

搭载小球藻、穿上“防护罩”

新型递送系统让口服胰岛素更有效

江 耘 洪恒飞 卢馨怡

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病,由于患者体内胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗等引起血糖调节功能受损,因而必须使用外源胰岛素进行治疗。其中,口服胰岛素使用方便、患者依从性好,但却很难克服胃肠道严苛的三重屏障,临床上尚未实现应用。

7月16日,笔者获悉,浙江大学爱丁堡大学联合学院周民研究团队与浙江大学医学院附属第二医院(以下简称浙大二院)严盛教授利用绿色营养源食品小球藻吸附胰岛素,并用海藻酸钠凝胶将其包裹,制成微藻—胰岛素复合口服递送系统。该递送系统可在小鼠实验中保护胰岛素“突围”,在肠道内实现响应性药物释放。相关论文近日发表于国际期刊《美国化学学会·纳米》(ACS Nano)。

1 注射给药存在诸多不便

国际糖尿病联盟(IDF)2021年发布的第10版《IDF全球糖尿病地图》显示,彼时全球有5.37亿名成年人患有糖尿病;中国有1.41亿名成年人患有糖尿病,约占国内成年人口总数的13%。

糖尿病主要分为1型糖尿病与2型糖尿病。浙大二院内分泌科副主任医师康英秀介绍,1型糖尿病是儿童期最常见的慢性疾病之一,但成年人患1型糖尿病也时有发生。其主要病因是产生胰岛素的胰岛β细胞遭到破坏导致胰岛素缺乏。

临床上大多数糖尿病患者所患的是2型糖尿病,其由遗传和环境因素共同作用形成,患者通常因摄入高糖膳食过多导致胰岛素需求增加,从而产生胰岛素抵抗,或受体细胞对胰岛素缺乏敏感性,使血糖无法得到及时处理。两种糖尿病类型均会引发多种并发症。

当人体自身分泌的胰岛素不足以控制血糖,就需要补充外源胰岛素。1921年,加拿大科学家首次发现并提纯了胰岛素。1965年,我国科学家成功合成结晶牛胰岛素,这也是世界上首个人工合成的蛋白质。

“目前胰岛素的给药方式主要为皮下注射或者是静脉给药。”论文第一作者、浙江大学博士生任超杰介绍,很多患者需要每天注射胰岛素,但注射方式的缺点很明显,比如准备工作太多、胰岛素需要在冰箱冷藏、会产生疼痛感等。

在副作用方面,长期在同一部位注射胰岛素的患者,皮下脂肪容易萎缩或增生肥大;患者注射部位可能出现红肿、瘙痒、荨麻疹、血管神经性水肿;注射剂量过大,会使血糖迅速下降,引发饥饿、眩晕和四肢麻木等症状。

如今,科学家们正致力开展鼻腔、口腔、肺部给药等多种非侵入式胰岛素给药途径的研究,以造福糖尿病患者。



2 口服胰岛素面临三道屏障

通常情况下,口服药通过人的食道进入胃肠道,经消化液溶解,被小肠绒毛吸收进入血液和淋巴系统,随着血液循环到达全身。

由于胰岛素是由多个氨基酸合成的肽类物质,属于蛋白质类激素,分子量较大、易被酶降解、渗透性低,经口服渠道参与全身循环之前需要闯过化学、酶、渗透三道屏障,即胃肠道内复杂多变的酸碱环境,消化系统包含的多种蛋白酶,以及在渗透环节中因肠道上皮细胞紧密排列产生的狭窄通道与杯状细胞创造的黏膜屏障。

任超杰介绍,胰岛素进入血液前必须保持完整的结构,但有这三道屏障,途中很容易被吸收截停,失去降血

糖的作用。这也是胰岛素不能口服,需要注射给药的重要原因。

“提高口服胰岛素生物利用度,关键要提升其在消化道中的稳定性和在肠道细胞中的转运效率。”周民说,目前主要有3种技术路线:修饰胰岛素的化学结构、寻找安全高效的吸收促进剂以及设计新型递药系统。

