

吸入胰岛素粉雾剂 Afrezza: 新型抗糖尿病药

何光杰¹, 李宏^{2*}, 李静¹, 韩英³, 马红霞³

1. 天津药业集团有限公司, 天津 300171
2. 天津生物化学制药有限公司 销售部, 天津 300308
3. 天津信诺制药有限公司, 天津 300400

摘要: 人胰岛素 Afrezza 粉雾剂是由 MannKind 公司研发上市的速度吸入型胰岛素, 即 Technosphere 胰岛素 (TI), 是药物和第二代吸入器的组合产品。人胰岛素粉雾剂是一种有效及耐受良好的降糖药物, 用于 1 型糖尿病 (T1DM) 和 2 型糖尿病 (T2DM) 患者餐前给药降糖, 提供了一种解决胰岛素初始治疗时诸如注射恐惧症、担忧体重增加和低血糖风险的替代疗法。吸入 TI 的降糖疗效虽然低于皮下注射, 但是低血糖和体重增加的发生率更低, 其长期疗效和安全性需要进一步深入研究。探讨了吸入 TI 粉雾剂的原理、药理作用、治疗 T1DM 和 T2DM 的临床疗效、安全性和耐受性等内容。

关键词: Afrezza; 吸入胰岛素; 糖尿病; 药理学; 临床试验; 有效性; 安全性

中图分类号: R977.15 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 05- 0899 -10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.040

Insulin human inhalation powder Afrezza: A new antidiabetic drug

HE Guang-jie¹, LI Hong², LI Jing¹, HAN Ying³, MA Hong-xia³

1. Tianjin Pharmaceutical Group Co., Ltd., 300171, China
2. Marketing Department, Tianjin Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300308, China
3. Tianjin Kinovata Pharmaceutical Co., Ltd., 300400, China

Abstract: Afrezza (human insulin) inhalation powder developed by MannKind Corporation is a drug and device combination product consisting of Technosphere insulin (TI) and an oral inhaler device (the Gen2 inhaler). Inhaled TI is an effective and generally well-tolerated agent for the prandial treatment of hyperglycaemia in T1DM and T2DM patients and may provide a solution to insulin initiation barriers such as injection phobia, which concerns of bodyweight gain and hypoglycaemia. Glycaemic efficacy of TI is lower than that of sc insulin, but inhaled insulin has a lower risk of severe hypoglycaemia and weight gain. Long-term outcomes and safety with TI should be further investigated. This review discusses the rationale for pulmonary delivery of insulin, pharmacological, efficacy, safety, and tolerability data relevant to the use of TI in T1DM and T2DM.

Key words: Afrezza; inhaled insulin; diabetes mellitus; pharmacokinetics; clinical trials; efficacy; safety

糖尿病主要分为缺乏胰岛素分泌能力的 1 型糖尿病 (T1DM) 和由于人体无法有效利用胰岛素造成的 2 型糖尿病 (T2DM)^[1]。糖尿病是一种全球性疾病, 特别是 T2DM 呈全球性爆发。2013 年全球糖尿病患者有 3.82 亿, 预计到 2035 年发病人数将上升到 5.92 亿^[2]。2015 年国际糖尿病联盟公布的第 7 版《IDF 糖尿病地图》中, 两组数字均有显著上升。2015 年全球糖尿病患者有 4.15 亿, 预计到 2040 年发病人数将上升到 6.42 亿。换言之, 2015

年全球每 11 人中就有 1 人患有糖尿病。到 2040 年, 将上升至全球每 10 人中就有 1 人是糖尿病患者。糖尿病导致全球 500 万人死亡和 6 730~11 970 亿美元的医疗支出^[3]。联合国秘书长潘基文先生在 2015 年 11 月 14 日世界糖尿病日致辞称, 世界上有近 3.5 亿人患有糖尿病, 患病率正在迅速上升, 中低收入国家糖尿病发病率增长更快^[4]。世界卫生组织 (WHO) 发布的《2014 年全球非传染性疾病现状报告》指出, 2014 年全球 18 岁及以上的成人糖

收稿日期: 2016-07-21

作者简介: 何光杰 (1963—), 男, 硕士, 研究方向为药品研发、生产及管理。E-mail: hegj@tjpc.com.cn

*通信作者 李宏 (1963—), 男, 研究方向为药品学术推广。E-mail: lih1963@163.com

尿病患病率为 9.7%^[5]。2012 年, 糖尿病直接造成全球 150 万例死亡, 80% 以上的糖尿病死亡发生在低收入和中等收入国家^[5]。WHO 还预测, 2030 年糖尿病将成为第七位主要死亡原因^[6]。

在中国, 卫计委 2015 年 6 月 30 日发布的《中国居民营养与慢性病状况报告 (2015 年)》指出, 2012 年全国 18 岁及以上成人糖尿病患病率为 9.7%, 与 2002 年相比, 患病率呈上升趋势^[7]。2010 年国内完成的一项大型流行病学调查显示, 18 岁以上成人糖尿病发病率 11.6%, 约 1.139 亿人; 其中男性 6 050 万人, 女性 5 340 万人。糖尿病前期的发生率高达 50.1%^[8]。另一项调查显示中国 T2DM 患病率从 1979 年的 0.8% 激增到 2012 年的 8%^[9]。

自从胰岛素 90 多年前上市以来, 已有多种治疗 T2DM 的口服降糖药开发并上市, 包括胰岛素促泌剂 (磺脲类)、减少肝糖输出量药物 (双胍类)、碳水化合物消化和吸收抑制剂 (α -葡萄糖苷酶抑制剂)、胰岛素增敏剂 (噻唑烷二酮)、胰高血糖素样肽-1 类似物和二肽基肽-4 抑制剂等。这些药品虽然作用机制不同, 但均能有效降糖^[10-12]。其中, 二甲双胍、磺脲类和噻唑烷二酮是全球使用最广泛的降糖药, 在 T2DM 初始治疗中发挥重要作用, 并为美国糖尿病协会 (ADA) 和欧洲糖尿病研究协会 (EASD) 大力推荐^[13]。但是, 生活方式的改变以及口服降糖药通常不能达到最优降糖效果。而且, 不同口服降糖药组合还可能无法降低糖化血红蛋白 (HbA1C) 达到 <7% 的目标。因此, 治疗性胰岛素依然是管理降糖目标的关键选项^[14]。实际上, 胰岛素依然是治疗 T1DM 患者的主要疗法, 许多 T2DM 患者随着疾病的发展最终也需要胰岛素治疗。值得注意的是, 目前的速效胰岛素皮下给药方法不具有模拟非糖尿病患者餐时胰岛素生理反应的最佳药效学和药动学特性^[15]。虽然存在低血糖和体质量增加等不良反应, 但是胰岛素仍被视为最有效的降糖药。此外, 多数 T2DM 患者对胰岛素注射针头有恐惧心理、担心注射胰岛素部位疼痛等成为严重的心理负担, 影响生活质量, 甚至诱发焦虑^[16-20]。

