

• 综 述 •

胰岛素及其类似物的研究进展

张春云^{1,2}, 蔡永明², 张 骏^{2,3}, 王海荣², 张宗鹏^{2*}

1 天津中医药大学, 天津 300193;

2 天津药物研究院, 天津 300193;

3 天津医科大学, 天津 300193

摘 要 自胰岛素首次用于治疗糖尿病以来, 随着对糖尿病病理生理和发病机制认识的深入, 胰岛素的应用越来越广泛。综述近年来相关文献中有关胰岛素及其类似物制剂的分类、给药途径、体内吸收代谢、临床应用和不良反应等方面内容, 为进一步研究、开发和合理利用胰岛素及其类似物提供参考。

关键词 胰岛素; 胰岛素类似物; 临床应用; 不良反应; 糖尿病

中图分类号: R977.15 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 06-0436-06

Research progress of insulin and its analogues

Zhang Chun-yun^{1,2}, Cai Yong-ming², Zhang Jun^{2,3}, Wang Hai-rong², Zhang Zong-peng²

1 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2 Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3 Tianjin Medical University, Tianjin 300193, China

Abstract Since the first time insulin used in the treatment of diabetes, and with the development of pathophysiology and pathogenesis in diabetes, insulin has been gaining a widely usage. For the future research, development and rational utilization of insulin, this paper reviews recent literature relating to classification, administrations, absorption, metabolism, clinical applications, adverse reactions of insulin and its analogues.

Key words insulin; insulin analogues; clinical application; adverse effect; diabetes

自 1922 年, Banting 和 Best 首次将胰岛素用于糖尿病治疗, 取得了令人满意的效果, 从此开创了人类糖尿病治疗的新纪元。早期的胰岛素是从猪、牛或羊的胰腺中提取的粗产品, 直到 1936 年才由 Scott 利用重结晶法在锌离子的存在下得到了纯化的胰岛素晶体, 而胰岛素纯化方法的真正历史性突破是 1960 年色谱技术出现以后, 使高纯度的单一胰岛素分子制备成为可能。1965 年我国科学家首次完成了牛结晶胰岛素的合成。20 世纪 70 年代末, 丹麦诺和诺德公司首先生产出半合成胰岛素。1982 年美国礼来公司首先用重组 DNA 技术合成了人胰岛素, 标志生物工程胰岛素产品时代的开始。1996 年, 他们通过对胰岛素化学结构进行改造和修饰又开发

出了第 1 个胰岛素类似物。目前有 300 多个胰岛素类似物已在实验室制备出来, 并且有些已进入市场。胰岛素是一种安全有效, 降糖作用强, 积累治疗经验最丰富的药物^[1]。本文主要从胰岛素制剂的分类、给药途径、体内吸收代谢、临床应用和不良反应等方面, 对胰岛素及其类似物的研究进展进行了综述, 为其进一步研究使用提供参考。

1 正常分泌的胰岛素

胰岛素是胰腺 β 细胞合成分泌的体内唯一具有降血糖作用的激素。胰岛素为一种可溶性的酸性蛋白, 相对分子质量约为 6 000, 由 A 链和 B 链组成, A 链含有 21 个氨基酸残基, B 链含有 30 个氨基酸残基。在功能方面, 胰岛素不仅能调节机体对葡萄

收稿日期: 2010-08-02

基金项目: 国家科技支撑计划项目 (2007BAI41B04), “重大新药创制” 科技重大专项 (2008ZX09305-005), 天津创新药物安全评价技术平台建设

作者简介: 张春云 (1985—), 女, 天津中医药大学, 硕士研究生, E-mail: weiizhy@126.com

* 通讯作者 张宗鹏, 研究员。Tel: (022) 23006865, E-mail: zhangzp@tjipr.com

糖的摄取、氧化和利用,而且影响到脂肪和氨基酸的摄取利用及贮存,对机体各种营养物质代谢,维持身体正常物质代谢发挥着重要的作用。一般来讲,正常成年人每日胰岛素分泌量为40~50单位,基础胰岛素24 h分泌量约为24单位,餐后胰岛素分泌6~8单位。

2 胰岛素制剂的种类及其特点

世界卫生组织预测,至2025年糖尿病患者人数将增至目前2倍,约达3亿人。目前我国胰岛素市场规模约4亿元,年均增长率为24.4%。近年来,胰岛素制剂的研发越来越受国内外医药界的关注。胰岛素分类方法有多种,从生产工艺上可分为非基因工程胰岛素和基因工程胰岛素;从作用时间的长短和起效的快慢可分为速效(或超短效)、短效、中效和长效胰岛素;从来源上可分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物。在临床实践中常结合后两者进行分类,药动学特点见表1。