在修饰胰岛素的化学结构方面,有科研人员发现,胰岛素与低分子量鱼精蛋白共价连接可显著改善肠黏膜层和上皮细胞的通透性,胰岛素—胆酸共价偶联物可借助回肠胆盐转运蛋白被小肠吸收……然而,共价修饰可能会影响胰岛素的生物活性。

就吸收促进剂而言,pH调节剂和

酶抑制剂可以帮助胰岛素抵抗酶的降解,黏液渗透剂可促进胰岛素通过黏膜屏障。虽然在实验阶段,多种促进剂均有不同程度的效果,但要用于临床,许多问题还有待解决。

比如今年1月,以色列公司Oramed Pharmaceuticals宣布旗下口服胰岛素ORMD-0801治疗2型糖尿病的Ⅲ期临床没有达到主要终点和次要终点。这一采用了pH防护包衣和蛋白酶抑制剂等多种方法的口服胰岛素以失败告终。

“新型递药系统的载体种类多样。”周民介绍,比如基于脂质材料的纳米载体、二氧化硅纳米粒等无机纳米载体,均被用于开发胰岛素递送系统。

3 新递送系统“使命必达”

周民介绍,微藻可以利用表面结构或非共价静电相互作用运载药物。研究团队在前期筛选多种不同类型微藻对胰岛素的负载能力时发现小球藻效果最佳,因此决定用小球藻来吸附胰岛素。

周民介绍,他们团队设计的递送系统所使用的海藻酸钠凝胶具有高黏度,可有效隔绝消化酶,还能在近中性和碱性环境溶解,但其在酸性环境不溶于水,可使胰岛素不被胃酸破坏,更易在小肠被吸收,这等于闯过两道屏障。

当胰岛素几经险阻,借助海藻酸钠凝胶抵挡住蛋白酶的“轰炸”和胃酸侵袭后抵达小肠,便会迎来最后一道屏障——肠道渗透屏障。

“肠道吸收主要跨细胞和细胞旁两种途径。”周民介绍,有的研究利用渗透增强剂强行打开肠道上皮间隙,通过细胞旁途径使胰岛素分子通过,但存在肠道损伤的风险。此次团队研究的口服

胰岛素递送系统,外覆的海藻酸钠凝胶能够黏附在肠壁,延长滞留时间的同时创造出相对安全的递送环境。胰岛素委身于小球藻,又得海藻酸钠凝胶庇佑,在肠道能够安全、缓慢地游离出来,通过肠道上皮细胞的胞吞、胞吐进入血液。

任超杰补充道,在他们的研究中,也有保持完整结构的递送系统被肠道M细胞(可简单理解为肠道的巨噬细胞)摄取并转运到淋巴循环,最终进入血液。两种吸收机制一主一辅、一快一慢,保证该递送系统拥有有效和长期的降血糖作用。

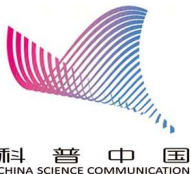
此次研究中,团队构建了链脲佐胰岛素诱导的1型糖尿病小鼠模型,发现其口服微藻—胰岛素复合口服递送系统后,体内血糖明显降低,并在12小时内保持稳定水平。与此同时,团队发现长期饲喂载体小球藻和海藻酸钠凝胶能够有效改善2型糖尿病小鼠的肠道菌

群紊乱,显著提高其胰岛素敏感性,改善其胰岛素抵抗情况,并缓解小鼠脏器损害。

此外,团队通过研究微藻—胰岛素复合口服递送系统的体外和体内生物安全性、观察30天内每日口服该递送系统的小鼠,初步验证了该递送系统具有良好的生物相容性。

“这一递送系统的可行性已在小鼠身上得到了验证,且该递送系统具有原料天然、无毒、低成本的优势,可以制成冻干粉末,便于长期储存和运输。”周民表示,但要迈向产业化,还得开展大型动物实验对其进行系统验证。

