物相容性和生物可降解性,合成聚合物纳米也被用于口服胰岛素给药系统,如聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)、聚乳酸(PLA)等。如 PLGA 纳米载体能增加胰岛素的黏附性能和黏膜渗透性,并能增加胰岛素上皮吸收,同时可以保护胰岛素免受胃酸和消化酶的降解^[9]。

3.2.3 微粒载体 微粒载体具有保护易降解的多肽,增强其稳定性,为多肽释放和胃肠道吸收增加表面积比等优势,已用于口服多肽药物的给药途径。如采用溶胶-凝胶法制备负载胰岛素含锌二氧化硅微粒能保持胰岛素的完整性和稳定性,可用于口服胰岛素传递的有效候选者^[10]。结肠靶向生物粘附微粒具有停留时间长、蛋白水解酶活性降低以及对渗透促进剂更敏感等特点,抗性淀粉是口服结肠递送最成功的细菌可降解多糖,研究表明,抗性淀粉膜包衣微粒可以将胰岛素输送到大肠,以可控的方式释放药物,血糖稳定下降且在 14~22 h 内保持低血糖水平^[11]。此外,水凝胶微粒可以特定位点和可控的方式递送肽类药物,如基于羧甲基 β 环糊精-羧甲基壳聚糖水凝胶微粒制备口服胰岛素传递系统,结果表明 90% 的胰岛素保留在胃内的水凝胶内且具有长效、稳定的降血糖作用^[12]。

3.2.4 脂质体 脂质体是一种将药物包封于类脂质双分子层内从而形成的微型囊泡体。其不仅能促进口服胰岛素的吸收,而且能避免口服胰岛素受胃肠道的影响。为了避免脂质体被胃酸和胃肠道的酶破坏,通常需要对脂质体进行修饰,如聚乙二醇化,加入胆盐及生物素等修饰技术。Yazdi 等^[13]以叶酸靶向的聚乙二醇化脂质体制备口服胰岛素,发现其在胃肠道及血液和肝脏中停留时间更长,具有较好的稳定性,在降低血糖和提高胰岛素水平方面具有良好的效果。

3.2.5 聚合物胶束 聚合物胶束已用于多肽和大分子蛋白以及难溶性药物的输送。Han 等^[14]制备两性甜菜碱聚合物胶束剂型(DSPE-PCB)能够使药物通过黏液渗透,并通过转运蛋白的上皮有效吸收,而不需打开紧密连接,同时可将 DSPE-PCB 及胰岛素干粉包裹在肠溶胶囊内而用于制备口服胰

胰岛素的原型样本。该剂型安全具有较高的生物相容性及较高的生物利用度(高达 40%),使胰岛素微调释放成为可能,有望解决蛋白质/多肽药物的输送途径。

3.3 吸收促进剂/渗透增强剂 吸收促进剂/渗透增强剂已被应用于改善治疗药物跨膜转运能力,从而提高药物的生物利用度,其主要机理是增加细胞膜的通透性或细胞旁途径转运。常用的渗透增强剂有胆酸盐、表面活性物质(如十二烷基硫酸钠)、脂肪酸类、封闭带毒素(ZOT)等。如使用含有十二烷基硫酸钠(SDS)渗透增强剂的明胶胶囊包埋胰岛素制备气泡载体,SDS 可促进胰岛素的生物利用度,从 6.7% 提升至 20.8%,同时还能作为稳定气泡载体的表面活性、保护蛋白质药物的蛋白酶抑制剂^[15]。但同时也应注意,超过一定剂量会引起细胞毒性和粘膜损伤。

3.4 蛋白酶抑制剂 为了克服蛋白水解酶的障碍,常常将酶抑制剂与上述几种方式联合使用,以提高多肽或蛋白质药物在胃和小肠中的稳定性,从而提高生物利用度。常用的酶抑制剂有甘氨酸胆酸钠盐、大豆胰蛋白酶抑制剂和甲磺酸卡莫司坦等。将 3 种酶(甘氨酸胆酸钠盐、甲磺酸卡莫司坦和杆菌酶)联合使用可促进口服胰岛素肠道吸收,具有良好的降糖作用。然而,胰岛素与长时间、高浓度蛋白酶抑制剂联合使用可使胃肠酶缺乏症,引起蛋白质吸收不良。

