

引用本文:张雪,匡洪宇.胰岛素应用无针注射器与胰岛素笔皮下注射的比较[J].安徽医药,2022,26(4):829-832.

DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.04.043.

◇ 专论 ◇



胰岛素应用无针注射器与胰岛素笔皮下注射的比较

张雪,匡洪宇

作者单位:哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科,黑龙江 哈尔滨 150001

通信作者:匡洪宇,女,主任医师,博士生导师,研究方向为糖尿病及其慢性并发症的防治机制,Email: ydykuanghongyu@126.com

摘要: 胰岛素是治疗糖尿病的重要方式之一,而对于针头的恐惧以及低血糖、疼痛、瘀伤、出血、皮下脂肪增生等不良反应常常会阻碍病人启动或坚持使用胰岛素。因此,建立在胰岛素笔之上,一种新型的注射装置——无针注射器开始进入大众视野,旨在获得更好的血糖控制,延缓糖尿病慢性并发症的发生。现从工作原理、药理学特征及临床疗效、胰岛素注射的不良反应、注射体验、经济负担五个方面综合分析无针注射器相对于胰岛素笔皮下注射胰岛素的优缺点,多角度认识无针注射装置,从而为临床糖尿病的治疗提供一定的参考。

关键词: 注射器; 胰岛素输注系统; 投药,皮肤; 注射,喷射; 无针注射器; 胰岛素笔; 糖尿病

Comparison between Needle-free syringe and insulin pen for subcutaneous injection of insulin

ZHANG Xue, KUANG Hongyu

Author Affiliation: Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Insulin is one of the important ways to treat diabetes. Fear of needles and adverse reactions such as hypoglycemia, pain, bruises, bleeding, and subcutaneous fat hyperplasia often prevent patients from starting or sticking to insulin. Therefore, based on the insulin pen, a new type of injection device, a needle-free injection, has begun to enter the public's field of vision, aiming to obtain better blood glucose control and delay the occurrence of chronic complications of diabetes. Now we will comprehensively analyze the advantages and disadvantages of needle-free injections compared to insulin pens with subcutaneous injection of insulin from five aspects: working principle, pharmacological characteristics and clinical efficacy, adverse reactions of insulin injection, injection experience, and economic burden, so as to provide a certain reference for the treatment of clinical diabetes.

Key words: Syringes; Insulin infusion systems; Administration, cutaneous; Injections, jet; Needle-free injection; Insulin pen; Diabetes

胰岛素的问世,在治疗糖尿病的道路上,是一个历史的转折点。糖尿病的分型主要包括1型糖尿病(T1DM)、2型糖尿病(T2DM)等,前者指因胰岛β细胞破坏而导致胰岛素绝对缺乏,病人需要终身依赖胰岛素维持生命^[1];后者指存在胰岛素抵抗伴胰岛β细胞功能缺陷所导致的胰岛素进行性分泌减少,占糖尿病病人90%以上,病程较长,单用口服降糖药通常很难将血糖控制在目标水平,或者病人病情已经进展到合并有慢性并发症的时期,外源性胰岛素的治疗可能是实现血糖控制的最终的治疗方法^[2]。最新研究结果显示^[3],2007—2017年,T2DM治疗策略中胰岛素应用比例从24.4%显著上升到57.9%。由此可见,胰岛素治疗是实现良好血糖控制的重要方式。

在胰岛素治疗的环节中,其注射装置的选择同样重要。一直以来,其选择种类广泛,但人群中最

常用的是胰岛素笔。自上市起,胰岛素笔在操作上给病人带来极大的便利,但全球注射教育普及程度不一,不规范注射问题逐渐增多,比如注射部位轮换不规范、重复使用胰岛素笔针头等^[4]。这些直接影响了胰岛素治疗的效果,导致部分病人血糖控制不达标,并且在使用胰岛素笔的过程中存在的一些困难,如对针头的恐惧,导致病人接受胰岛素治疗程度不高^[5]。因此,针对胰岛素注射装置及注射技术方面,2016年中国糖尿病药物注射技术指南推荐无针注射器作为临床常用胰岛素注射装置之一,旨在获得更高的血糖达标率、更好的注射体验以及减少不良反应的发生^[6]。本研究通过对无针注射器和胰岛素笔进行多角度的对比,探讨无针注射器在胰岛素治疗中的优缺点,以期为临床医师和糖尿病病人在血糖控制方面提供一定的参考。