胰岛素需要注射给药, 许多患者依从性低, 甚至拖延了 T2DM 患者胰岛素起始治疗时间。辉瑞与赛诺菲安万特公司共同开发的经肺吸入给药的胰岛素粉雾剂于 2006 年 1 月 27 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 商品名 Exubera, 是自 1920 年胰岛素发明以来除注射途径外的第一个新

的胰岛素给药方法。Exubera 是重组人胰岛素的干粉吸入剂, 使用专利技术的专用吸入器经口腔吸入给药, 将雾化的胰岛素送达肺部发挥降糖疗效^[21]。尽管 Exubera 是一种以吸入方式给药的全新的胰岛素剂型, 定位为胰岛素注射液的一款患者友好的替代产品, 但是未能在胰岛素市场争得一席之地。由于销售额未达到预计、吸入装置体积庞大、售价高、患者使用困难以及安全性担忧等原因, 生产厂家不得不在上市 22 个月后主动撤市^[22]。

FDA 于 2014 年 6 月 27 日批准 MannKind 公司开发的吸入式人胰岛素产品 Afrezza 上市, 因在私密性、易用性、给药剂量等方面比 Exubera 有较大改进、并通过大规模临床试验证实了有效性和安全性, 该速效吸入粉雾剂于每餐餐前或用餐开始后的 20 min 内给药, 可帮助 T1DM 和 T2DM 成人患者改善血糖控制^[23]。这款口哨大小的新型吸入器对于那些有注射恐惧症等不愿意使用皮下注射胰岛素的患者提供了一种无创替代疗法, 而且手持便携式吸入器使用也很方便^[24]。虽然与 Exubera 相比, Afrezza 体积非常小、易于患者操作、更贴近摄食后人体天然胰岛素分泌过程以及更方便糖尿病患者从口服降糖药转换成胰岛素等优势, 但是, 所有这些产品差异未能获得市场成功。究其原因, 很大程度上是因为患者没有滴定到最佳剂量的经验。此外还有对增加肺癌患病率风险的担忧^[25]。2016 年 1 月 5 日 MannKind 公司宣布终止与赛诺菲 (Sanofi) 公司销售合同, 收回 Afrezza 的销售权, 并改由自营^[26]。本文论述 TI 的制剂技术、药理作用、药动学、治疗 T1DM 和 T2DM 的临床疗效以及安全性等, 为国内研发类似新药及其临床应用、上市推广以及上市后的安全性再评价提供依据。

1 Technosphere 胰岛素制剂技术

人胰岛素 Afrezza 是速效吸入型胰岛素即 Technosphere 胰岛素 (Technosphere insulin, TI) 和第二代吸入器 (the Gen2 inhaler, 也称“梦想船吸入器”) 的组合产品^[24, 27]。研发 Afrezza 的最初阶段, 使用的吸入器是 Med-Tone C 型和 Med-Tone D 型。由于该装置存在拔插储药筒不方便以及吸嘴容易破裂等产品缺陷放弃。目前上市的第二代口吸入器体积小, 仅有大拇指大小, 使用非常方便。

Technosphere 是一种新的药物传递系统, 其主要辅料是一种新的无毒性富马酰基二酮哌嗪 (fumaryl diketopiperazine, FDKP) 专利化合物, 在

微酸的介质中通过氢键结合自组装成粒径 2~5 μm 的高内部孔隙率微球^[28]。在溶液中用于形成微球的过程中引入肽类和蛋白质,于是后者在富马酰基二酮哌嗪内部微囊化^[29]。之后, Technosphere 颗粒经冷冻干燥制成吸入粉雾剂。常规人胰岛素 (regular human insulin, RHI) 与 Technosphere 结合制成 TI。吸入后, TI 在肺部生理环境中溶解进入肺泡的黏膜层,在黏膜层释放出的胰岛素被快速吸收进入全身循环发挥降糖作用^[24, 30]。粒径 2~3 μm (平均直径 2.5 μm) 的微粒是通过吸入方式传递到肺部的最佳粒径。FDKP 静脉给药后 95% 以上以原型经肾脏排泄,可以说 TI 是一种以吸入方式给药的、安全的递送药物的载体^[31]。FDKP 也无口服生物利用度^[31]。吸入时一个包装中的 65% 药物被释放,其中 30% 沉积在咽部, 11% 被吞入,其余 59% 传递到肺部^[32]。无论胰岛素,还是 FDKP 在吸入 12 h 内全部从肺部清除^[33]。

2 药理学

人吸入胰岛素干粉的药理学特性就是通过抑制肝糖生成以及刺激肌肉和骨骼肌摄入外周血糖降低胰岛素水平。胰岛素还能抑制蛋白水解,提高蛋白质的合成并抑制脂肪细胞中的脂肪分解^[24]。在研究了皮肤、口服和鼻腔等给药途径后发现,肺部给药依然是胰岛素无创给药的最佳途径^[34-35]。肺部吸入给药方法不仅仅是利用药物发挥局部治疗作用,更重要的是通过 (1) 巨大的肺泡面积 (有 70~140 m^2 , 相当于半个网球场); (2) 血液灌流快; (3) 大分子渗透性高; (4) 黏液纤毛清除功能降低; (5) 起效迅速; (6) 药物降解酶最少,可避免“首关效应”,提高药物的生物利用度; (7) 相对于全身给药减少了药量,非常适合治疗呼吸系统疾病。肺部给药依然是胰岛素无创给药的最佳途径^[36-41]。Technosphere 这种新的药物传递系统,即 FDKP 与人胰岛素结合制成吸入粉雾剂,通过第二代吸入器吸入后, TI 被雾化并传递到深肺部的 pH 值中性环境中溶解,释放出的胰岛素被快速吸收进入全身循环发挥降糖作用^[24, 28]。