周民告诉记者,和其他新药研发历程相似,该递送系统要真正变成产品,要经历临床试验、安全性评价等阶段,在此期间,技术改进、风险投资缺一不可。瞄准产业化目标,相关工作正在有序进行。



中国科协主办



科普中国APP

耳石症复位后注意啥？

很多人有过这样的经历：睡觉时一翻身或者起床时,突然发生剧烈的眩晕,天旋地转,严重的还会伴随恶心呕吐,这可能是患了耳石症。耳石症又称为良性阵发性位置性眩晕,是指头部迅速运动至某一特定头位时出现的短暂阵发性发作的眩晕和眼震。正常情况下耳石是附着于耳石膜上的,当一些致病因素导致耳石脱离,这些脱落的耳石就会在内耳内被称作内淋巴的液体里游动,当人体头位变化时,这些半规管亦随之发生位置变化,沉伏的耳石就会随着液体的流动而运动,从而刺激半规管毛细胞,导致机体发生强烈性眩晕,时间一般较短,数秒至数分钟。得了耳石症,最好的治疗方法就是复位治疗,大部分患者只需一两次复位就可以完全回复正常。

很多耳石症患者经过复位治疗以后,回家还是有晕乎乎的感觉,或者是小心翼翼,恐怕一不小心石头又掉出来,于是不断打电话咨询。那么复位以后一般要注意些什么呢?

- 1.复位后不要马上走动,更不宜驾驶机动车,最好静坐休息半小时再走动。
- 2.尤其是水平半规管复位以后一般要避免患侧卧位一周左右,假如是左耳的结石脱落,那么睡觉时就要右侧卧位,不要往左侧翻身。建议复位治疗3-5天内抬高床头30度左右。如果不是手摇床,可以被子叠一下,被子上面再放枕头,设置一个30度左右的斜坡。
- 3.复位后2-3天内,躺下、起床或翻身时动作应缓慢,不可进行剧烈运动,尤其是摇头、跳跃等,尽量避免头部受伤,不要拔牙等,否则头部的震动极易诱发耳石脱落,引起眩晕再次发作。
- 4.养成良好的生活、饮食习惯。保证充足的睡眠,避免熬夜或过度劳累,注意日常清淡饮食,避免进食过于辛辣刺激性食物,忌烟、酒、浓茶等。
- 5.很多病人复位以后还有头重脚轻的感觉,走路足漂,颈部僵硬,这是前庭功能尚未完全康复所致,不必紧张,可以口服敏使朗等药物治疗,保证睡眠,适当走动,这样有助于前庭功能尽快康复。也可以走“一”字步行走或者打太极拳等活动加强前庭康复锻炼。
- 6.得了耳石症可不可以自己在家复位?耳石症又名良性阵发性位置性眩晕,一般不会有生命危险。病人一旦得病,应该到有经验的、治疗眩晕的专科医生那里去诊治。耳石症的手法复位看似简单,但是必须由专业医生进行。而患者或非专业人士自行复位往往达不到效果,甚至会适得其反,加重病情。假如病人的颈椎有严重问题,盲目复位还可能出危险。最后,如果症状长时间得不到缓解,一定要及时复诊,必要时做一个颅脑核磁共振和脑血管超声检查,排除颅内占位以及脑血管病变。