1 工作原理概述

无针注射或称喷射注射,是基于高速气流原理,以超细、高速、直线的方式将药物从细孔高速射出,通过喷雾状弥散分布,有利于药物的快速吸收,从而起到良好的临床效果。其基本结构包括动力源(主要包括弹簧、气体、电磁、激光等动力源)、动力装置、合适的喷嘴,主要的影响参数是:喷嘴直径、穿透深度、喷射功率,还依赖于接触皮肤的性能。注射孔深度是在孔内射流速度小于孔形成速度之时确定,孔末端剩余的撞击射流以接近球形的方式分散^[7]。这种射流非常快(一般为150~300m/s),直径极小,进入皮肤内的深度有限,对神经末梢产生的刺激较小,不会给病人带来明显的刺痛感。而胰岛素笔,作为小瓶和注射器的紧凑、方便且更加精确的替代产品,结构主要包括含药筒形式的胰岛素容器,针头和剂量指示三部分。通过按压传动装置,药液借助于针头穿刺皮肤的作用,自针尖溢入皮下组织,发挥作用。因为二者促进药液进入皮下方式、分布状态均不同,从而形成各自的注射技术的特点。

2 药理学特征及临床疗效

无针注射,作为一种新型注射技术受到越来越多的关注,近年来,国内外逐渐开展各种关于无针注射器和胰岛素笔各方面比较的研究,以求探索出更加适用于临床的降糖手段。

2.1 药效(PD)和药代动力学(PK) 国内Hu等^[8]开展了一项关于无针注射器与胰岛素笔进行比较的研究,结果显示使用无针注射的方法,胰岛素起效时间更迅速,葡萄糖输注时间显著提前,缩短降糖作用的持续时间,更加贴近内源性胰岛素分泌模式。Engwerda等^[9]招募18位健康受试者均给予皮下注射0.2 U/kg的门冬胰岛素,进行简单随机对照分组,然后分别使用喷射注射器和胰岛素笔进行葡萄糖钳夹试验,结果显示:与胰岛素笔相比,实验组最大葡萄糖输注率时间(T-GIR_{max})显著缩短;达到峰值胰岛素浓度的时间(T-Insm_{ax})减少,峰值胰岛素浓度(C-Insm_{ax})增加。此外,他还开展另一项平行研究^[10],实验过程类似,部分观察结果与上述相符,喷射注射缩短T-Insm_{ax}、T-GIR_{max};且该实验同时分析了两者间药理学终点的变异性,得出的结论为:在两个试验日,PK:喷射注射器组的T-Insm_{ax}平均时间差及方差较小,但胰岛素笔组的C-Insm_{ax}差异较小;PD:喷射注射器组T-GIR_{max}平均个体内时间差较小、方差相似,但喷射注射器组个体内变异系数略高。因此,笔者认为,我们不仅需要研究使用这些装置注射胰岛素的PK和PD,还要关注它们

药理学特征的变异性。

2.2 临床疗效 多项研究通过检测指尖血糖、静脉血糖以及糖化血红蛋白等指标,得出无针注射器的降糖效果明显优于胰岛素笔的结论^[11-12]。而且在使用不同胰岛素剂型时,无针注射可以更好地调节血糖,尤其是在改善餐后血糖、减少血糖波动方面。Guo等^[13]开展了一项关于T2DM病人分别使用无针注射器和胰岛素笔的临床研究,结果显示,无针注射器注射速效胰岛素类似物或短效胰岛素,与胰岛素笔相比,餐后1h内的血糖控制更佳,餐后血糖波动更少。

