

胰岛素肺部给药系统研究进展

李肖玲,安富荣,陆国红(上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科,上海 200127)

摘要:目的 介绍胰岛素肺部给药系统的研究进展。方法 综述了肺部给药机制、胰岛素吸入制剂、装置、药动学和药效学特点、临床应用等研究内容。结果与结论 胰岛素肺部给药系统的发展用以补充和/或替代皮下注射,可能是一种有效方法,使患者获得更好地糖尿病治疗结果。

关键词:吸入胰岛素;肺部给药

中图分类号:R943.4;R977.15

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2008)07-0609-05

Research and Development of Insulin Formulations for Pulmonary Delivery System

LI Xiao-ling, AN Fu-rong, LU Guo-hong(Department of Pharmacy, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the research and development of insulin formulations for pulmonary delivery system. **METHODS** This review will discuss the mechanism of pulmonary delivery, inhaled insulin formulations/devices, pharmacokinetics and pharmacodynamics, the efficacy and safety of inhaled insulin in the treatment of diabetes. **RESULTS and CONCLUSION** The development of pulmonary insulin delivery to supplement and/or replace subcutaneous insulin injections may be an effective alternative, allowing patients to achieve intensive diabetes management.

KEY WORDS: inhaled insulin; pulmonary delivery

糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率逐年升高,已成为全球的健康问题,国际糖尿病联盟预计,到2025年,全球DM患病率将接近成年人群的7%左右^[1]。良好的血糖控制是治疗1、2型DM的主要目标,以降低微血管和大血管并发症的发生。而许多患者的血糖水平没有达到目标,部分原因是由于患者(包括生活方式改变和口服降糖药无效的2型DM患者)需要每天多次注射胰岛素或使用胰岛素泵,使患者的依从性降低。为此,胰岛素新型给药方法成为研究的热点,其中以胰岛素肺部给药制剂发展最为成熟,可能成为补充和/或替代注射胰岛素的一种有效方法。现就其制剂、装置、药动学和药效学特点以及临床应用等研究进展作一介绍。

1 肺部给药药物疗法的机制

肺生物学功能之一是进行有效的气体交换。肺部系统作为药物治疗的一个门户已在呼吸系统疾病的治疗中广泛应用,如哮喘和囊性纤维性变病,主要采用吸入治疗。同样,胰岛素经吸入至肺深部,肺泡具有表面积大、透过性高和较大循环灌注的特点,可使药物迅速吸收,进入血液循环^[2]。避免了大分子药物在肠道被消化酶分解及肝脏的“首过效应”。当胰岛素沉积在上呼吸道,易被纤毛运动清除;在下呼吸道,被巨噬细胞产生的蛋白酶降解。因此,胰岛素有效达到肺深部是治疗DM的关键。而许多因素会影响肺深部的

药物沉积,包括胰岛素微粒大小、微粒速度和空气动力学参数等,其中微粒大小的控制是影响肺部吸入的主要因素。通常认为,微粒直径 $>5\mu\text{m}$ 在到达肺泡前可能沉积在口咽部和上呼吸道,吞咽比吸入的更多,若直径 $<1\mu\text{m}$,则不能达到肺脏深部而随呼气排出,已建立药物传递至肺泡的最佳空气动力学直径为 $1\sim 3\mu\text{m}$ ^[3-4]。患者的呼吸方法和吸入器的特性也是决定胰岛素微粒成功传递至肺深部的重要因素^[5,6]。胰岛素给药剂量必须具有重复性,以避免低、高血糖症的危险。有效肺深部的药物传递要求胰岛素在一次缓慢吸入的早期释放,若吸入太慢或太快,都可能导致药物肺深部的非最佳传递。目前,肺部释药系统包括干粉吸入器、加压计量吸入器、喷雾器和水雾吸入器。

2 胰岛素肺部吸入制剂、装置

2.1 Exubera胰岛素释药系统

Exubera吸入胰岛素发展进程最快,已获得美国和欧盟批准用于成人1、2型DM的治疗,成为首个获准上市的非注射胰岛素制剂^[7]。Exubera系一种常规胰岛素(regular insulin, RI)的冻干粉末,通过肺部吸入装置传递。这一制剂由内克塔治疗(Nektar Therapeutics)公司、辉瑞公司、赛诺非-安万特(Sanofi-Aventis)公司三家联合开发生产。它贮存在衬箔的水泡眼的独立包装内,分别含有1mg或3mg的胰岛