2.1 按来源分类

2.1.1 动物胰岛素

动物来源胰岛素多由猪或牛胰腺中提取,常混有胰高糖素、胰多肽、胰岛素聚合体、胰岛素原及其中间产物,这些物质是胰岛素制剂致敏性和抗原性的主要来源。动物胰岛素与人胰岛素的分子组成的区别是B链30位氨基酸残基不同,在人为苏氨酸,而在猪为丙氨酸;人胰岛素A链的8位与10位分别为苏氨酸与异亮氨酸,而在牛分别为丙氨酸和缬氨酸。动物胰岛素在人体内生物活性低,其对人来说,是异种蛋白,具有免疫原性,易使服药者出现过敏反应和注射部位脂肪萎缩。

2.1.2 人胰岛素

20世纪70年代末80年代初,人们利用半生物合成技术以及重组DNA技术合成了人胰岛素。与动物胰岛素相比,人胰岛素的主要优点是免疫原性显著下降,生物活性提高,吸收速率增快,注射部位脂肪萎缩发生率降低。人胰岛素为六聚体,sc给药不能直接吸收入血,必须通过体液的不断稀释、解聚作用,使大分子的胰岛素六聚体解聚为单体或二聚体后才能穿过毛细血管膜上的微小孔隙进入血液循环发挥作用。

2.1.3 人胰岛素类似物

20世纪90年代,人们利用基因工程技术对人胰岛素的氨基酸序列及结构进行局部修饰,合成了人胰岛素类似物。这类药物的药动学特征不同于胰

岛素,但仍具有与胰岛素受体结合的能力;此外,人胰岛素类似物在结构上虽与人胰岛素存在细微差异,但其免疫原性低,起效速度快,夜间低血糖发作率低,注射部位药物吸收较稳定,个体内及个体间的差异较小,可模仿正常胰岛素的生理作用等优势,现已得到广泛应用。

2.2 按药物起效的快慢、作用时间的长短分类

2.2.1 速效胰岛素

sc给药后,起效快,可餐前即刻注射;达峰时间提前,持续时间短,不易出现下一餐前低血糖,这一药代动力学特征更符合人生理胰岛素和血糖变化谱,是用于解决餐后高血糖状态的一类胰岛素。目前应用于临床的主要有3种,即赖脯胰岛素、门冬胰岛素和赖谷胰岛素。

2.2.2 短效胰岛素

生物合成人胰岛素,该类药起效时间较速效胰岛素慢,作用时间稍长,也适合餐后血糖稍高的患者。短效胰岛素必须在进餐前30 min sc给药,才能与人进食后的血糖高峰时间同步,否则易出现餐后高血糖和下一餐前的低血糖。当注射剂量较大时,可在皮下储存,疗效与持续时间难以预计。

2.2.3 中、长效胰岛素

中效胰岛素是低精蛋白生物合成人胰岛素注射液,该类药作用时间较长,无明显峰值,不用以解决餐后血糖高的问题,主要用于补充体内的基础胰岛素。sc给药的时间可以选择在早上或晚睡前,若在晚睡前注射,需要预防夜间低血糖的发生。长效胰岛素主要有精蛋白锌胰岛素、甘精胰岛素和地特胰岛素,该类药与中效胰岛素相比,分解吸收及作用时间延长,可持续释放发挥长效作用,其降糖作用可持续24 h,并且无明显峰值出现,可以较好地模拟正常基础人胰岛素的分泌。其作用更加平稳,也用于补充基础胰岛素。中效和长效胰岛素含有不同比例的精蛋白、短效胰岛素和锌离子,可用于基础胰岛素,降低空腹血糖和两餐之间的血糖。在中效或长效胰岛素制剂中,胰岛素与精蛋白结合,形成难以吸收的沉淀,注射后在组织蛋白酶的分解作用下,与精蛋白分离,发挥其生物学效应,故作用时间长于短效胰岛素,不同制剂的生物利用度在个体间和个体内变异较大。