2.3 受试对象不同 无针注射在PK、PD上的表现同样更佳。De Galan BE等^[14]的研究表明,对健康人群使用两种给药方法时,喷射注射器组胰岛素达峰时间更早,峰值浓度更高,而且在体质量指数(BMI)较高的人群(BMI>23.6 kg/m²)中效果较显著。此外,De Wit HM等^[12]对10例超重或肥胖的成人T1DM病人和10例接受胰岛素治疗的T2DM病人用喷射注射或胰岛素笔注射方式给予相应剂量的门冬胰岛素治疗,评估PK和PD特征,得出无针注射速效胰岛素后可更快降低超重或肥胖糖尿病病人的高血糖水平。由此可见,无论是对健康人群还是糖尿病病人而言,无针注射均存在一定的优越性,并且体质量指数偏高的人群从中获益更多。

2.4 胰岛素注射的不良反应 研究表明,长期使用胰岛素笔会出现一些不良反应,如低血糖事件,以及注射相关的疼痛、出血、瘀伤、皮下脂肪增生(LH)或萎缩、针扎伤等等,极大地降低了病人的治疗效果以及生活质量^[15]。总结涉及的影响因素,大多与病人的注射技术相关,最常见的技术问题有重复使用针头、注射部位不轮换等。由于经济条件的限制和操作便利性,重复使用针头的现象在全球糖尿病病人中很常见^[16]。重复使用针头,会影响注射剂量的准确性,增加病人疼痛,促进LH形成,胰岛素吸收效果差,加重疾病负担和医疗支出。纪立农等^[17]发现针头的重复使用次数超过7次是LH形成的独立危险因素。长期使用胰岛素笔治疗的糖尿病病人LH发生率非常高,近期一项系统分析^[18]报道在注射胰岛素的病人中检查出有约38%的皮下组织已经出现硬结;国内也有相关研究报道糖尿病病人中总的LH患病率为53.1%,T1DM病人中占73.1%,T2DM病人中占51.6%^[19]。胰岛素笔注射有时会出现出血、疼痛等不适,这是导致病人恐针的主要原因。针头注射引起糖尿病病人不同程度的焦虑与疼痛,但由于LH部位痛觉减退,病人会倾向于选择LH部位进行注射以减少疼痛,从而导致恶性循环,

血糖控制不佳、波动大,低血糖发生率增加^[20]。除此之外,针刺伤、血源性感染的现象也不容忽视。目前,对于无针注射可能产生的不良反应意见不一,一些研究称无针喷射注射后无局部反应,但也有研究报道明显不良反应的案例,包括立即疼痛、延迟疼痛、出血和血肿,导致病人的接受程度不一^[21]。这可能与胰岛素注射剂量、注射装置操作不当,比如喷射无法正常穿透皮肤,或者喷射过深等相关。Xing等^[22]对无针注射器与胰岛素笔的不良反应发生率进行了比较,结果表明无针注射的红肿、出血、淤青等不良反应发生率更低。由此可见,使用无针注射器或胰岛素笔皮下注射胰岛素均可能产生相关的不良反应,而两者在该方面优劣性尚未得到统一评价。

2.5 注射体验 胰岛素笔是胰岛素注射装置发展中的重要里程碑,它操作简单、携带方便、剂量调整精确,使得糖尿病人群生活方式更加灵活。糖尿病病人中胰岛素笔的使用人数逐年增长,美国的一项回顾性研究发现,从2005年到2011年间,胰岛素笔的使用比例已经达到50%左右,远远超过注射器^[23]。虽然胰岛素笔注射时的疼痛感较注射器大大降低,但很多病人仍因对针头的心理障碍而拒绝启动胰岛素治疗^[24]。无针注射器的产生大大减轻这一心理负担,缓解焦虑、消除意外刺伤等不适感受,改善药物依从性,从而提高血糖达标率。某些研究通过疼痛视觉模拟量表、生存质量评分量表或调查病人满意度具体评价两者的注射体验,显示无针注射器的感知疼痛低于针头^[25-26]。并且,在应用于麻醉剂、疫苗等其他药物时,无针注射的痛苦程度均较针头减轻^[27-28]。但无针设备相对胰岛素笔而言操作比较复杂,比如无针注射装置输送的胰岛素必须单独从药管中抽出,然后使用适配器进行转移,并且一次导入的胰岛素量有限。老年及儿童糖尿病病人在使用时存在一定的困难,因此无针注射器的使用还应考虑其个体需求。