素冻干粉,约与 3 IU和 8 IU的短效胰岛素疗效相当^[8]。对全球约 2500名成人 DM患者进行的多项临床研究显示,Exubera的降血糖作用起效快,持续时间与注射 RI相当。可联合一长效胰岛素治疗 1型 DM患者,而对 2型 DM患者,可以单独治疗,或联合口服降糖药或长效胰岛素治疗。Exubera释药装置由二部分组成,每一部分长约 10 cm,保存时能收缩为 16 cm长,使用时利用压缩空气将胰岛素干粉分散入上部腔体,患者深呼吸吸入烟雾状粉末。患者通过吸入更便捷地摄入胰岛素,避免了注射的痛苦和心理负担。

2.2 AERx胰岛素糖尿病治疗系统(iDMS)

阿拉迪姆(Aradigm)公司与诺和诺德(Novo Nordisk)公司联合开发了AERx iDMS。这一系统使用微处理器控制,在压力下喷出胰岛素液体,通过激光打孔的喷嘴,产生直径2~3 μm的气雾状细液滴。一旦液滴产生,装置上绿灯亮起,患者在呼吸启动系统的作用下吸入胰岛素至肺深部。AERx装置可一次给予1~10AERx单位的胰岛素,并可根据碳水化合物用量来确定胰岛素剂量,类似于胰岛素泵或其他注射胰岛素方案^[9]。这一装置可监测给药剂量、使用频率和呼吸方式,有利于监测处方胰岛素方案的依从性。为期12周的多中心开放试验显示,患者处方的依从性为94.3±9.1%^[10]。AERx系统处于III期临床研究阶段。

2.3 AIR系统

阿尔科姆斯(Alkermes)公司和礼来公司联合开发的这一系统,传递的RI系大的多孔微粒,直径为5~30 μm。此项技术基于多孔微粒具有大几何粒径和小空气动力学粒径的研究结果,多孔微粒能有效地传递至肺深部,并发挥全身作用。AIR系统在临床试验中表现出良好的安全性和耐受性。研究显示,患者使用AIR系统联合口服降糖药治疗,其治疗依从性>90%,未出现因使用困难或不喜此系统而停止治疗的事件^[11]。在另一项随机开放标记的多中心研究中,患者使用AIR系统,与皮下注射比较,显著获得更高的治疗满意度($P < 0.01$)^[12]。此系统处于III期临床研究阶段。

2.4 Technosphere系统

Technosphere胰岛素使用的是MedTone吸入器,用于对装入胶囊的胰岛素干粉制剂进行肺部传递。该装置小巧,约4英寸,使粉末分散,便于传送。已有研究显示,与皮下注射RI比较,吸入Technosphere胰岛素降糖作用显著更好($P < 0.05$),且能较好耐受^[13]。Technosphere系统是至今唯一具有安慰剂进行临床试验的装置。由此,DM患者进行临床试验时,需要加强受试者的血糖监测。目前Technosphere系统处于III期临床试验阶段。

2.5 Kos吸入胰岛素

科斯制药(Kos Pharmaceuticals)公司正在开发一种呼吸启动的定量吸入剂,用于治疗2型DM。这一装置联合一电子计量器,提高了胰岛素给药的依从性,并便于监测。产品已进入III期临床试验。