3 药动学

TI 中的胰岛素是 RHI, 药动学特性属于速效胰岛素^[24]。吸入后经肺吸收进入全身循环,其代谢和消除作用与 RHI 一致^[24]。吸入 8 U TI 与皮下注射 8 U 赖脯胰岛素的 12 位 T1DM 患者参与的一项临床试验结果显示, TI 的达峰时间 (t_{max}) 仅有 12~15

min, TI 血清胰岛素和赖脯胰岛素从峰值返回到基线的时间分别为约 180 min 和大于 300 min^[24, 27]。尽管 TI 吸收比皮下注射赖脯胰岛素快,但是两者起效时间相近^[24]。TI 吸入 4、32 U 后全身分布的半衰期 ($t_{1/2}$) 为 28~39 min, RHI 皮下注射 15 U 的 $t_{1/2}$ 是 145 min^[24]。健康受试者使用二代吸入器吸入 10~80 U 的 TI 后血浆峰浓度 (C_{max}) 与血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) 与剂量成正比^[24]。

13 位 T2DM 患者分为吸入 TI 和皮下注射人胰岛素两组参加了葡萄糖钳夹试验。吸入 TI 组最高血清胰岛素水平 (858 pmol/L) 高于皮下注射人胰岛素组 (438 pmol/L, $P=0.0001$), 达到最大胰岛素水平的时间更短 (17、135 min, $P=0.0001$)^[42]。

一项使用 MedTone C 型吸入器吸入 TI 和皮下注射人胰岛素的前瞻性、开放、随机、单中心、交叉试验结果显示,吸入 TI 5 min 内血清胰岛素水平快速升高, 15 min 达到峰值。而皮下注射人胰岛素后,血清胰岛素水平增长缓慢, 120 min 达到峰值后开始下降。但是,两组 $\text{AUC}_{0-240 \text{ min}}$ 几乎相同,分别为 (56.9 \pm 7.1)、(57.7 \pm 7.3) nmol/L ($P=0.927$)。两组 C_{max} 分别为 (691.0 \pm 77.6) (377.1 \pm 42.3) pmol/L, 吸入 TI 组比皮下注射人胰岛素组 C_{max} 高 45% ($P=0.001$)。吸入 TI 组比皮下注射人胰岛素组更能显著控制餐后血糖水平,而两组餐后总血清胰岛素暴露量几乎一致。与皮下注射人胰岛素组相比,吸入 TI 组的胰岛素吸收更快,达峰浓度更高^[43]。

一项开放、随机、交叉研究比较了非吸烟的健康受试者 3 种不同单次给药剂量 (25、50、100 U) 吸入 TI 与单次皮下注射 RHI (10 IU) 的药动学差异。吸入 TI 组 3 个剂量的平均达峰时间分别为 (12 \pm 6)、(15 \pm 5)、(17 \pm 5) min, 比皮下注射胰岛素组 [(134 \pm 87 min)] 快约 2 h。而且,吸入 TI 组 C_{max} 分别为 (54.6 \pm 39)、(105.0 \pm 40)、(181.0 \pm 98) mcU/mL, 高于皮下注射 RHI 组的 (26.9 \pm 10) mcU/mL, AUC 以及 C_{max} 随着吸入 TI 剂量增加而提高。与皮下注射 RHI 相比,吸入 25、50、100 U TI 的相对生物利用度分别为 25%、23% 和 21%。TI 组达到最大生物效应的时间 (42、50、58 min) 比皮下注射 RHI 组 (171 min) 快约 2 h。所以,与皮下注射 RHI 相比, TI 是一种吸收快、起效快、作用时间短并且排泄快的胰岛素^[44]。

一项开放、单剂量、平行对照试验使用高胰岛素-葡萄糖钳夹方法研究了 18 位患有轻度至中度慢

性阻塞性肺疾病 (COPD) 的非糖尿病患者以及 20 位非吸烟健康受试者吸入 TI 的药动学参数。葡萄糖钳夹试验使用的单次吸入 TI 剂量为 30 U。COPD 和非 COPD 的 C_{\max} 分别为 34.7、39.5 mcU/mL ($P=0.29$)。两组 T_{\max} 相似, 分别为 15min 和 12min ($P=0.24$)。给药后 0 至 240 min 胰岛素评价暴露量 (AUC_{0-240}) 分别为 2 037、2 279 mcU/(mL·min) ($P=0.47$)。该结果表明 TI 在 COPD 患者中的典型吸收方式没有显著变化^[45-46]。

4 临床评价

4.1 II 期临床试验

一项双盲、安慰剂对照、随机、多中心、平行研究对比了口服降糖药后降糖效果不佳的初次使用胰岛素 T2DM 患者吸入 TI 和 TI 安慰剂的疗效、安全性和耐受性, 126 位患者入组为期 12 周的临床试验。TI 治疗组葡萄糖 AUC_{0-120} 从基线的 ($4\,533 \pm 2\,647$) min/(U·mL) 下降到 ($1\,977 \pm 2\,149$) min/(U·mL) ($P<0.000\,1$), TI 治疗组和 TI 安慰剂组的葡萄糖 C_{\max} 分别为 34、60 mg/dL ($P<0.000\,1$), 即 TI 治疗组比 TI 安慰剂组的葡萄糖 C_{\max} 低 43%。HbA1c 平均基线水平 7.9%, TI 下降 0.72% TI 安慰剂组下降 0.30%, 可见 TI 比 TI 安慰剂降糖效果显著 ($P=0.003$)。与基线水平相比, TI 的餐后血糖漂移下降了 56%; 与 TI 安慰剂相比, 餐后血糖水平最大可降低 43%。两组的低血糖、高血糖、咳嗽和其他不良反应事件发生率均很低。而且两组患者的体质量均未发生变化。结果显示, 使用上述方法治疗 12 周后, HbA1c 水平和餐后血糖浓度具有临床意义的下降, TI 降糖疗效显著、耐受性良好^[47]。

一项前瞻性、多中心、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验观察了餐时 4 种吸入 TI 剂量 (3.6、7.3、10.9、14.6 U) 与降糖疗效的关系。降糖效果不佳的 T2DM 患者每日三餐前各吸入 1 次 TI, 并在 11 周治疗时间内给予皮下注射甘精胰岛素常规治疗。总计 227 受试者参加的全部 4 个组别中, 与基线相比, 随着剂量增加吸入 TI 患者的 HbA1c 呈剂量相关显著降低, 3.6、7.3、10.9、14.6 U 组的 HbA1c 分别降低 -0.4、-0.5、-0.5、-0.6; 与皮下注射甘精胰岛素相比, 4 个组均有显著差别 ($P<0.05$)。该结果证实吸入 TI 联合常规甘精胰岛素以剂量相关方式降低餐后血糖水平和 HbA1c, 且耐受良好^[48]。

