



## News &amp; Highlights

## 用智能药丸提供胰岛素?

Elizabeth K. Wilson

Senior Technology Writer

糖尿病一直以来都是一个重大的、不断增长的公众健康问题，困扰着几乎10%的美国人（约3000万人）以及10%左右的中国人（约1.1亿人）。预计中国的糖尿病患者将在2040年增至1.5亿人[1,2]。然而，糖尿病的基本治疗方法几乎没有发生改变，大多数患者不得不每天注射胰岛素，这种方法让人惧怕而又难以忍受。由于这种方法给患者带来极大的精神负担，而通过一种让患者更容易接受的方式能带来更佳临床价值，因此药物研发人员一直渴望发明一种非注射型药物来为患者提供胰岛素。

患者以及医生一般倾向于采用口服给药方式，但对于大分子药物来说，这种给药方式在有效性上存在着巨大的挑战，这些大分子药物包括大多数蛋白质，如胰岛素、酶以及抗体，它们在现代药典中占据着越来越大的比重。人类的胃肠道（GI）形貌极其复杂，能产生酸性物质、酶以及胆汁，它对许多大分子物质极不友好，在未经保护的情况下，大分子物质可能破坏胃肠道，或者在未经身体吸收的情况下流失。来自麻省理工学院（MIT）的助理研究员、哈佛医学院的助理教授Giovanni Traverso称，由于对注射胰岛素感到恐惧，患者可能会有时会拖延七八年才进行治疗。过去和现在，为了寻找非注射式提供胰岛素的方法，人们大多把目光聚焦于鼻腔喷雾和吸气器的研发上。虽然2014年美国食品药品监督管理局（FDA）已经认可了吸入式胰岛素Afrezza<sup>®</sup>，但目前还没有一种方式令人完全满意。美国生物制药公司MannKind满怀期待地研发了Afrezza<sup>®</sup>，然而这种药物并

不能取代长效型注射胰岛素，而且很难在商业上取得成功[3]。

由于在给药方面做出了贡献，MIT的教授Robert Langer获得了美国工程学界三大最高奖项（查尔斯·斯塔克·德雷珀奖、伊丽莎白女王工程奖、千禧年科技奖），如今他正携手Traverso带领他们的团队研发了一种新型药丸，采用口服的方式为患者输送胰岛素[4]。受豹纹陆龟自定向外壳的启发<sup>†</sup>，该团队设计了一种由聚己内酯和高密度不锈钢制成的保护性胶囊（图1）。和龟壳一样，这个胶囊的重心能保证其自定位。胶囊里面内置了一个由不锈钢弹簧承载的7 mm长的小针头，里面含有胰岛素和聚环氧乙烷，并由可生物降解的糖轴包裹。一旦被吞下，胶囊就会在重力的作用下自动调整，并稳定在胃黏膜上。随后糖轴自动降解，弹簧释放导致针头插入胃壁，从而注射一剂药物（该过程无痛，因为胃壁没有痛觉感受器）。一旦糖轴完全溶解，药丸就会从胃壁脱落并进入肠道，随大便排出。研究结果表明这种药丸与装置合并的方式已经在猪身上试验成功，并有望将其运用到胰岛素之外的敏感分子。

尽管对世界各地的糖尿病研究来说，这项发明大有前景，但它仍有不利之处。其他药丸与装置合并的发明显示这种方式在临床研究上还有很长的路要走。研究人员数十年来都在研究一种胃内滞留剂，期望通过不同方式（包括生物黏附、漂浮在胃液表面的药物、水凝胶以及可膨胀的几何形状），让这种药物能安全地滞留在胃内并在接下来的几天或几周内逐渐释放药物[5]。然

<sup>†</sup> 豹纹陆龟的外壳有一个高陡的拱顶，其善于通过翻滚让背部着地纠正行走方向。——编者注



图1. 受豹纹陆龟自定向外壳的启发，MIT研究员设计了集药物和装置于一体的给药装置原型——将胰岛素通过口服途径直接注射到胃壁。图片来源：Felice Frankel，已授权。

而这些方法都未能运用到临床，很大程度上是因为试验中的动物模型（通常是猪）的肠道和人类的肠道十分不同。德国格赖夫斯瓦尔德大学一位药剂学教授Werner Weitchies称，猪和人类的肠道在空腹胃肠动力、pH值、形状和褶皱方面都有很大差别。在过去的30年间，研究人员设计了一系列不同形状的胶囊，包括光盘状、环状、多臂星形以及其他形状的胶囊，它们能在胃内展开并随时间推移释放药物。尽管动物试验取得了一定成功，但是，早在20世纪90年代，一种四面体结构的药物在人类试验中却失败了[6]。从那时起，人们就开始致力于解决动物和人类肠道的差异问题，例如，包括研发了一种弹性超分子聚合物凝胶，它能在胃内安全溶解[7]，以及调节动物模型的胃部pH值使之与人类胃部环境相似。Weitchies称，要想真正在这项技术上取得进展，研究人员还需要设计一种药物装置混合物，使之能在一开始就符合伦理并安全地展开人类试验。他说，“人类的唯一模型就是人类。”