3 吸入胰岛素的药理特性 药动学和药效学特点

吸入胰岛素有效传递至肺深部,通过肺泡毛细血管的网状结构吸收入血,进入全身循环,从而发挥外周作用来控制血糖。和皮下注射比较,疗效同等的吸入剂量可能因不同的制剂装置而变化较大。除了AIR系统,目前吸入胰岛素制剂的开发目标是控制餐后血糖(postprandial glucose, PPG)。为了控制PPG漂移,胰岛素方案应模仿生理第一时相胰岛素反应,具较早的达峰时间和峰值,并具有与(细胞释放胰岛素第二时相相关的后期活性。理想上,吸入胰岛素的半衰期较短,以使餐后低血糖的发生率降至最低。Lispro, aspart, glulisine等胰岛素类似物,具有数分钟内起效,30 min后达峰(Lispro最大半数降糖作用的时间是41 min),在2~3 h内发挥降血糖作用的特点,经皮下注射可达到这一目标。大量研究评价了吸入胰岛素与RI比较的有效性,后者的达峰时间为30~60 min,发挥降血糖作用长达4 h。健康受试者的研究发现,吸入人胰岛素Exubera 6 mg较同等剂量皮下注射RI 18U起效显著更快(10~20 min, $P < 0.001$);最大降血糖作用的时间与皮下注射人胰岛素Lispro相同,分别为143, 137 min,而较RI的时间更短(193 min, $P < 0.01$)。吸入后降血糖作用的持续时间较Lispro更长,分别为387, 313 min($P < 0.01$),而与RI相似(415 min),而总体葡萄糖消耗在三种胰岛素方案中相似^[14]。在健康、非DM受试者中对AERx iDMS进行的研究可见相似的结果^[15];对上呼吸道感染的正常健康受试者的研究显示,使用AERx iDMS吸入胰岛素,其药动学和药效学无统计学上的显著变化,且受试者均耐受良好^[16]。已观察到个体差异对吸入胰岛素药动学的影响与RI相似。与短效胰岛素类似物相比,吸入胰岛素起效更快和持续作用时间更长,能更有效地控制PPG。值得注意的是,对AIR系统吸入胰岛素与Lispro进行药效学比较研究显示,二者起效作用相当,尽管二治疗组最大胰岛素浓度的达峰时间无差异,但吸入制剂总体胰岛素作用时间显著更长^[17]。这一作用较RI(415 min)更长,可能使AIR系统在治疗2型DM患者时既可以有效控制PPG,又对基础血糖治疗有效。

4 吸入治疗DM的有效性和安全性

4.1 1型DM

至今,所有的随机对照研究显示,餐前吸入联合中长效胰岛素中性鱼精蛋白锌胰岛素(neutral protamine Hagedom insulin, NPH)或特慢胰岛素锌混悬液(ultralente insulin, UL)的方案与RI联合NPH的常规治疗相比,在糖化血红蛋白(glycosylated haemoglobin, HbA1c)改变方面的疗效相当。其中Exubera是临床研究最广泛的制剂。Skyler等对327位1型DM患者进行的为期24周随机非盲多中心研究显示,早晚加用NPH,二治疗组HbA1c下降的幅度相似,患者HbA1c浓度达到<8%和<7%的人数相当,吸入组较对照组FPG下降更大^[18]。另一为期24周的研究比较了睡前加用UL的吸入组($n=170$)和加用NPH早晚2次的RI对照组($n=164$),结果二治疗组降低HbA1c作用等效^[19]。由于速效胰岛素类似物是目前治疗PPG的主要方案,且吸入胰岛素的药动学可