4 口服胰岛素制剂临床研究现状

4.1 临床前期阶段 多年来,由于胃肠道屏障及低生物利用度等因素影响,口服胰岛素制剂研发进展缓慢,大多数还处于动物试验阶段,仅有少数进入临床试验阶段,尚未实现真正意义上的临床转化^[16]。一些新型技术如 Ranipill 肠刺激胶囊、SOMA 胶囊及 LUMI 微针等,通过改进使用带有微针或胶囊的装置将口服胰岛素输送至肠上皮的临床前期阶段已获得成功,能提高口服胰岛素的生物利用度,具有较好的应用前景^[17-18]。如 SOMA 胶囊是一种可吞食的胰岛素药物输送装置,动物试验表明 SOMA 胶囊安全且能释放足量的胰岛素,能有效的降低血糖且降糖效果与皮下注射胰岛素降低血糖水平相当^[19]。SOMA 胶囊最新版本是口服液体自动注射器(L-SOMA),动物试验表明,L-SOMA 装

置能够达到体内给药效果,安全且与皮下注射胰岛素生物利用度相似^[20]。此外,LUMI 管腔展开式微针注射装置是 SOMA 胶囊的升级装置,相比 SOMA 胶囊,该装置能减轻胃壁注射带来的疼痛感且肠道表面积大吸收好,实际吸收率比皮下注射提升了 10%,然而该装置达到肠道时间受胃排空时间影响,因此需要考虑到进食和胰岛素起效时间的关系^[21]。

4.2 临床试验阶段 到目前为止,大多数进入临床试验阶段的口服胰岛素处于 I 期或 II 期,多数由于口服生物利用度低,无法支持商业化而被迫放弃,如诺和诺德公司研发的口服胰岛素 I338^[22]。而进入 III 期临床试验的较少,最有希望的是口服胰岛素 ORMD-0801 制剂和口服胰岛素 Tregopil^[17]。近期,欧拉姆制药公司(Oramed)公布了 III 期多中心临床试验结果,该试验比较 ORMD-0801 与安慰剂在改善血糖控制方面的疗效,通过 26 周时糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)从基线的平均变化来评估,但试验没有达到其主要终点,也未达到其次要终点,Oramed 预计很可能因此停止针对 T2DM 的口服胰岛素的 III 期临床试验活动。然而,Oramed 却宣布其中国合作伙伴合肥天麦生物公司(HTIT)已成功完成口服胰岛素 III 期临床试验,并在中国提交了上市申请并获得受理,这种国内与国外获得不一样的结果可能与临床试验设计方案不同有关,如果 ORMD-0801 能在国内成功上市,无疑给患者带来新的福音。

另一种是口服胰岛素 Tregopil(以前称 IN-105),其是经聚乙二醇化修饰后的重组胰岛素类似物(与人胰岛素序列 100%一致),对于 T2DM 患者 III 期研究结果已经发布,对于 T1DM 患者研究结果尚未公布。Lebovitz 等^[23]比较口服胰岛素 Tregopil 和门冬胰岛素在联合甘精胰岛素和二甲双胍治疗 T2DM 患者中的疗效和安全性,结果表明其能够快速起效、具有良好安全性,能改进 1 h 餐后血糖和总体餐后血糖的控制,其餐后早期效果与门冬胰岛素相当,但其餐后晚期效果较差。

5 未来展望

口服胰岛素作为一种便捷且安全有效的胰岛素非注射途径,具有诸多优势。然而,受限与胰岛素的口服生物屏障和生物利用度低的影响,阻碍其进一步转化和使用价值,此外,口服胰岛素的稳定性、有效性和安全性仍需进一步验证。未来需要明