2.2.4 预混胰岛素

此类药物是短效或速效胰岛素与中效胰岛素按一定比例制成的预混制剂,使用时需要先混匀再注

表 1 各种胰岛素的药动学特点

Table 1 Pharmacokinetics features of various insulin

胰岛素类型	名称	作用时间/h		
		起效时间	达峰时间	持续时间
速效	赖脯胰岛素	0.15~0.25	0.5~1	2~4
	门冬胰岛素	0.15~0.25	0.75~1	3~5
	赖谷胰岛素	0.15~0.25	0.8~1	5
短效	正规胰岛素 (R)	0.5~1	2~4	5~7
	生物合成人胰岛素 (优泌林) R	0.5	2~4	5~8
	生物合成人胰岛素 (诺和灵) R	0.5	1~3	5~8
中效	低精蛋白锌人胰岛素 (优泌林) N	1~4	4~12	18~24
	低精蛋白锌人胰岛素 (诺和灵) N	1~4	4~12	18~24
长效	精蛋白锌胰岛素 (PZI)	3~4	12~24	25~36
	鱼精蛋白锌胰岛素 (PZI)	4~5	8~10	36
	甘精胰岛素	2~4	无峰	>30
	地特胰岛素	3~6	无峰	>24
预混 (双时相)	低精蛋白锌人胰岛素 30R	0.5	2~8	24
	低精蛋白锌人胰岛素 50R	0.5	2~8	24
	低精蛋白锌人胰岛素 70/30	0.5	2~8	16~24
	精蛋白门冬胰岛素 30	0.25	1~4	14~24
	精蛋白赖脯胰岛素 25	0.25	1~4	14~24

射。其中的速效胰岛素能提供更快、更高的餐时胰岛素分泌峰，与餐后血糖峰的同步性大大改善，有效降低餐后血糖的漂移，速效胰岛素降低餐后血糖后，血药浓度迅速下降，减少下餐前的低血糖。精蛋白结合胰岛素成分则可提供基础胰岛素的补充，有效降低空腹血糖，其餐前注射的方式提高了患者就餐的灵活性和治疗的顺应性。该类物质既能利用短效或速效胰岛素解决餐后高血糖，又有中效胰岛素延长血糖控制时间^[2]。低血糖发生率更低，注射方式更灵活，越来越得到患者的青睐。

3 胰岛素的给药途径

自 1921 年胰岛素问世以来，最常用的给药途径为注射给药，而 sc 给药为其最经典的方式，为提高病人用药的依从性，国内外学者一直致力于胰岛素非注射途径给药的研究，探索理想的给药途径，进一步提高疗效。目前研究的新的胰岛素给药途径主要有吸入给药、口服给药、黏膜给药、腹腔给药、直肠给药、超声给药等^[3]。

3.1 胰岛素注射给药

目前胰岛素注射给药一般采取 3 种方式：sc 给药、静脉输注、胰岛素泵^[4]。

3.1.1 sc 给药

sc 给药一般适用于中效胰岛素，在强化治疗时

也用于短效胰岛素。sc 给药吸收快慢与注射部位和局部血流有关，安静状态下，吸收最快的部位是腹壁，上臂次之，大腿和臀部最慢。胰岛素吸收还与剂量浓度和运动有关，剂量越大、浓度越高，吸收越慢，并且运动也会使吸收率增加。目前胰岛素 sc 给药一般采取 3 种方法：一是常规 1 mL 注射器注射法或胰岛素专用注射器注射法^[5]；其次是诺和笔笔芯注射法；三是诺和灵 R 笔芯特充或诺和锐 30 笔芯特充。

3.1.2 静脉输注

主要适用于急重型糖尿病合并酮症酸中毒，糖尿病非酮症高渗性昏迷患者，其次是严重外伤、感染及外科手术前、中、后不能进食或血糖控制不理想，不能进行手术的糖尿病患者，选用小剂量速效胰岛素静脉输注。胰岛素（短效）iv 给药后即刻发挥作用，持续时间短，半衰期 4~5 min，故临床主张小剂量持续静脉滴注。

3.1.3 胰岛素泵 (CSII)

即持续皮下胰岛素输注装置，自 1978 年问世后^[6]，在临床上得到越来越广泛的应用，但多用于 I 型糖尿病患者，近年来开始在 II 型糖尿病强化治疗中使用。胰岛素泵能模拟生理胰岛素分泌^[7]，可根据血糖变化的规律个体化设定一个持续的基础输