密切反映前者的药动学特点,因此需要对二者更长期的疗效进行比较;而且二者联合不同基础胰岛素方案的疗效也需要进一步研究。

4.2 2型 DM

吸入胰岛素成为治疗 2型 DM的一种选择,可替代已接受胰岛素治疗患者的餐前皮下注射,或者作为用口服降糖药和生活方式改变不能达到最佳血糖控制的胰岛素初始治疗。

对初次使用胰岛素患者进行的研究显示,使用吸入治疗可改善血糖控制。研究者随机餐前给予患者吸入人胰岛素 Exubera ($n=75$)或每天 2次口服罗格列酮 4 mg ($n=68$),12周后吸入组 HbA1c均值由原来的 9.5%下降了 2.3%, HbA1c < 8%和 <7%的患者比例分别为 82.7%及 44.6%,较罗格列酮组显著更高(58%,18%),FPG和 PPG水平在二治疗组均有下降^[20]。对接受磺酰脲类或瑞格列奈加二甲双胍或噻唑烷二酮类治疗控制不佳的患者进行 12周的随机研究,结果显示,联合治疗组、单独吸入组 HbA1c值显著下降($P < 0.001$)。HbA1c达到 <8%和 <7%的患者比例联合治疗组为 86.0%、32.0%,单独吸入组为 55.9%、16.7%,均较单独口服组 18.8%、1.0%高^[21]。在 24周的多中心研究显示,使用单个口服药物治疗控制较差(用磺酰脲类或二甲双胍)的患者,随机接受吸入或加用另一个口服药物(二甲双胍或格列本脲),在 HbA1c高值亚组(>9.5%且 <=12%),吸入组 HbA1c显著下降($P < 0.01$);HbA1c低值亚组($\geq 8\%$ 且 $\leq 9.5\%$)中二治疗组降血糖作用相当^[22,23]。Hollander等对 299位原用皮下注射 RI治疗的患者进行 24周,随机开放标签研究显示,吸入联合睡前注射 UL与皮下注射预混 NPH/RI,每天 2次,HbA1c下降作用相当,联合吸入组患者 FPG下降较对照组更大(1.11, 0.5 mmol·L⁻¹),低血糖发生率相似^[24]。在 107位非吸烟 2型 DM患者中进行的为期 12周随机开放标记的多中心多国试验显示,联合晚间给予 NPH,餐前吸入速效胰岛素或餐前 30 min 给予皮下注射,二组 HbA1c值无统计学显著差异,FPG在吸入组显著更低 $p=0.01$,且具相似耐受性^[25]。Henry等对中青年和老年患者给予吸入胰岛素的研究发现,吸入对老年患者降血糖作用较中青年患者显著更小 $p=0.01$,提示老年患者可能需要吸入更多的胰岛素,以达到中青年患者相似的血糖控制^[26]。Hausmann等证明对口服控制较差(磺酰脲类或二甲双胍)的患者 Kos吸入胰岛素和 glargine 治疗同样有效,较单独口服均能更好地改善血糖控制^[27]。其中 Kos吸入治疗餐时葡萄糖漂移,glargine治疗基础葡萄糖的升高。

4.3 肺功能

需要关注吸入胰岛素对肺部的潜在危险,尤其是对脆弱的肺泡毛细血管结构的影响。在 DM患者中进行的二项研究显示,与皮下注射组相比,吸入 Exubera第 1 s用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)的变化有小量差异,吸入治疗 2周后此差异完全显现,且在治疗中后期无增大,停药 2周后消失;一氧化碳弥散力(carbon monoxide diffusing capacity, DLco)下降,这 2项指标的改变均发生在 INH 治疗的最初几周内,且在 2年的治疗期中无进一步发

展^[28-29]。已报道,患者接受吸入后咳嗽发生频率增加,但咳嗽往往发生在吸入后几秒至几分钟内,主要为轻度至中度的干咳,继续使用一段时间后咳嗽的发生率下降。对患者人群的现有研究未发现对肺功能有持久作用,这方面的安全性应进行更广泛和长期的研究。

4.4 不良反应

4.4.1 低血糖 糖尿病控制和并发症试验(Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)明确指出,改善血糖控制可引起低血糖反应数量和程度增加。1型 DM患者进行为期 24周的研究显示,使用吸入患者总体低血糖发生率下降^[19]。而 Skyle等随后报道了吸入组严重低血糖事件的增加,分别为 6.5、3.3/100人/月(相对危险度 relative risk, RR2.0)^[18],这些事件多发生在吸入治疗早期,受试者退出率没有增加。2型 DM患者使用吸入替代 RI治疗,总体低血糖风险略为降低,而严重低血糖事件无差异。在初次接受胰岛素治疗的 2型 DM患者中,使用吸入治疗低血糖事件增加^[21],这是可以预知的结果,因为加用胰岛素治疗后,患者血糖控制得到显著改善。

4.4.2 体重增加 患者和医师经常关注的是强化胰岛素治疗后体重增加的风险。已报道,在 1型 DM患者中进行的 24周研究比较了吸入和皮下注射对体重的影响,接受吸入的患者体重增加 0.1~0.4 kg,而皮下注射组增加 0.6~1.3 kg。任一治疗组体重增加无临床相关性。Rosenstock等报道 2型 DM患者吸入或联合口服药物吸入,体重轻微增加^[30],另一 III期临床研究结果显示,单独吸入或联合二种口服降糖药治疗的患者体重增加相似分别为 2.8、2.7 kg,对照组未出现体重增加,且患者的体重增加与吸入胰岛素显著的降糖作用一致^[21]。