另一方面，药物与装置混合已被证实取得一定成功，虽然里面还未添加药物。2001年FDA认可了PillCam<sup>®</sup>以及相关的“胶囊内窥镜”装置，它们里面装有微型摄像头，当该装置从肠道的一端移动到另一端的时候，摄像头就能拍摄到患者的肠道内部情况（图2），这是常规结肠内窥镜难以实现的[8]。装置内含有微波发射器，由微型电池供电，它能将拍摄到的图片发送到外部接收器。虽然科学家自20世纪50年代就已经构想过吞咽式摄像头，但是直到2000年这种微型化电荷耦合器件摄像技术才被以色列拉法尔武器发展局的光电工程师Gavriel Iddan和伦敦皇家医院的胃肠病学家Paul Swain设计出来。

Iddan成立了以色列吉文成像公司（Given Imaging）



图2. PillCam是一种无线内镜装置，可用来替代常规的胃肠道侵入性医疗作业。胶囊内装有电池和摄像头，当其在肠道移动时，能将肠壁图像传输到外部接收器。图片来源：美敦力（Medtronic），2017。

销售PillCam，这种装置已经在170多万次医疗过程中被使用[9]，2015年美敦力公司收购了吉文成像公司，现在主要由美敦力公司销售PillCam。虽然PillCam领先占有了胶囊内镜装置95%的市场[9]，但其他公司[包括重庆金山科技集团有限公司、奥林巴斯公司、美国胶囊结肠镜检查平台（CapsoVision）、美敦力公司、韩国Intro-Medic公司]都在生产GI镜像胶囊，它们的主要区别在于技术规格，包括数据传输、记忆和图像处理。

医学工程师设想进一步推进内镜胶囊技术的功能，以期替代更多的GI侵入式医疗作业（包括可能的活组织检查）。例如，美国田纳西州纳什维尔的范德堡大学医学工程研究生Piotr R. Slawinski和他的同事正在研究利用磁体来控制胶囊在人体内移动的速率和方向。通常来说，肠道蠕动——食道、胃和肠道的肌肉收缩——为胶囊的移动提供了动力，但是磁性胶囊的运动可以被外部磁体控制[9]。

从“智能胶囊”到“智能胶囊+药物”的发展是一项巨大的挑战。同时，其他相关研究也正在大量进行，以期能研发出一种带有监督功能、可植入或缝补式的改进胰岛素供给技术，作为“人造胰腺”[10]，同时也希望研发一种新式医学基因干预手段，能够治疗并有可能逆转造成糖尿病的潜在自身免疫因子[11-13]。糖尿病治疗前景愈加看好，而胰岛素传输药物将在其中扮演怎样的角色还有待研究。

## References

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report, 2017. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2017.
- [2] World Health Organization China Office. Rate of diabetes in China “explosive”: healthy diet and exercise key to turning the tide [Internet]. Manila: WHO Western Pacific Office; 2016 Apr 6 [cited 2019 June 16]. Available from: <http://www.wpro.who.int/china/mediacentre/releases/2016/20160406/en/>.
- [3] Oleck J, Kassam S, Goldman JD. Commentary: why was inhaled insulin a failure in the market? *Diabetes Spectr* 2016;29(3):180-4.

- [4] Abramson A, Caffarel-Salvador E, Khang M, Dellal D, Silverstein D, Gao Y, et al. An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science* 2019;363(6427):611–5.
- [5] Lopes CM, Bettencourt C, Rossi A, Buttini F, Barata P. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *Int J Pharm* 2016;510(1):144–58.
- [6] Fix JA, Cargill R, Engle K. Controlled gastric emptying. III. Gastric residence time of a nondisintegrating geometric shape in human volunteers. *Pharm Res* 1993;10(7):1087–9.
- [7] Zhang S, Bellinger AM, Glettig DL, Barman R, Lee YA, Zhu J, et al. A pH-responsive supramolecular polymer gel as an enteric elastomer for use in gastric devices. *Nat Mater* 2015;14(10):1065–71.
- [8] Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405(6785):417.
- [9] Slawinski PR, Obstein KL, Valdastrì P. Emerging issues and future developments in capsule endoscopy. *Tech Gastrointest Endosc* 2015;17(1):40–6.
- [10] Schiel R, Bambauer R, Steveling A. Technology in diabetes treatment: update and future. *Artif Organs* 2018;42(11):1017–27.
- [11] Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: a review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(1):364–72.
- [12] Doiron B, Hu W, DeFronzo RA. Beta cell formation in vivo through cellular networking, integration and processing (CNIP) in wild type adult mice. *Curr Pharm Biotechnol* 2016;17(4):376–88.
- [13] Jimenez V, Jambriña C, Casana E, Sacristan V, Muñoz S, Darriba S, et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Mol Med* 2018;10(8):e8791.