确口服胰岛素在胃肠道吸收中的作用机制,从而提高口服途径的疗效。相信在不久的将来,通过技术的改进能够突破口服胰岛素给药途径的多个瓶颈,造福广大糖尿病患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Farmer TD, Jenkins EC, O'Brien TP, et al. Comparison of the physiological relevance of systemic vs. portal insulin delivery to evaluate whole body glucose flux during an insulin clamp[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(3): E206-222. DOI: 10.1152/ajpendo.00406.2014.
- [2] Wong CY, Martinez J, Dass CR. Oral delivery of insulin for treatment of diabetes: status quo, challenges and opportunities[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(9): 1093-1108. DOI: 10.1111/jphp.12607.
- [3] Xiao Y, Tang Z, Wang J, et al. Oral insulin delivery platforms: strategies to address the biological barriers[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(45): 19787-19795. DOI: 10.1002/anie.202008879.
- [4] Heise T, Plum-Mörschel L, Zijlstra E. Oral insulin: a history of ambition, failure and data torturing[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(4): 940-942. DOI: 10.1111/dom.14984.
- [5] 姚晟瑜, 樊星砚, 江宽, 等. 胰岛素口服给药的困境与突破[J]. *药学报*, 2020, 55(7): 1549-1561. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0913.
- [6] Sheng J, He H, Han L, et al. Enhancing insulin oral absorption by using mucoadhesive nanoparticles loaded with LMWP-linked insulin conjugates[J]. *J Control Release*, 2016, 233: 181-190. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.05.015.
- [7] Shah D, Shen WC. Transcellular delivery of an insulin-transferrin conjugate in enterocyte-like Caco-2 cells[J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(12): 1306-1311. DOI: 10.1021/js9601400.
- [8] Wang M, Wang C, Ren S, et al. Versatile oral insulin delivery nanosystems: from materials to nanostructures[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6). DOI: 10.3390/ijms23063362.
- [9] Pang H, Huang X, Xu ZP, et al. Progress in oral insulin delivery by PLGA nanoparticles for the management of diabetes[J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(1): 103393. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.103393.
- [10] Vanea E, Moraru C, Vulpoi A, et al. Freeze-dried and spray-dried zinc-containing silica microparticles entrapping insulin[J]. *J Biomater Appl*, 2014, 28(8): 1190-1199. DOI: 10.1177/0885328213501216.
- [11] Situ W, Chen L, Wang X, et al. Resistant starch film-coated microparticles for an oral colon-specific polypeptide delivery system and its release behaviors[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(16): 3599-3609. DOI: 10.1021/jf500472b.
- [12] Yang Y, Liu Y, Chen S, et al. Carboxymethyl β -cyclodextrin grafted carboxymethyl chitosan hydrogel-based microparticles for oral insulin delivery[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 246: 116617. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116617.
- [13] Yazdi JR, Tafaghodi M, Sadri K, et al. Folate targeted PEGylated liposomes for the oral delivery of insulin: in vitro and in vivo studies[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 194: 111203. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111203.
- [14] Han X, Lu Y, Xie J, et al. Zwitterionic micelles efficiently deliver oral insulin without opening tight junctions[J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(7): 605-614. DOI: 10.1038/s41565-020-0693-6.
- [15] Lin PY, Chuang EY, Chiu YH, et al. Safety and efficacy of self-assembling bubble carriers stabilized with sodium dodecyl sulfate for oral delivery of therapeutic proteins[J]. *J Control Release*, 2017, 259: 168-175. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.12.018.
- [16] Kurtzhals P, Nishimura E, Haahr H, et al. Commemorating insulin's centennial: engineering insulin pharmacology towards physiology[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(8): 620-639. DOI: 10.1016/j.tips.2021.05.005.
- [17] Zizzari AT, Platsika D, Gall FM, et al. New perspectives in oral peptide delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(4): 1097-1105. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.01.020.
- [18] Strachan JB, Dyett B, Chan S, et al. A promising new oral delivery mode for insulin using lipid-filled enteric-coated capsules[J]. *Biomater Adv*, 2023, 148: 213368. DOI: 10.1016/j.bioadv.2023.213368.
- [19] Abramson A, Caffarel-Salvador E, Khang M, et al. An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules[J]. *Science*, 2019, 363(6427): 611-615. DOI: 10.1126/science.aau2277.
- [20] Abramson A, Frederiksen MR, Vegge A, et al. Oral delivery of systemic monoclonal antibodies, peptides and small molecules using gastric auto-injectors[J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(1): 103-109. DOI: 10.1038/s41587-021-01024-0.
- [21] Abramson A, Caffarel-Salvador E, Soares V, et al. A luminal unfolding microneedle injector for oral delivery of macromolecules[J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1512-1518. DOI: 10.1038/s41591-019-0598-9.
- [22] Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, et al. Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(3): 179-188. DOI: 10.1016/s2213-8587(18)30372-3.
- [23] Lebovitz HE, Fleming A, Cherrington AD, et al. Efficacy and safety of Tregopil, a novel, ultra-rapid acting oral prandial insulin analog, as part of a basal-bolus regimen in type 2 diabetes: a randomized, active-controlled phase 2/3 study[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23(16): 1855-1863. DOI: 10.1080/14656566.2022.2141569.

(收稿日期: 2023-06-01)