4.4.3 过敏反应 多肽类抗原传递至肺部系统诱导免疫反应,可能引起过敏,而事实上胰岛素过敏很少发生。Fineberg等^[31]报道了 DM患者吸入胰岛素对抗体产生的影响,1型 DM患者接受吸入与继续皮下注射治疗的患者相比,结合抗体的百分率增加 22%;皮下注射组胰岛素抗体无增加。对二组 2型 DM患者进行了吸入胰岛素抗体反应的研究,一组患者初次使用胰岛素,另一组原先使用皮下注射治疗,结果发现,所有接受吸入的患者均有抗体反应,在前者可观察到抗体浓度最低,所有治疗组抗体峰值在吸入后 6~12月内达到。另有研究发现,胰岛素抗体在吸入的最初 2周较低,在 2至 12周内升高,并在消除期逐渐降低,未见抗体产生对肺功能变化的影响^[28]。而且从 II、III期吸入治疗的研究数据显示,胰岛素抗体和血糖控制,低血糖、过敏等临床不良反应之间无相关性。因此,虽然吸入引起显著免疫反应,但研究中无临床意义的事件发生^[21]。

5 结论

吸入胰岛素是一种新型、非侵入性的胰岛素给药方式。其有效性已在大量的临床研究中得到证实。使用方便、无痛苦的特点使 DM治疗方案有更大的满意度,患者更可能接受治疗,依从性提高。各项研究显示,吸入与皮下注射 RI在低

血糖方面的安全性相当。目前,2型 DM 长期安全性数据较 1 型 DM 更全面。

尽管有这些肯定的作用,但必须进一步探讨几个与吸入治疗有关的问题。首先,吸入与 RI 比较大多是疗效研究,目前治疗方案主要依赖速效胰岛素类似物。尽管吸入的药理学特点与速效类似物十分相似,其疗效仍需要在进一步试验中确定。第二,虽然吸入胰岛素未见临床相关的肺部副作用,但仍需要更长期的安全性数据。尤其是 1 型 DM 中相当一部分的儿童也准备从皮下注射转变为吸入治疗,吸入在生长发育中对肺部的长期影响需要进行严密监测。第三,在患有呼吸道疾病的患者中不能进行吸入治疗的大范围测试,且应在吸烟人群中禁止使用。售后监测可确定吸入治疗在广泛的患者人群中有效或无效的具体影响因素。

吸入胰岛素具有成为 DM 重要治疗方法选择的潜力。目前,只有短效制剂可供使用;因此,1 型 DM 患者不能完全排除注射方法,必须通过注射给予基础胰岛素来调节餐间和整晚的血糖水平。而对首次使用胰岛素的 2 型 DM 患者,餐前吸入治疗可能在疾病进程的早期显示重要作用,可潜在保护胰腺(细胞避免长期葡萄糖毒性,而且吸入治疗的非侵入性,更易受患者接受改善血糖控制,以达到最终降低 DM 并发症发生的目的。