2.6 经济负担 成本是无针注射器可接受性的一个重要考虑因素。目前胰岛素笔操作简易、价格便宜,并且其广泛使用后低血糖事件发生率降低加上住院人数下降,大大减轻了国家的糖尿病医疗负担;而无针注射器价格不亲民,并且其药管和取药接口同样也是一次性使用的,总体支出费用相对较高。但是,长远来看,无针注射器能够节省胰岛素用量,可能减少高胰岛素带来的副作用。Xing等^[22]将62名T2DM病人纳入一项多中心、随机、前瞻性、交叉研究,接受无针注射器或胰岛素笔皮下注射甘精胰岛素治疗,两组空腹血糖均达到控制目标,结

果显示无针组需要的胰岛素剂量低于对照组,并且差异随着胰岛素剂量的增加更加明显。张钰等^[29]的研究同样表明在达到相似血糖控制水平的情况下,无针注射器使用的胰岛素剂量较胰岛素笔减少。如今无针注射器上市时间不长,相信随着制造工艺的进步及普及程度的提高,其成本可能会逐渐降低。

3 总结和展望

无针注射器注射胰岛素的创新发明,建立在胰岛素笔之上,较胰岛素笔有很多明显区别。通过改进装置技术,它不仅具备胰岛素笔的优势,如剂量的准确控制、较高的安全性等,而且避免了针扎伤、药液浪费等情况的发生,帮助病人克服了对针头的恐惧感,从而提高治疗的依从性,为糖尿病人群带来更多更优质的选择。但是在注射胰岛素方面,无针注射发展时间不长,目前尚存在体积大、费用高等不足,在技术方面与国外仍存在一定的差距,比如喷射时如何保证射流的稳定性等专业问题仍有待研究。作为市面上最新颖的注射工具,其知晓率及使用率尚不高,一些病人甚至医护人员对其使用方法不甚了解。因此,在未来的道路上,无针注射胰岛素技术仍有很大的发展空间,如何精简仪器外形、改良机械设计、重视注射技术教育以及进行更严谨的科学实验,值得我们每一个科研工作者去思考、去探索,从而让更多病人从新技术中获益,用更少的治疗成本获得更佳的临床效果。

参考文献

- [1] IILONEN J, LEMPAINEN J, VEIJOLA R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(11): 635-650.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [3] TAN YZ, CHEEN MHH, GOH SY, et al. Trends in medication utilization, glycemic control and outcomes among type 2 diabetes patients in a tertiary referral center in Singapore from 2007 to 2017 [J]. *J Diabetes*, 2019, 11(7): 573-581.
- [4] SONG Z, GUO X, JI L, et al. Insulin injection technique in China compared with the rest of the world [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(6): 2357-2368.
- [5] TOSUN B, CINAR FI, Topcu Z, et al. Do patients with diabetes use the insulin pen properly? [J]. *Afr Health Sci*, 2019, 19(1): 1628-1637.
- [6] 中华糖尿病杂志指南与共识编写委员会. 中国糖尿病药物注射技术指南(2016年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 9(2): 79-105.
- [7] ZENG D, KANG Y, XIE L, et al. A mathematical model and experimental verification of optimal nozzle diameter in needle-free injection [J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(4): 1086-1094.
- [8] HU J, SHI H, ZHAO C, et al. Lispro administered by the QS-M