为了确定 T2DM 患者摄入不同量膳食碳水化合物情况下吸入 TI 最优剂量而完成的一项为期 19

周的前瞻性试验发现, 在不超出 200% 碳水化合物 (CHO) 负载量情况下, 吸入可接受剂量 TI 餐后血糖漂移最低。19 周后吸入 TI 疗法 HbA1c 改善了 -1.63%。该结果提示, 一旦确定了最佳吸入 TI 剂量, 某些患者可以食用碳水化合物不受限, 甚至不会引发严重的低血糖^[49]。

4.2 III 期临床试验

一项随机、开放、平行对照临床试验比较了胰岛素降糖效果不佳 T2DM 成人患者吸入 TI 和皮下注射预混胰岛素的疗效与安全性。共 677 位患者入组, 按照 1:1 比例分配为餐时吸入 TI 以及睡前皮下注射甘精胰岛素组 ($n=334$) 和每日 2 次皮下注射预混双时相门冬胰岛素 (70% 门冬胰岛素鱼精蛋白混悬液和 30% rDNA 来源门冬胰岛素组, $n=343$) 分别接受为期 52 周的治疗。所有受试者均为单独胰岛素治疗或者胰岛素联合口服降糖药治疗降糖疗效不佳者 (HbA1c 水平 7%~11%)。52 周时, 吸入 TI 组空腹血糖水平从基线的平均改变值 (2.0 mmol/L) 显著高于双时相门冬胰岛素组 (1.0 mmol/L, $P=0.002\,9$)。吸入 TI 组患者餐后 1 h 血糖水平 (9.5 mmol/L) 显著低于双时相门冬胰岛素组 (11.6 mmol/L, $P=0.000\,1$)。2 组患者 HbA1c 不高于 7% 的人数和 2 h 餐后血糖水平相近。吸入 TI 组患者体质量增加 (0.9 kg) 远低于双时相门冬胰岛素组 (2.5 kg, $P=0.000\,2$)。吸入 TI 联合甘精胰岛素组降糖疗效 (95% CI -0.83~-0.53) 与双时相门冬胰岛素组 (95% CI -0.90~-0.62) 相近, 属于非劣效性。该研究表明, TI 是一种超快速的餐时胰岛素, 联合基础胰岛素可以有效降糖, 且体质量增加少, 低血糖发生率较低。吸入 TI 联合甘精胰岛素可以有效替代 RHI 降糖疗法 (双时相门冬胰岛素) 治疗降糖治疗不佳的 T2DM 患者^[33]。

一项为期 24 周的随机、开放、非劣效性、多中心临床试验比较了 18 岁以上 HbA1c 至少 12 个月 7.5%~10.0% (58.5~86.0 mmol/mol) 的 T1DM 患者吸入 TI 和皮下注射门冬胰岛素的有效性和安全性。结果显示, 吸入 TI 组患者 HbA1c 从基线 7.94% (63.3 mmol/mol) 的改变值为 -0.21% (-2.3 mmol/mol), 皮下注射门冬胰岛素的 HbA1c 从基线的 7.92% (63.1 mmol/mol) 改变为 -0.40% (-4.4 mmol/mol); 吸入 TI 组疗效与注射门冬胰岛素组相比非劣效性。组间差异为 0.19% (2.1 mmol/mol) (95% CI 0.02~0.36), 满足了 0.4% 的非劣效性边界

值。但是,皮下注射门冬胰岛素患者治疗后有 30.7% 的 HbA1c 低于 7.0% (53.0 mmol/mol), 吸入 TI 的为 18.3%。吸入 TI 组患者体质量下降 0.4 kg, 而注射门冬胰岛素患者体质量增加 0.9 kg, 两组比较差异显著 ($P=0.010\ 2$)。提示在接受基础胰岛素治疗的 T1DM 患者中, 吸入 TI 组降低 HbA1c 疗效非劣效性于注射门冬胰岛素患者, 且 TI 组患者低血糖发生率低, 体质量增加少, 但是咳嗽发生率很高^[50]。

一项为期 24 周的随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心 III 期临床试验, 受试者均为 HbA1c $\geq 7.5\%$ (58.5 mmol/mol) 和 $\leq 10.0\%$ (86.0 mmol/mol)、且单独服用二甲双胍或服用 2 种或 2 种以上口服降糖药的初始使用胰岛素 T2DM 患者, 被随机分配为餐间吸入 TI 组和 TI 安慰剂组, 观察 24 周 HbA1c 的改变。吸入 TI 组患者和吸入 TI 安慰剂组患者 HbA1c 从基线 8.3% (66.8 mmol/mol) 的改变值分别为 -0.8% (-9.0 mmol/mol) 和 -0.4% (-4.6 mmol/mol), 组间差异为 -0.4% [$95\% CI -0.57, -0.23$] ($P < 0.000\ 1$), 即吸入 TI 组患者比吸入 TI 安慰剂组患者降低 HbA1c 更显著。有 38% 的吸入 TI 组患者治疗后 HbA1c 低于 $\leq 7.0\%$ (53.0 mmol/mol), 对照组为 19%, 两者比较差异显著 ($P=0.000\ 5$)。两组平均空腹血糖降低水平相近。该结果提示服用 1 种或 1 种以上口服降糖药后降糖效果不佳的初次使用胰岛素 T2DM 患者, 增加餐间吸入 TI 后可有效控制血糖升高, 耐受性好, 有助于帮助一些 T2DM 患者克服开始皮下注射胰岛素治疗的心理障碍^[51]。

一项随机、阳性药物对照、平行临床研究比较了单纯使用胰岛素或联合口服降糖药仍控糖效果不佳 ($11.0\% \leq HbA1c > 7.0\%$) 的 T2DM 患者接受基础胰岛素/吸入 TI 联合睡前甘精胰岛素与预混双相门冬胰岛素 70/30 的有效性与其安全性。吸入 TI 联合睡前甘精胰岛素组与预混双相门冬胰岛素 70/30 组的 HbA1c 分别下降 0.58%、0.70%, 两组受试者 HbA1c 指标降到 7.0% 的比例具有可比性 (22% vs 27%)。两组受试者经过 52 周治疗后空腹血糖分别为 7.8、8.7 mmol/L, 基线空腹血糖的改变值分别为 2.0、1.0 mmol/L ($P=0.002\ 9$)。吸入 TI 联合睡前甘精胰岛素组的绝对 1 h 餐后血糖显著低于预混双相门冬胰岛素 70/30 组 (9.5、11.6 mmol/L, $P < 0.000\ 1$)。提示虽然吸入 TI 联合睡前甘精胰岛素组与预混双相门冬胰岛素 70/30 组降低 HbA1c 的效果相近, 但是 1 h 餐后血糖和低血糖的不良事件更低^[52]。