参考文献

- [1] 2006 年 12 月 3 ~ 7 日在南非立法首都开普敦召开 2006 年国际糖尿病联盟第 19 届世界糖尿病大会专题报道 [J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15 (1): 162-164.
- [2] HARSCH I A. Inhaled insulins: their potential in the treatment of diabetes mellitus [J]. *Treat Endocrinol*, 2005, 4 (3): 131-138.
- [3] PATTON J S, BUKAR J G, Eldon M A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43 (12): 781-801.
- [4] USMANI O S, BIDDISCOMBE M F, BARMES P J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size [J]. 2005, 172 (12): 1497-1504.
- [5] KATZ I M, SCHROETER J D, MARTONEN T B. Factors affecting the deposition of aerosolized insulin [J]. 2001, 3 (3): 387-397
- [6] DESHPANDE D S, BLANCHARD J D, Schuster J, *et al*. Gamma scintigraphic evaluation of a miniaturized AERx pulmonary delivery system for aerosol delivery to anesthetized animals using a positive pressure ventilation system [J]. *J Aerosol Med*, 2005, 18 (1): 34-44.
- [7] LENZER J. Inhaled insulin is approved in Europe and United States [J]. *BMJ*, 2006, 332 (7537): 321.
- [8] Pfizer Inc. Exubera (insulin human [rDNA origin]) inhalation powder. US package insert.
- [9] FARR S J, McELDUFF A, MATHER L E, *et al*. Pulmonary insulin administration using the AERx System: physiological and physicochemical factors influencing insulin effectiveness in healthy fasting subjects [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2000 (2): 185-197.
- [10] CRAMER J A, OKIKAWA J, BELLAIRE S, *et al*. Compliance with inhaled insulin treatment using the AERx iDMS Insulin Diabetes Management System [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2004, 6 (6): 800-807.
- [11] ROSENSTOCK J, NAKANO M, SILVERMAN B L, *et al*. Comparison of standard (self-directed) versus intensive patient training for the human insulin inhalation powder (H IIP) delivery system in patients with type 2 diabetes: efficacy, safety, and training measures [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2007, 9 (1): 80-88.
- [12] HAYES R P, MUCHMORE D, SCHMITKE J. Effect of inhaled insulin on patient-reported outcomes and treatment preference in patients with type 1 diabetes [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23 (2): 435-42.
- [13] STEINER S, PFUTZNER 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, 110 (1): 17-21.
- [14] RAVE K, BOTT S, HEINEMANN L, *et al*. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (5): 1077-1082.
- [15] PETERSEN A H, PLANK J, BOCK G, *et al*. Onset of action of inhaled insulin via the AERx iDMS was faster than subcutaneous human regular insulin and similar to that of subcutaneous insulin aspart [J]. *Diabetes*, 2005, 54: A88.
- [16] McELDUFF A, MATHER L E, KAM P C, *et al*. Influence of acute upper respiratory tract infection on the absorption of inhaled insulin using the AERx insulin Diabetes Management System [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59 (5): 546-551.
- [17] RAVE K M, NOSEK L, de la Pena A, *et al*. Dose response of inhaled dry-powder insulin and dose equivalence to subcutaneous insulin lispro [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (10): 2400-2405.
- [18] SKYLER J S, WEINSTOCK R S, RASKIN P, *et al*. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (7): 1630-1635.
- [19] QUATTRIN T, BELANGER A, BOHANNON NJV, *et al*. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (11): 2622-2627.
- [20] DEFONZO R A, BERGENSTAL R M, CEFALU W T, *et al*. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (8): 1922-1928.
- [21] ROSENSTOCK J, ZINMAN B, MURPHY L J, *et al*. Inhaled insulin improves glycaemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143 (8): 549-558.
- [22] BARNETT A H, DREYER M, LANGE P, *et al*. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with metformin as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (6): 1282-1287.
- [23] BARNETT A H, DREYER M, LANGE P, *et al*. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with glibenclamide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on metformin [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (8): 1818-1825.
- [24] HOLLANDER P A, BLONDE L, ROWE R, *et al*. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-

- month, randomized, comparative trial[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(10): 2356-2362.
- [25] HERMANSEN K, RONNEMAA T, PETERSEN AH, *et al.* Intensive therapy with inhaled insulin via the AERx insulin diabetes management system: a 12-week proof-of-concept trial in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): 162-167.
- [26] HENRY R R, MUDALIAR S, CHU N, *et al.* Young and elderly type 2 diabetic patients inhaling insulin with the AERx insulin diabetes management system: a pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(11): 1228-1234.
- [27] HAUSMANN M, DELLWEG S, HEINEMANN L, *et al.* Add-on therapy with Kos inhaled insulin is as efficacious as add-on therapy with Lantus in poorly controlled type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas or metformin[C]. Program and abstracts of the European Association for the Study of Diabetes 41st Annual Meeting, 2005; A817.
- [28] TEETER J G, RIESE R J. Dissociation of lung function changes with humoral immunity during inhaled human insulin therapy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(11): 1194-1200.
- [29] SKYLER J, Exubera Phase II Study Group. Sustained long-term efficacy and safety of inhaled insulin during 4 years of continuous therapy[J]. *Diabetes*, 2004, 53(Suppl 2): 115.
- [30] ROSENSTOCK J, ZINMAN B, MURPHY L F, *et al.* Inhaled insulin improves glycem ic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes[J]. 2005, 143(8): 549-558
- [31] FINEBERG S E, KAWABATA T, FINCO-KENT D, *et al.* Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. An analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two-year extension trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(6): 3287-3294.

收稿日期: 2007-05-24