注量和餐前追加量, 夜晚胰岛素泵仅输出微量胰岛素, 减少了夜间低血糖的发生, 后半夜又能自动增加胰岛素输入, 降低凌晨的高血糖, 进餐前追加输入胰岛素, 能模拟进餐后胰岛素的分泌, 用以控制餐后高血糖, 使得血糖控制更加平稳。还可以避免大剂量短效、中效胰岛素注射后在体内的重叠作用, 迅速控制高血糖, 降低葡萄糖毒性作用, 使胰岛素用量明显减^[8]。它能准确、稳定地将胰岛素通过输注管注入注射部位, 为糖尿病患者提供了前所未有的安全、方便、灵活有效的胰岛素治疗方法。胰岛素泵可增加患者对胰岛素治疗的依从性, 适用于所有注射胰岛素的糖尿病患者, 尤其是血糖波动大、生活方式变化快和经常出差的患者。

根据 CSII 放置部位可分体外泵和置入泵, 体外泵携带不便, 置入泵可克服此缺点, 置入泵对日常生活影响较小, 更方便。根据胰岛素泵的自动控制程度可分为闭环式泵和开环式泵。开环式泵不能自动监测血糖浓度, 它的胰岛素注射控制依赖使用者事先设定, 闭环式泵可自动监测血糖浓度, 并根据血糖浓度按人体正常生理需要自动调整胰岛素的注射量。现在市售的胰岛素泵都是开环式泵。根据胰岛素泵的不同给药部位可将其分为连续静脉输注泵和连续皮下注射泵。因血糖易感性、生物相容性、血糖的建模和算法等方面限制, 闭环式胰岛素泵短期内无法应用于临床, 但是闭环式置入泵应是未来的发展方向。

3.2 胰岛素非注射给药

3.2.1 吸入给药

通过专用的器械把胰岛素粉末化或雾化, 随呼吸通过气管到达肺部, 相对于蛋白多肽药物的吸收而言, 肺部具有较多的优点, 如肺泡吸收表面积大 ($30\sim 140\text{ m}^2$), 肺泡毛细血管血液循环快, 肺泡上皮细胞通透性高, 以及生物代谢酶活性远比胃肠道低且无肝脏首过效应等, 胰岛素能迅速被吸收进入血循环, 从而降低血糖。因此, 人们逐渐意识到肺部给药是蛋白质多肽类药物最有可能实现的非注射途径^[9-14]。

赵维纲等^[15]研究表明, 与正规胰岛素 sc 给药制剂相比, 胰岛素粉雾剂使用后, 血药浓度达峰时间较早; 同样, 作用效果的达峰时间也较早。显示该制剂比正规胰岛素 sc 给药起效要快。从血药浓度-时间曲线和葡萄糖处置率 (GIR)-时间曲线来看, 其作用持续时间与参比制剂相近。这与国外研制的

肺吸入型胰岛素制剂药代、药效特点一致。Skyler 等^[16]研究表明, 吸入常规胰岛素与 sc 混合优泌林 70/30 相比具有相似的降低餐后 0~3 h 血糖效果, 甚至可以将餐后 4~5 h 血糖降至基线水平以下。多数临床试验表明, 在 I 型和 II 型糖尿病病人中, 吸入胰岛素和 sc 胰岛素相比具有同样的安全性和有效性, 且病人更易接受^[17-19]。

3.2.2 经口给药

经口给药是所有给药途径中最为方便、最易被患者接受的一种方式, 患者使用依从性好, 且可以避免注射给药的局部副作用。口服胰岛素后肝门静脉内浓度较高, 能更加模拟生理性胰岛素分泌和代谢模式, 有较好的应用前景。但胰岛素为蛋白质类物质, 口服后容易被胃酸及胃肠道内的各种酶降解; 此外, 由于胰岛素本身相对分子质量较大, 很难透过胃肠道上皮细胞, 难以吸收; 加上胰岛素的肝脏首过效应, 制备过程中的稳定性问题等, 使得口服制剂的质量控制较难。为增加胰岛素稳定性, 减少其降解, 脂质体^[20]、复乳、微球技术^[21-22]等被广泛应用于制备口服胰岛素制剂, 并加入渗透促进剂、蛋白酶抑制剂等以提高药物的生物利用度和稳定性, 保护胰岛素在消化道内的活性并促进其吸收。已研发的有美国 Nobex 公司的口服胰岛素 M2, 其结构是在氨基酸链 B29 位点的赖氨酸处增加一小聚乙烯糖化 7-己基团, 经口给药后 10 min 内血药浓度达峰值, 9 min 内消失, 有利于患者餐前用药以控制餐后高血糖^[23]。