霍希利

体检后血清脂蛋白(a)升高是怎么回事？

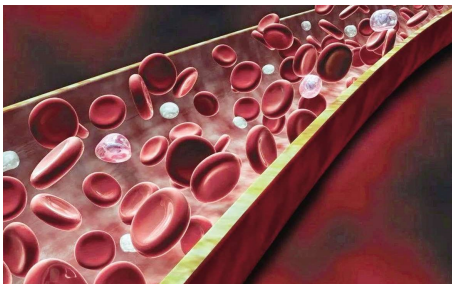
体检后,小王发现连续两年来都是血脂这一项里的脂蛋白(a)升高,看着不胖的体型,可这是为什么呢?今天,我们来谈谈一个与心血管健康密切相关的指标——脂蛋白(a),探讨它对我们健康的影响。

- 1.什么是脂蛋白(a)?
脂蛋白(a)是一种由脂质和蛋白质组成的血液中的颗粒,它是一种特殊的脂蛋白,与胆固醇相关。它在一定程度上与动脉粥样硬化和心血管疾病的风险增加有关。
- 2.脂蛋白(a)为什么会升高呢?
脂蛋白(a)的升高主要受到基因因素的影响,也就是说,它与遗传有关,如果你的家族中有心血管疾病的患者,尤其是父母或近亲,那么你可能更容易出现脂蛋白(a)升高的情况。其他因素包括肥胖、高胆固醇饮食、吸烟、缺乏运动、糖尿病等。这些因素可能与基因相互作用,进一步提高了脂蛋白(a)水平。

3.脂蛋白(a)升高对我们的健康有什么影响呢?
高水平的脂蛋白(a)与动脉粥样硬化的风险增加有关,它可以促使胆固醇在血管内沉积,并形成斑块,导致血管狭窄和堵塞,从而增加心脏病和中风的风险。需要注意的是脂蛋白(a)升高并不是唯一的心血管疾病风险指标,我们还应该综合考虑其他因素,如总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等指标,以获得更全面的风险评估。

总结起来,脂蛋白(a)升高可能增加心血管疾病的风险,但它并不是单一的风险指标,了解自身的风险因素,采取积极的健康生活方式,并与医生合作制定个性化的防控方案是保持心血管健康的关键,预防胜于治疗,关爱自己的心脏健康,让我们生活更加美好!

郑昕



冯 静

随着新闻2013年《中国好声音》全国总冠军——张恒远,因恶性黑色素瘤去世消息的传播,晋城市人民医院皮肤科室涌来很多患者前来咨询黑色素瘤和切除色素痣。许多人感到疑惑,恶性黑色素瘤到底是什么病?怎么会如此残酷地夺走年轻人的生命?那么自己身上长的到底是恶性黑色素瘤还是色素痣?色素痣会不会恶变?接下来我将讲解一下色素痣与恶性黑色素瘤的区别,以及生活中我们需要警惕哪些现象。

色素痣是人体最常见的良性肿瘤。色素痣也叫做痣细胞痣或痣,是黑色素细胞瘤的一种,可发生于身体任何部位。临床表现为表面平整或乳头瘤样增生的斑疹、斑片、丘疹、棕色、黑色或正常皮色,部分表皮有毛。小的痣细胞痣直径约毫米到一厘米,大的痣细胞痣直径超过二十厘米,称为巨大黑色素细胞痣。一般痣细胞痣于3-4岁时出现,逐渐增多、增大,青春期达到高峰,其后颜色逐渐变浅。

根据痣细胞痣出现的时间分为先天性色素痣和获得性色素痣,先天性色素痣即出生时就已存在,获得性色素痣多发生于儿童或青少年。

根据痣细胞在皮肤中位置不同,分为三种类型。1.交界痣,痣细胞位于表皮、真皮交界处,细胞形态为痣细胞,功能类似于黑色素细胞,可产生大量黑色素,皮疹较小,直径1-6mm,扁平无毛,光滑,色深,可发生于身体任何部位。在掌跖处发生的痣常为交界痣,可以转变为混合痣或皮内痣。2.皮内痣,痣细胞位于真皮内,皮疹较大,常呈半球形隆起丘疹或结节,表面光滑或乳头瘤样增生,皮色或棕色,时有毛发穿出。3.混合痣,痣细胞同时位于表皮和真皮交界处以及真皮内,介于交界痣和皮内痣之间。皮疹小,稍高出皮面,色深,有时表面有毛。