- needle-free jet injector generates an earlier insulin exposure [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(9):1203-1207.
- [9] ENGWERDA EE, ABBINK EJ, TACK CJ, et al. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8):1804-1808.
- [10] ENGWERDA EE, Tack CJ, DE GALAN BE. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability of insulin when administered by jet injection [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2017, 11(5):947-952.
- [11] 王莹, 吴东红, 窦春侠, 等. 糖尿病患者胰岛素治疗过程中应用无针注射器与胰岛素注射笔的临床效果差异比较 [J]. *中国医药*, 2017, 12(7):1015-1017.
- [12] DE WIT HM, ENGWERDA EE, Tack CJ, et al. Insulin administered by needle-free jet injection corrects marked hyperglycaemia faster in overweight or obese patients with diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11):1093-1099.
- [13] GUO L, XIAO X, SUN X, et al. Comparison of jet injector and insulin pen in controlling plasma glucose and insulin concentrations in type 2 diabetic patients [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(1):e5482. DOI: 10.1097/MD.0000000000005482.
- [14] DE GALAN BE, ENGWERDA EE, ABBINK EJ, et al. Body mass index and the efficacy of needle-free jet injection for the administration of rapid-acting insulin analogs, a post hoc analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(1):84-86.
- [15] FRID AH, KREUGEL G, GRASSI G, et al. New insulin delivery recommendations [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(9):1231-1255.
- [16] SPOLLETT G, EDELMAN SV, MEHNER P, et al. Improvement of insulin injection technique: examination of current issues and recommendations [J]. *Diabetes Educ*, 2016, 42(4):379-394.
- [17] 纪立农, 孙子林, 李启富, 等. 中国四城市糖尿病患者胰岛素注射相关皮下脂肪增生的横断面研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(10):721-727.
- [18] DENG N, ZHANG X, ZHAO F, et al. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetes patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 9(3):536-543.
- [19] JI L, SUN Z, LI Q, et al. Lipohypertrophy in China: prevalence, risk factors, insulin consumption, and clinical impact [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2017, 19(1):61-67.
- [20] KALRA S, JAWAD F. Primary care lipohypertrophy [J]. *J Pak Med Assoc*, 2016, 66(6):779-780.
- [21] RIDYARD CH, DAWOUD DM, TUERSLEY LV, et al. A systematic review of patients' perspectives on the subcutaneous route of medication administration [J]. *Patient*, 2016, 9(4):281-292.
- [22] XING Y, XIE X, Xu J, et al. Efficacy and safety of a needle-free injector in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus treated with basal insulin: a multicentre, prospective, randomised, crossover study [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(9):995-1002.
- [23] PEREZ-NIEVES M, JIANG D, Incidence EBY E., prevalence, and trend analysis of the use of insulin delivery systems in the United States (2005 to 2011) [J]. *Curr med opin*, 2015, 31(5):891-899.
- [24] BAROLET D, BENOHANIAN A. Current trends in needle-free jet injection: an update [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2018, 11:231-238.
- [25] 顾仁莲, 孙岩, 张薇. 无针注射器(QS-M)相对于胰岛素笔治疗糖尿病的疗效评价 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2018, 33(2):183-184.
- [26] KOJIC N, GOYAL P, LOU CH, et al. An innovative needle-free injection system: comparison to 1 ml standard subcutaneous injection [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(8):2965-2970.
- [27] HAJIMAGHSOUDI M, VAHIDI E, MOMENI M, et al. Comparison of local anesthetic effect of lidocaine by jet injection vs needle infiltration in lumbar puncture [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(7):1225-1229.
- [28] BATTULA N, MENEZES V, HOSSEINI H. A miniature shock wave driven micro-jet injector for needle-free vaccine/drug delivery [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2016, 113(11):2507-2512.
- [29] 张钰, 刘司漩. 无针注射器与来得时糖尿病患者血糖控制的疗效分析 [J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(1):111. DOI:10.3969/j.issn.2095-6681.2019.01.081.

(收稿日期:2020-02-07,修回日期:2020-03-11)

◇ 编读往来 ◇

校对诀要

为保证作者文稿刊出准确无误,责编会将编辑的文稿发回作者,要做好这份刊前稿样的核校,作者的操作诀要是:(1)必须回答编者提出的问题(将有批注或文字提问)。详核文题、作者姓名和单位名称(邮编)、科室。(2)对正文(包括外文拼写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等认真细致逐一校对。无原则问题,尽量不改动。(3)务请核查文内角码是否与文末参考文献序号相对应。参考文献缺项的内容,按本刊规定格式补充(如前3位作者全部著录,卷、期要同时写明,作者名、刊名宜缩写)。(4)认真核查法定计量单位及药物剂量;认真核校文内、表和图中的数字有无计算错误;认真复核统计学处理,写出统计量的具体值(如 χ^2 值、 t 值、 P 值的大小)。(5)若改动,必须将编辑编审的电子稿(编辑发回的刊前稿样)下载后用“修订格式”直接修改发回即可——切勿删去修改痕迹。切勿另行启用其他稿样修改。(6)校毕应于3 d内发回修改稿,可附以修改说明。

(郝希春)