MannKind 公司在其说明书中列举了 2 个 III 期临床试验结果, 即成人 T1DM 患者吸入 TI 联合基础胰岛素与门冬胰岛素联合基础胰岛素降糖疗效的比较以及成人 T2DM 患者吸入 TI 联合口服降糖药与吸入安慰剂降糖疗效的比较。

(1) T1DM 一项多中心、开放、随机和阳性药对照的为期 24 周临床试验评价了成人 T1DM 患者餐时吸入 TI 联合基础胰岛素对比门冬胰岛素联合基础胰岛素的降糖疗效和安全性。经过 4 周基础胰岛素优化治疗后, 344 位受试者随机分为 TI 组 ($n=174$) 和门冬胰岛素组 ($n=170$), 分别在每次进餐时给药。在第 1 个 12 周内餐时胰岛素剂量滴定至血糖目标值, 保持稳定 12 周后结束试验。结果发现餐时吸入 TI 联合基础胰岛素组 HbA1c 平均值降低值满足预先设定的 0.4% 的非劣效性边界值。TI 组 HbA1c 降低 (-0.21) 略逊于门冬胰岛素组 (-0.40), 两组比较具有统计学意义; 而且门冬胰岛素组有 27.1% 患者 HbA1c 降至 7 以下, TI 组仅为 13.8%^[24]。

(2) T2DM 总计 479 位仅服用二甲双胍降糖药或者同时服用两种以及 2 种以上降糖药且疗效不佳的 T2DM 患者参与了一项为期 24 周的随机、双盲、安慰剂对照临床试验, 比较了餐时吸入 TI 和吸入 TI 安慰剂联合口服降糖药疗效。在第 1 个 12 周内滴定胰岛素剂量并保持稳定 12 周后结束试验, 口服降糖药剂量保持不变。结果发现吸入 TI 联合口服降糖药组的 HbA1c 平均值降低 0.82、有 32.2% 患者的 HbA1c 降至 7 以下, 吸入 TI 安慰剂联合口服降糖药组的 HbA1c 平均值降低 0.42、有 15.3% 患者 HbA1c 降至 7 以下, 两组比较差异有统计学意义^[24]。

5 安全性评价

TI 是一种依靠吸入方式进入肺部发挥降糖疗效的外源性胰岛素, 有必要评价其与常规胰岛素以及口服降糖药比较, 低血糖、体质量增加以及肺功能等不良反应, 以确定其治疗优势。

5.1 咳嗽、低血糖、体质量增加

Bode 等^[50]比较了 18 岁以上 T1DM 患者吸入 TI 和皮下注射门冬胰岛素有效性, 发现吸入 TI 组患者体质量轻微下降 (-0.4 kg), 注射门冬胰岛素患者体质量有所增加 ($+0.9$ kg), 两者比较有统计学差异 ($P=0.010\ 2$)。1 个月内, 吸入 TI 组患者低血糖发生率为 9.8 次/患者, 而注射门冬胰岛素组患者低血糖发生率为 14.0 次/患者, 前者低于后者

($P < 0.000 1$)。咳嗽症状一般较轻,是最经常出现的不良反应事件(TI组患者31.6%,注射门冬胰岛素患者2.3%),因此导致5.7%的患者终止治疗。另一项临床试验中^[51],吸入TI组患者和吸入TI安慰剂组患者平均体质量变化分别为0.5 kg和-1.1 kg($P < 0.000 1$)。轻度、一过性干咳是两组最常见的不良反应事件(TI组患者23.7%,吸入TI安慰剂组19.9%),其中导致治疗中断的患者在TI组和吸入TI安慰剂组分别为1.1%和3.4%。一项使用MedTone C型吸入器吸入TI和皮下注射人胰岛素完成的前瞻性、开放、随机、单中心试验发现,吸入TI组和皮下注射人胰岛素组的低血糖和高血糖发生率相近,均未发生严重不良反应事件。两组治疗后出现的轻中度不良反应事件发生率相近。吸入TI组报告3例受试者出现咳嗽单一事件^[43]。

Rosenstock等^[33]完成的一项为期52周随机试验比较了胰岛素降糖效果不佳的成人T2DM患者吸入TI和皮下注射预混胰岛素的安全性。吸入TI联合睡前皮下注射甘精胰岛素组($n=334$)患者体质量增加2.5 mg,远远低于双时相门冬胰岛素(70%门冬胰岛素鱼精蛋白混悬液和30% rDNA来源门冬胰岛素组($n=343$)患者的0.9 kg($P=0.000 2$)。吸入TI联合甘精胰岛素组患者轻中度和重度低血糖不良反应事件发生率低于双时相门冬胰岛素组。除了吸入TI联合甘精胰岛素组患者出现咳嗽和肺功能改变外,两组的安全性和耐受性相近。吸入TI联合甘精胰岛素组患者中103位(32%)报告出现咳嗽症状,双时相门冬胰岛素组患者中仅有14位(4%)出现咳嗽症状。在吸入TI联合甘精胰岛素组患者中报告的142次咳嗽不良反应事件中,最多的是间断性咳嗽[91例(64%)]或单次发作[48例(34%)]。而且,109例(77%)发生在开始吸入TI 10 min内。报告的咳嗽大多发生在治疗后的第1周[41(29%)],至第6周时咳嗽报告数减少到每周2次(1%)。而且,出现咳嗽者极少导致终止临床试验。另一项随机临床研究比较了单纯使用胰岛素或联合口服降糖药仍控糖效果不佳的T2DM患者接受基础胰岛素/吸入TI联合睡前甘精胰岛素与预混双相门冬胰岛素70/30的安全性,发现吸入TI联合睡前甘精胰岛素组与预混双相门冬胰岛素70/30组降低HbA1c相近,但是1 h餐后血糖和低血糖不良反应事件更低^[52]。