3.2.3 腹腔给药系统

腹腔内给药系统是国外研制出的一种装置, 又叫“皮下腹膜入口装置”。将该装置移植于脐部皮下, 内部开口于腹腔, 输液器开关在腹腔壁, 通过该开关向腹腔内注射所需胰岛素^[24]。动物实验和临床试验显示, 腹腔给予胰岛素后, 胰岛素可以很快吸收, 经肝门静脉进入肝脏, 形成肝脏胰岛素浓度高于外周循环的浓度梯度, 与生理环境相同^[25]。因此, 认为通过腹腔给予胰岛素更符合生理环境下胰岛素实际分泌的情况, 可以更好地控制血糖并避免出现并发症。腹腔给予胰岛素比皮下注射胰岛素能更有效地降低高血糖, 特别是降低外周胰岛素水平, 且腹腔胰岛素给药可刺激胰高血糖素分泌, 调节肝糖原的分解, 腹腔胰岛素给予可激活血糖的反馈调节机制, 不易导致低血糖发生^[26-27]。

3.3 胰岛素超声导入

皮肤中的水解酶活性很低,胰岛素经皮给药是较 sc 给药、经口给药等更具吸引力的给药方式,然而皮肤的低渗透性限制了经皮给药的应用。皮肤最外面的角质层^[28-29]对大分子肽类药物的透皮吸收能力差,大分子蛋白质一般难于穿透皮肤,近几年为寻找提高皮肤渗透性的方法进行了广泛的研究。超声导入是目前研究的一种有效的经皮给药方式。

20 世纪 60 年代,超声开始广泛地应用于临床诊断及一定程度的临床治疗,但直到近年来才作为一种经皮给药方式被研究。Mitragotri 等^[30]经动物实验证实,利用低频超声能够促进具有生物活性的大分子渗透,明确了频率是超声导入的一个主要参数,研究发现低频超声(20~100 kHz)对提高皮肤渗透性更有效。Tezel 等^[31]通过测定离体猪皮导电性来测定猪皮的渗透性,发现低频超(20 kHz 左右)比高频超声更能提高猪皮渗透性,同时发现在特定的频率下需要高于一定强度(即阈强度)才能显著提高渗透性。超声导入技术可以显著提高药物经皮吸收,提高药物局部浓度,是经皮给药一种极具潜力的替代方式。

4 胰岛素的临床应用

4.1 治疗的适应症

(1) I 型糖尿病患者需终身胰岛素替代以维持患者生命和生活;(2)口服降糖药的 II 型糖尿病病人,且长期口服降糖药物,血糖仍控制不佳者;(3)糖尿病急性代谢紊乱(如酮症酸中毒、非酮症高渗透性昏迷和乳酸性酸中毒);(4)糖尿病病人合并重症感染和慢性并发症;(5)妊娠糖期糖尿病患者,如血糖不能单用饮食控制达到要求目标值时,需用胰岛素治疗,禁用口服降糖药;(6)糖尿病病人合并任何原因的慢性肝、肾功能不全者,及其它原因(如对口服药物过敏)不能接受口服降糖药治疗者;(7) II 型糖尿病患者合并肺结核、肿瘤等消耗性疾病;(8)营养不良相关糖尿病,各种继发性糖尿病,尤其是垂体性来源的肿瘤,胰腺疾病, β 细胞功能缺陷致病者;(9)新诊断的糖尿病,病人空腹血糖超过 10.0 mmol/L 时;(10)临床上类似糖尿病但血液中出现胰岛细胞抗体或者抗谷氨酸脱羧酶抗体阳性,使用胰岛素治疗。