色素痣与恶性黑色素瘤



色素痣



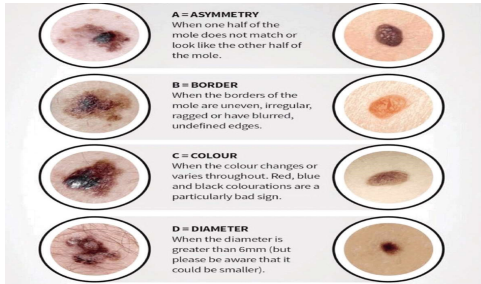
恶性黑色素瘤

恶性黑色素瘤,是正常皮肤中恶性黑色素细胞增生引起的,可能起源于痣细胞痣、蓝痣、着色性干皮病等,也可能由于外伤、日晒、慢性炎症刺激、瘢痕等诱发。其发病与体外环境和体内因素关系密切。体外环境中日晒和紫外线暴露是最显著的相关因素。体内因素主要是人种和基因,白种人发病率较高,且多发生于日光暴露部位,而黑种人发病率最低,黄种人介于两者之间,且多发于肢端。

恶性黑色素瘤简称恶黑,好发于面部和四肢末端,也可发生于眼球、口腔黏膜、外阴和肛门黏膜。根据临床和病理改变黑色素瘤主要分为四型。1.结节型黑色素瘤,可以发生于身体任何部位,临床表现为黑色隆起性结节或斑片,快速生长形成菜花状,表面出现坏死或溃疡,早期转移,预后差。病理表现为肿瘤细胞垂直生长浸润生长,无水平扩散,一般结节周围无肿瘤细胞。2.浅表播散型黑色素瘤,好发于非暴露部位,临床初期为色素性斑点,经数月或数年持续增大,而后逐渐隆起形成黑色或黑褐色浸润性结节或斑片,伴溃疡出血。病理表现为垂直生长表皮各层均可见黑色素瘤细胞,个大、透明,类似paget细胞。3.肢端雀斑样痣型黑色素瘤,又称肢端恶黑,我国常见类型。好发于掌跖、指甲下。临床初期为棕色斑片,经数年或数十年持续生长,在逐渐增大的斑片上出现黑色浸润性结节,可伴溃疡、坏死出血。发生于甲下的黑色素瘤

可越过甲板皱,侵犯甲小皮和周围皮肤。病理上表现为恶性黑色素瘤细胞在表皮基底层和下方棘层增生浸润。四、恶性雀斑样痣型黑色素瘤,好发于老年人暴露部位,如面部。临床初期为黑棕色斑点,经数十年持续增大,生长比较缓慢、温和,易误诊为雀斑样痣。

生活中色素痣出现哪些信号提示恶变可能需要手术切除呢?首先掌握部位色素痣,因为经常摩擦,建议大于6mm手术切除。先天巨痣亦有恶变可能,建议手术切除。生活中出现以下信号,黑棕色黑斑点或斑片上,逐渐出现蓝黑色结节斑片,边界不清,颜色不均匀,表面溃疡出血或周围出现卫星灶等。黑色素瘤容易早期发现淋巴结和血型转,需高度警惕。移根据国际ABCDE原则,早期筛查诊断黑色素瘤非常重要。皮肤镜、皮肤普通病理和免疫组化可以帮助明确诊断。为了帮助患者早期筛查黑色素瘤,国际上制定了ABCDE标准,描述了早期黑色素瘤的五个变化特征:A不对称;B边缘不规则;C颜色改变;D直径增大>6mm;E表面隆起。通过该标准方便黑色素瘤的早期筛查与自查,改善恶性黑色素瘤的预后。



(作者系晋城市人民医院皮肤科主治医师)