Tack等^[48]完成的一项前瞻性临床试验观察了

餐时吸入4种剂量(3.6、7.3、10.9、14.6 U)的TI相对于皮下注射常规胰岛素安全性。降糖效果不佳的T2DM患者每日三餐前各吸入1次TI,并在11周治疗时间内给予皮下注射甘精胰岛素常规治疗。吸入TI联合常规甘精胰岛素耐受性良好,极少有临床相关不良反应事件。在吸入TI组,随着剂量增加,低血糖事件增多。咳嗽不良反应事件发生率低,没有因咳嗽导致退出临床试验。此外,随着治疗时间延长,受试者咳嗽发生率下降,因为患者已经逐渐习惯了吸入TI。在11周的治疗期内,体质量和肺功能均无临床意义的改变。

一项观察连续4年吸入TI的T2DM患者肺功能改变和控糖效果的研究,在全部229位受试者中,199位患者接受治疗1年以上,175位2年以上,60位3年以上,31位42个月以上。连续4年吸入TI后,平均HbA1c基线为7.97%,治疗3、6、12、18、24、30、36、42、48个月后分别为7.88%、7.79%、7.97%、7.87%、8.04%、8.06%、7.81%、7.40%、6.45%。在治疗的前6个月,每个受试者每个月的低血糖不良事件稳定在0.31个,3年后为0.42个^[53]。

还有研究发现吸入TI联合基础胰岛素组可持续降低轻中度低血糖不良反应事件发生率,而且重度低血糖发生率较低^[54-55]。

5.2 肺功能

吸入TI在肺部生理环境中溶解,释放出的胰岛素被快速吸收进入全身循环而发挥降糖作用。吸入的胰岛素微粒在空气和肺表面间形成淀粉样蛋白聚集,这可能会对肺容量、第1秒用力呼气量(FEV1)和肺一氧化碳弥散量(DLCO)等肺功能造成影响^[56]。

一项连续4年吸入TI的T2DM患者肺功能改变的观察研究中,在全部229位受试者中,199位患者接受治疗1年以上,175位2年以上,60位3年以上,31位42个月以上。连续4年吸入TI后,FEV1和DLCO的年度改变分别为 $(0.048 \pm 0.000 6)$ L/年和 (-0.332 ± 0.085) mL/(min·mmHg)。提示4年后受试者肺功能改变很小,与T2DM成人患者的改变相近^[53]。

吸入TI与常规降糖药物治疗的T1DM和T2DM患者,肺功能试验显示FEV1和DLCO未见显著性差异。此外,两组间T1DM和T2DM患者FEV1无统计学差异($P=0.615 8$ 、 $0.179 5$)。提示吸入TI的T1DM和T2DM患者不太可能由于肺结构

的改变导致肺功能改变,不具有任何临床意义^[57]。

一项多中心临床试验评价并对比了吸入 TI 或常规降糖药糖尿病患者接受 2 年治疗的肺功能变化。分别对 T1DM 和 T2DM 患者吸入 TI ($n=730$) 或常规降糖 ($n=824$) 接受 2 年治疗以及未接受任何特殊治疗的非糖尿病患者 ($n=145$) 检测包括 FEV1、最大肺活量、肺总量和 DLCO 等肺功能。2 年后,吸入 TI 或接受常规降糖药治疗的糖尿病患者,甚至包括非糖尿病患者在内的所有各组肺功能均有轻微下降。吸入 TI 组与常规降糖药组比较,FEV1 非劣效。吸入 TI 组或接受常规降糖药治疗组在 FEV1 和 DLCO 距离基线的变化均很小,可以认为连续 2 年治疗后无进展^[58]。

Rosenstock 等^[33]研究发现,在治疗 52 周时吸入 TI 联合甘精胰岛素组 FEV1 从基线的改变值 -0.13 L,与双时相门冬胰岛素组患者的 -0.09 L 相近 ($P=0.2173$)。除了吸入 TI 联合甘精胰岛素组患者出现咳嗽和肺功能改变外,两组的安全性和耐受性相近。该研究还发现, TI 组患者的肺功能包括 FEV1、用力肺活量 (FVC) 和 DLCO 仅有轻微、无症状改变,而且停药 3 个月后恢复正常。

Tack 等^[48]研究还发现,吸入 TI 联合常规甘精胰岛素耐受性良好,极少有临床相关不良反应事件。在 11 周的治疗期内,肺功能无临床意义的改变。

5.3 肺癌

怀疑胰岛素能加速肺癌的原因出于胰岛素是一种促生长激素的考虑。吸入胰岛素的肺胰岛素暴露量远高于皮下注射方式,肺癌细胞比正常的肺细胞更能从中受益,并加速肺癌进程而非诱发肺癌。胰岛素样生长因子 (IGF-1R) 在癌症的发展和维持中发挥重要作用^[59]。

在总计有 2 750 受试者参与的 2 项临床试验中,1 年暴露量下共发现有 2 例出现肺癌,其中 1 项对照临床试验和 1 项非对照临床试验各发现 1 例。对照组共有 2 169 受试者,1 年暴露量下的肺癌发生率为 0。这 2 位肺癌患者之前吸烟量非常大,而吸烟本身是肺癌的危险因素。临床试验结束后研究者还报告了有 2 例吸入 TI 的非吸烟患者罹患肺癌。这些数据尚不足以确定吸入 TI 对肺或呼吸道肿瘤产生影响^[24]。

5.4 患者满意度

Peyrot 等^[60]完成的一项随机、双盲、安慰剂对照试验评价了 T2DM 患者使用 MedTone 吸入器吸

入 TI 后生活质量和治疗满意度。119 位 HbA1c $> 6.5\%$ 的胰岛素初始使用者入组,其中 58 位吸入胰岛素,61 位吸入安慰剂;男性占 67%、平均年龄 55 岁,诊断出糖尿病的平均时长 7 年。结果发现吸入 TI 组患者耐受性好,临床有效,而且患者自我报告的治疗满意度高,更愿意接受胰岛素治疗。Peyrot 等^[61]完成的另一项有 618 位受试者参与的试验发现,吸入 TI 治疗糖尿病未发现对健康相关的生活质量有影响,相反对糖尿病的担忧减少。吸入 TI 与使用预混门冬胰岛素常规疗法比较,两者治疗满意度和治疗偏好没有区别。

尽管吸入胰岛素对人体的长期副作用尚未完全了解,但是肺部巨大表面积可供药物分布仍有望将不良反应降低到最低。皮下注射胰岛素常见的不良反应有低血糖和体质量增加,但是吸入 TI 的糖尿病患者出现的这 2 种不良反应均不严重。吸入 TI 导致的咳嗽经历足以阻止一些患者继续使用,但是患者报告的生活质量结局还是积极的。肺功能改变较小,其机制还需深入研究。未来还需深入研究以解决儿童、吸烟、哮喘以及 COPD 等患者吸入 TI 安全性等问题。