4.2 胰岛素治疗方案

胰岛素的临床治疗方案通常可包括:(1)餐时速效胰岛素,餐前应用速效胰岛素能够很好的控制

餐后高血糖。与基础胰岛素相比,餐时胰岛素需要更频繁的注射和血糖监测,空腹血糖控制不佳。(2)每日 1 次长效(基础)胰岛素:初使用胰岛素治疗患者,可以在现有口服药物治疗的基础上增加长效基础胰岛素治疗,基础胰岛素需要每日注射 1 次,对于夜间和清晨血糖升高的患者作用好,其缺点就是不能很好控制餐后高血糖。另外,因为基础胰岛素剂量调整的灵活性较低,因此需要患者严格的遵守饮食方案。(3)每日 1 次或 2 次预混胰岛素,预混胰岛素可以每日 1 次主餐前注射,或每日 2 次,第 2 针在早餐前注射,预混胰岛素可控制餐后血糖,同时控制两餐之间的血糖,然而,每日 2 次的注射方案控制午餐后高血糖的能力较差。(4)基础-餐时胰岛素疗法,其包含长效胰岛素和餐时速效胰岛素,能够提供最接近机体生理性的胰岛素分泌模式,与其他治疗方案相比,它能够提供良好的血糖控制,并且饮食的灵活性更高一些,其主要的缺点是注射次数多,并且低血糖的风险高。

5 胰岛素治疗不良反应

多年来的临床应用经验显示,胰岛素是一种安全有效、降血糖作用最强、积累临床经验最丰富的药物。其主要不良反应是低血糖和体重增加,少见有过敏反应^[32-33]和注射部位脂肪萎缩。低血糖反应是最常见的胰岛素不良反应,是糖尿病患者胰岛素治疗过程中难以避免的,其原因很多,如胰岛素的应用剂量过大;混合胰岛素治疗时比例不恰当或预混制剂使用前未充分摇匀;注射胰岛素后未正常进食;高糖毒性纠正后胰岛素未及时减量;运动量增加;同时应用某些能增强胰岛素作用的非治疗糖尿病的药物,如磺胺类、 β -受体阻滞剂、水杨酸制剂等;患者同时合并甲状腺功能减退、肝、肾功能不全等疾患;过度消瘦的患者因皮下脂肪层较薄,sc 给药部位深而变成 im 给药;饮酒等^[34]。多数是轻微或未被察觉的,一般可自行恢复或经过自我处理后缓解,如现意识障碍,应及时送就近医院抢救。胰岛素治疗后多数患者体重增加,一般在 3~5 kg,其原因主要与血糖控制改善和患者的食量增加有关。胰岛素与二甲双胍联合较与胰岛素促泌剂联合体重增加相对较小。胰岛素治疗的糖尿病患者为避免过多体重增加仍应继续控制饮食和适当运动。胰岛素治疗过敏反应少见,可能与胰岛素制剂中的其他成分或其中的鱼精蛋白关,可考虑换用不同种类的胰岛素或不含鱼精蛋白的胰岛素制剂(如短效胰

胰岛素、速效胰岛素、甘精胰岛素和地特胰岛素)等观察,必要时给予抗过敏药物治疗。

胰岛素是目前最为有效的治疗糖尿病药物之一,对有效控制血糖,保护胰岛 β_2 细胞功能,预防、延缓糖尿病并发症的发生,提高患者生活质量,具有极其重要的意义。随着现代生物技术及新的释药技术的发展,胰岛素在给药途径和临床应用等方面将具有广阔的应用前景,为广大患者带来福音。

参考文献

- [1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008 [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (Suppl1): S12-54.
- [2] 王波. 正确认识胰岛素[J]. *糖尿病之友*, 2009, 7: 44.
- [3] Shaikh I M, Jadhav K R, Ganga S, et al. Advanced approaches in insulin delivery [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2005, 6 (5): 387-395.
- [4] 易卫军, 朱旅云, 罗云章, 等. 胰岛素泵的研究和进展 [J]. *医疗卫生装备*, 2004, 25 (7): 29-31.
- [5] Anonymous. Insulin Delivery [J]. *Diabetes Forecast*, 2005, 58 (3): 16-21.
- [6] 李欣欣. 胰岛素泵强化治疗 2 型糖尿病 52 例疗效观察 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2009, 12 (10): 1584-1585.
- [7] 马晓梅, 圈启芳, 江彤. 胰岛素强化治疗对胰腺 B 细胞分泌的影响 [J]. *中国综合临床*, 2006, 22 (5): 414-415.
- [8] 武晋晓, 吕肖峰, 刘福平. 胰岛素泵治疗糖尿病的临床观察 [J]. *中华内分泌杂志*, 2005, 21 (3): 276-277.
- [9] Fusao K, Iwakawa S, Yamamoto N, et al. Intratracheal delivery of peptide and protein agents: absorption from solution and dry powder by rat lung [J]. *J Pharm Sci*, 1994, 83: 863-867.
- [10] Patton J, Platz R. Routes of delivery: Case studies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1992, 8: 179-192.
- [11] Robert A G, Sherwyn L S, Michael H. et al. Pharmacological reproducibility of Inhaled human insulin pre meal dosing in patients with type 2 diabetes mellitus (NIDDM) [J]. *Diabetes*, 1998, 47 (suppl1): A99-A103.
- [12] Jenkle J H, Karlberg B E. Intrapulmonary administration of insulin to healthy volunteers [J]. *J Int Med*, 1996, 240: 93-98.
- [13] Pftzner A, Mann A E, Steiner S S. Technosphere/Insulin a new approach for effective delivery of human insulin via the pulmonary route [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2002, 4: 4589-4594.
- [14] Steiner S, Pftzner A, Wilson B R, et al. Technosphere/Insulin proof of concept study with a new insulin formulation for pulmonary delivery [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2002, 11017-11021.
- [15] 赵维纲, 王姐, 孙琦, 等. 胰岛素粉雾剂人体药代动力学及生物利用度研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23 (5): 422-426.
- [16] Cherrington A D, Neal D W, Edgerton D S, et al. Inhalation of insulin in dogs: assessment of insulin levels and comparison to subcutaneous injection [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (4): 877-881.
- [17] Brain J D. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control inhaled insulin: Safety [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2005, 7 (Suppl 1): 14-18.
- [18] Gonzalez C, Kanevsky D, DeMarco R, et al. Non-invasive routes for insulin administration: Current state and perspectives [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2006, 3 (6): 763-770.
- [19] Cefalu W T. Concept strategies and feasibility of noninvasive insulin delivery [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (1): 239-246.
- [20] Kisel M A, Kulik L N, Tsybovsky I S, et al. Liposomes with phosphatidylethanol as a carrier for oral delivery of insulin: Studies in the rat [J]. *Int J Pharm*, 2001, 216 (122): 105-114.
- [21] Morishita M, Goto T, Nakamura K, et al. Novel oral insulin delivery systems based on complexation polymer hydrogels: single and multiple administration studies in type 1 and type 2 diabetic rats [J]. *J Control Rel*, 2006, 110 (3): 587-594.
- [22] Kumar A, Lahiri S S, Singh H. Development of PEGDMA: MAA based hydrogel microparticles for oral insulin delivery [J]. *Int J Pharm*, 2006, 323 (122): 117-124.
- [23] 周健, 马晓静, 贾伟平. 胰岛素剂型及给药途径的研究进展 [J]. *上海医药*, 2006, 29 (9): 669 - 672.
- [24] 安红莲, 许春华. 胰岛素不同注射途径与护理 [J]. *实用护理杂志*, 2002, 18 (9): 48.
- [25] Waxman K, Soliman M H, Nguyen K H. Absorption of insulin in the peritoneal cavity in a diabetic animal model [J]. *Artif Organs*, 1993, 17 (11): 925-928.
- [26] Wan C K, Giacca A, Matsuhisa M, et al. Increased responses of glucagon and glucose production to hypoglycemia with intraperitoneal versus subcutaneous insulin treatment [J]. *Metabolism*, 2000, 49 (8): 984-989.
- [27] Oskarsson P R, Lins P E, Backman L, et al. Continuous intraperitoneal insulin infusion partly restores the glucagon response to hypoglycemia in type 1 diabetes patients [J]. *Diabetes Metab*, 2000, 26 (2): 118-124.
- [28] Simon G A, Maibach H I. The pig as an experimental animal model of percutaneous permeation in man: qualitative and quantitative observations-an overview [J]. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2000, 13 (5): 229-234.
- [29] Elias P M. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation [J]. *J Invest Dermatol*, 1983, 80 (Suppl): 44-49.
- [30] Mitragotri S, Blankchein D, Langer R A. Mechanistic study of ultrasonically-enhanced transdermal drug delivery [J]. *J Pharm Sci*, 1995, 84 (6): 697-706.
- [31] Tezel A, Sens A, Tuchscherer J, et al. Frequency dependence of sonophoresis [J]. *Pharm Res*, 2001, 18 (12): 1694-1700.
- [32] 付凯. 胰岛素的不良反应及处理 [J]. *黑龙江医学*, 2002, 26 (1): 80.
- [33] 马博青, 薛树正. 浅谈胰岛素的副作用及临床处理 [J]. *现代中西医结合杂志*, 1997, 6 (3): 496-498.
- [34] 傅丽. 胰岛素临床不良反应及治疗 [J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7 (9): 2017.