6 结语

Afrezza 是一种新型的粉雾剂和吸入器给药系统,也是一种吸入型速效胰岛素,可有效治疗成人 T1DM 和 T2DM。上述临床试验结果也表明吸入 TI 是一种有效的降糖药,与现有的餐时皮下注射胰岛素疗效相近。因此,可以认为 Afrezza 是一种安全、有效、使用方便舒适的替代品。

Afrezza 并非长效胰岛素的替代品,选择餐时吸入 TI 的患者仍然需要睡前注射长效胰岛素降低早晨空腹血糖水平,特别是 T1DM 患者必须两者联合给药降糖。该给药系统提供了一种无创的给药方法替代传统的胰岛素皮下给药。对那些胰岛素初始治疗时有注射恐惧症、担忧体质量增加和低血糖风险的患者无疑是一种福音。与皮下注射胰岛素相比,吸入胰岛素起效迅速、排泄快、体质量增加较少。该药耐受良好,最常见不良反应包括低血糖和咳嗽。不推荐患有酮症酸中毒和吸烟的糖尿病患者吸入 TI 降糖。开始 Afrezza 治疗之前以及治疗全程均需进行体检和肺功能测试以排除潜在慢性肺疾病,开始治疗以后 6 个月以及之后每年需要评价肺功能(如 FEV1)。

以上讨论揭示了吸入 TI 是皮下注射胰岛素给

药途经的一种可行替代方法。已完成的 T1DM 和 T2DM 患者参与的多项药动学和药效学研究证明了吸入 TI 控糖效果可与皮下注射方法媲美,有时甚至疗效更优。但是,吸入胰岛素完全替代皮下注射方法为时尚远。上述临床试验结果表明,吸入 TI 比皮下注射胰岛素降糖治疗后 HbA1c \leq 7% 的人数少,成为这种新产品的瑕疵,需要医生在临床实践中更加重视控糖管理。此外,吸入 TI 尚未显示有诱发急性或慢性肺炎症状,尚需要通过大型和长期的临床试验以确定该药的长期安全性和疗效,因为至今尚未有长期暴露后对肺功能影响的研究发表。

今后的研究还需要确定那些同时使用吸入粉雾剂治疗的哮喘和 COPD 患者长期吸入 TI 的疗效与安全性。此外,吸烟以及呼吸道感染患者与非吸烟患者的吸收特性是否不同尚需证明。美国 FDA 批准 Afrezza 上市是基于对大约 3 000 例 T1DM 和 T2DM 患者的临床研究结果。专家们仍然担心肺癌、急性支气管痉挛的潜在风险和其他安全性问题。为此, FDA 要求 MannKind 公司开展包括评价该产品用于儿童患者以及评价肺部恶性肿瘤潜在风险、心血管风险和对肺功能长期影响的上市后研究。

基于我国糖尿病患者近年来迅速增长的事实,抗糖尿病药物有极大的市场需求,而吸入式人胰岛素产品是 T1DM 和 T2DM 患者乐于接受的、安全性高、具有发展潜力的治疗手段。因此,建议国内的制药企业以及药品研发机构密切关注 Technosphere 胰岛素的技术发展与市场动向,争取早日推出同类产品。

参考文献

- [1] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus [DB/OL]. (1999-02-01)[2016-03-28]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.
- [2] Guariguata L, Whiting D R, Hambleton I, *et al.* Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149.
- [3] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas 7th edition [DB/OL]. (2015-01-01)[2016-03-26]. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
- [4] Kimoon B. message for World Diabetes Day [EB/OL]. (2015-11-12)[2016-03-03]. <http://www.un.org/press/en/2015/sgsm17320.doc.htm>.
- [5] World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [DB/OL]. (2014-00-00)[2016-03-03]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf.
- [6] Mathers C D, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442.
- [7] 国家卫生和计划生育委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015年) [EB/OL]. (2015-06-30)[2016-03-09]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s5879/201506/4505528e65f3460fb88685081ff158a2.shtml>.
- [8] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [9] Li M Z, Su L, Liang B Y, *et al.* Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of diabetes mellitus in mainland china from 1979 to 2012 [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 753150.
- [10] Krentz A J, Bailey C J. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2005, 65(3): 385-411.
- [11] Inzucchi S E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review [J]. *JAMA*, 2002, 287(3): 360-372.
- [12] Hampp C, Borders-Hemphill V, Moeny D G, *et al.* Use of antidiabetic drugs in the U S, 2003—2012 [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(5): 1367-1374.
- [13] Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(6): 1577-1596.
- [14] Wallia A, Molitch M E. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2014, 311(22): 2315-2325.
- [15] Kruger D F, LaRue S, Estepa P. Recognition of and steps to mitigate anxiety and fear of pain in injectable diabetes treatment [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015, 8: 49-56.
- [16] Rubin R R, Peyrot M, Kruger D F, *et al.* Barriers to insulin injection therapy: patient and health care provider perspectives [J]. *Diabetes Educ*, 2009, 35(6): 1014-1022.
- [17] Khafagyel S, Morishita M, Onuki Y, *et al.* Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: a comparative review [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(15): 1521-1546.
- [18] Lustman P J, Anderson R J, Freedland K E, *et al.* Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(7): 934-942.
- [19] Peyrot M, Rubin R R, Khunti K. Addressing barriers to initiation of insulin in patients with type 2 diabetes Prim [J]. *Care Diabetes*, 2010, 4(Suppl 1): S11-S18.
- [20] Karter A J, Subramanian U, Saha C, *et al.* Barriers to

- insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4): 733-735.
- [21] FDA. FDA approves first ever inhaled insulin combination product for treatment of diabetes [EB/OL]. (2006-01-27) [2016-03-12]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108585.htm>.
- [22] Heinemann L. The failure of Exubera: Are we beating a dead horse?[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2008, 2(3): 518-529.
- [23] FDA. FDA approves Afrezza to treat diabetes [EB/OL]. (2014-06-27)[2016-03-12]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm403122.htm>.
- [24] FDA. Afrezza®(insulin human) inhalation powder: US prescribing information [DB/OL]. (2014-06-27)[2016-03-12]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022472lbl.pdf.
- [25] Ratner M. Sanofi drops MannKind's inhaled insulin [J]. *Nat Biotechnol*, 2016, 34(3): 224.
- [26] MannKind Corporation announces termination of license and collaboration agreement with Sanofi [EB/OL]. (2016-06-05)[2016-03-16]. <http://investors.mannkindcorp.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=948810>.
- [27] FDA. FDA briefing information for the April 1, 2014 meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee [DB/OL]. (2014-04-01)[2016-03-18]. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM390864.pdf>.
- [28] Setter S M, Levien T L, Iltz J L, et al. Inhaled dry powder insulin for the treatment of diabetes mellitus [J]. *Clin Ther*, 2007, 29(5): 795-813.
- [29] Pflutzner A, Forst T. Pulmonary insulin delivery by means of the Technosphere drug carrier mechanism [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2005, 2(6): 1097-1106.
- [30] Wall D A. Pulmonary absorption of peptides and proteins [J]. *Drug Delivery*, 1995, 2(1): 1-20.
- [31] Potocka E, Cassidy J P, Haworth P, et al. Pharmacokinetic characterization of the novel pulmonary delivery excipient fumaric acid diethylamine salt [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2010, 4(5): 1164-1173.
- [32] Cassidy J P, Amin N, Marino M, et al. Insulin lung deposition and clearance following Technosphere insulin inhalation powder administration [J]. *Pharm Res*, 2011, 28(9): 2157-2164.
- [33] Rosenstock J, Lorber D L, Gnudi L, et al. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily biphasic insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomized trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2244-2253.
- [34] Patton J S. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control innovative delivery of insulin via the lung [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2005, 7(Suppl 1): S5-S8.
- [35] Pflutzner 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(5): 589-594.
- [36] Siekmeier R, Scheuch G. Inhaled insulin—does it become reality?[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59 (Suppl 6): 81-113.
- [37] Henkin R I. Inhaled insulin—intracardiac, intranasal, and other routes of administration: mechanisms of action [J]. *Nutrition*, 2010, 26(1): 33-39.
- [38] Mahmud A, Discher D E. Lung vascular targeting through inhalation delivery: insight from filamentous viruses and other shapes [J]. *Lab Invest*, 2011, 91(8): 607-612.
- [39] Sunitha R. Drug delivery and its developments for pulmonary system [J]. *Int J Pharm Chem Biol Sci*, 2011, 1(1): 66-82.
- [40] Sung J C, Pulliam B L, Edwards D A. Nanoparticles for drug delivery to the lungs [J]. *Trends Biotechnol*, 2007, 25(12): 563-570.
- [41] Rashid J, Absar S, Nahar K, et al. Newer devices and improved formulations of inhaled insulin [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12(6): 917-928.
- [42] Rave K, Heise T, Heinemann L, et al. Inhaled Technosphere insulin in comparison to subcutaneous regular human insulin: time action profile and variability in subjects with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2008, 2(2): 205-212.
- [43] Rave K, Heise T, Pflutzner A, et al. Coverage of postprandial blood glucose excursions with inhaled technosphere insulin in comparison to subcutaneously injected regular human insulin in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(9): 2307-2308.
- [44] Rave K, Potocka E, Heinemann L, et al. Pharmacokinetics and linear exposure of Afrezza compared with the subcutaneous injection of regular human insulin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(7): 715-720.
- [45] Potocka E, Amin N, Cassidy J, et al. Insulin pharmacokinetics following dosing with Technosphere insulin in subjects with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(10): 2347-2353.
- [46] Richardson P, Potocka E, Baughman R, et al. Pharmacokinetics of Technosphere insulin unchanged in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(Suppl 1): S375.
- [47] Rosenstock J, Bergenstal R, Defronzo R A, et al. Efficacy and safety of Technosphere inhaled insulin compared with Technosphere powder placebo in insulin-naive type

- 2 diabetes suboptimally controlled with oral agents [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(11): 2177-2182.
- [48] Tack C J, Christov V, de Galan B E, *et al.* Randomized forced titration to different doses of technosphere insulin demonstrates reduction in postprandial glucose excursions and hemoglobin A1c in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2008, 2(1): 47-57.
- [49] Zisser H, Jovanovic L, Markova K, *et al.* Technosphere insulin effectively controls postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(11): 997-1001.
- [50] Bode B W, McGill J B, Lorber D L, *et al.* Inhaled Technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type 1 diabetes: a randomized 24-week trial [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(12): 2266-2273.
- [51] Rosenstock J, Franco D, Korpachev V, *et al.* Inhaled Technosphere insulin versus inhaled technosphere placebo in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes agents [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(12): 2274-2281.
- [52] Gnudi L, Lorber D, Rosenstock J, *et al.* Basal/bolus with prandial inhaled Technosphere insulin plus insulin glargine vs biaspart 70/30 insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with/without oral agents [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(Suppl 1): S360.
- [53] Amin N, Boss A, Richardson P. Long-term sustained safety and efficacy of continued use of Technosphere insulin in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(Suppl 1): S94.
- [54] Lorber D, Howard C, Ren H, *et al.* Reduced incidence and frequency of hypoglycaemia in an integrated analysis of pooled data from clinical trials of subjects with type 2 diabetes using prandial inhaled Technosphere insulin [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(Suppl 1): S360.
- [55] Howard C, Ren H, Rossiter A, *et al.* Reduced incidence and frequency of hypoglycaemia in an integrated analysis of pooled data from clinical trials of subjects with type 1 diabetes using prandial inhaled Technosphere insulin [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(Suppl 1): S386-S387.
- [56] Lasagna-Reeves C A, Clos A L, Midoro-Hiriuti T, *et al.* Inhaled insulin forms toxic pulmonary amyloid aggregates [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(10): 4717-4724.
- [57] Petrucci R, Amin N, Lovertin P, *et al.* Pulmonary function tests remain similar in patients who received Technosphere insulin and in patients currently receiving standard antidiabetic therapy [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(Suppl 1): S361.
- [58] Phillips M, Amin N, Boss A, *et al.* Pulmonary functions (over 2 years) in diabetic subjects treated with Technosphere insulin or usual antidiabetic treatment [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(Suppl 1): S361.
- [59] Crudden C, Girmita A, Girmita L. Targeting the IGF-1R: the tale of the tortoise and the hare [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, doi:10.3389/fendo.2015.00064.
- [60] Peyrot M, Rubin R R. Effect of technosphere inhaled insulin on quality of life and treatment satisfaction [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2010, 12(1): 49-55.
- [61] Peyrot M, Rubin R R. Patient-reported outcomes in adults with type 2 diabetes using mealtime inhaled technosphere insulin and basal insulin versus premixed insulin [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(12): 1201-1206.