人因工程应用于药械组合产品开发中的启示

卢望丁[1]，陈桂良[2]，罗华菲[1]，王　健[1]，葛渊源[2]，张景辰[2*]
（1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 上海药品审评核查中心，上海 201210）

摘要：随着现代科学技术的快速发展，药械组合产品成为医疗产品创新的热点。集合了药品与医疗器械功能的药械组合产品普遍具有风险高且技术性能复杂等特点。中国药械组合产品的研发还处于起步阶段，相对应的监管体系也需要逐渐完善。美国 FDA 发布的指导原则阐述了人为因素在药械组合产品开发中的关键作用，以及人因工程对产品安全性和有效性的重要意义。借鉴 FDA 相对成熟的审评思路，对增进中国药品监管部门在药械组合产品审评体系中关于人因工程的理解及对相关指标的评判有着积极的推进作用。

关键词：药械组合产品；人因工程；研发；设计
中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1034-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.007

Enlightment from the Application of Human Factors Engineering to Development of Drug-device Combination Products

LU Wangding[1], CHEN Guiliang[2], LUO Huafei[1], WANG Jian[1], GE Yuanyuan[2], ZHANG Jingchen[2*]
(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210*)

ABSTRACT: Drug-device combination products have become a hot spot of innovation with the rapid development of modern science and technology. Drug-device combined products integrate the functions of medicines and medical devices, so they generally have the characteristics of high risk and complex technical performance. The development of drug-device combination products in China is still in its infancy and the regulatory system needs to be gradually improved. The guidances issued by U.S. FDA describe the key role of human factors engineering in the development of drug-device combination products, as well as the importance of human factors engineering to product safety and effectiveness. The relatively mature review thinkings of U.S. FDA might have a positive role in promoting the understanding of human factors engineering and evaluation of some related indicators for drug-device combination products of regulatory authorities in China.

Key Words: drug-device combination product; human factors engineering; development; design

随着药械组合产品在临床范围内的应用越来越广泛，越来越多的制造商在药械组合产品的研发方面投入了更多的关注。在改良型新药的立项过程中，考虑如何采用药械结合手段解决未满足的临床需求，也进一步推进了药械组合产品的开发。虽然药品与医疗器械组合在一起形成的医药产品已在临床上被广泛应用，但经国家药品监管部门正式批准上市的药械组合产品数量有限，中国药械组合产品总体上仍有较大的发展空间。

1　药械组合产品的定义

2009 年 11 月发布的《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》（原国家食品药品监督管理局通告 2009 年第 16 号）中，首次明确了药械组合产品

收稿日期：2022-05-10
作者简介：卢望丁(1990—)，女，博士，从事经皮制剂以及吸入制剂的研发。
通信作者：张景辰(1982—)，男，博士，正高级工程师，长期从事药品监管科学方面的研究。
E-mail：zhangjingchen@smda.sh.cn

是指由药品与医疗器械共同组成，并作为一个单一实体生产的产品。根据其首要作用模式的不同，药械组合产品可分为以药品为主和以医疗器械为主。但是，将药品和医疗器械组合在一起形成的单一实体产品，并非都属于药品监管部门认可的药械组合产品，只有经过国家药品监管部门界定后确认属于药械组合产品的，才能被注册为药械组合产品。根据 2021 年最新颁布的国家药品监督管理局《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》(2021 年第 52 号)，国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心负责药械组合产品属性界定工作，对受理的申请进行审查，并公布属性界定结果。

美国联邦法规《CFR - Code of Federal Regulations Title 21》(以下简称 21 CFR)3.2(e) 中定义，组合产品是指：由 2 种以上受监管的组分组成的产品，即由药物 / 器械、生物制品 / 器械、药物 / 生物制品或药物 / 器械 / 生物制品，通过物理、化学或其他方式组合或混合且作为单一实体生产的产品。2002 年，美国 FDA 成立了组合医疗产品办公室 (Office of Combination Products，OCP)，负责属性界定工作 (图 1)。《行业和 FDA 职员的医疗组合产品上市前路径的指导原则》(Principles of Premarket Pathways for Combination Products Guidance for Industry and FDA Staff) 明确阐述了产品归类的要求。随后于 2019 年颁布了关于药械组合产品上市前路径的相关原则，其中阐明药械组合产品可以归为三类：①以药品为主的药械组合产品；②以医疗器械为主的药械组合产品；③以生物制剂为主的药械组合产品。

2 人因工程在药械组合产品中的应用

FDA 提出药械组合产品整体的安全性、有效性与各组分密切相关。当药品、医疗器械和生物制品作为组合产品的组成成分时，除须遵循各自的法规要求外，还须满足组合产品的特殊要求。对于药械组合产品，器械的设计控制和药物开发预期都很重要。

人为因素 (human factors，HF) 和可用性研究能最大限度保证产品使用中的安全性和有效性，而且能降低产品风险。美国 FDA 已发布多项指导原则阐述人为因素在药械组合产品开发中的关键作用，以及对产品安全性和有效性的重要意义。自 2008 年起，FDA 建议申请新的药械组合产品时应提交完整的、与使用相关的风险评估报告和人为因素可用性报告。此外，药械组合产品生产企业应建立质量管理体系，基于适宜的原材料建立生产和过程控制程序，建立合理的设计、监测、生产流程和工厂设备控制系统，开展产品质量偏差的调查和分析等。药械组合产品制造商应同时满足药品和医疗器械生产质量管理体系的要求。

2.1 基本概念

人因工程是运用关于人类心理、生理等理论的知识，设计医疗器械，使医疗器械更符合人用特性，保障医疗器械被安全、有效使用的过程 [1]。

2.2 基本流程

在产品开发过程 (图 2) 中，先要进行风险评估，跟进组合产品的用户界面，以及用途和使用环

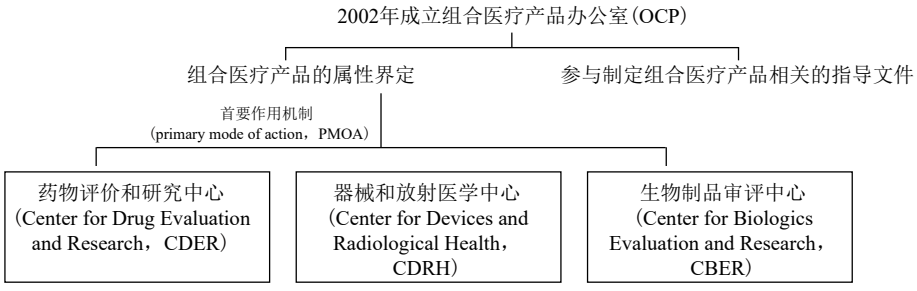


图 1 FDA 的沟通及鉴定流程

Fig.1 Communication and Accreditation Process of FDA

境。作为风险分析的一部分，设备制造商应识别和分析潜在的、与使用相关的危害，包括从类似产品报告的错误中吸取经验教训，并酌情纳入和验证能减轻或消除这些危害的设计特征。该评估用于产品的设计开发，可消除或最大限度减少可能造成伤害或危及医疗的使用错误。对于包含药物和器械组成部分的组合产品，器械设计控制要求和药物开发预期均适用于整个组合产品。在评估组合产品时，应在人因研究中评估产品用户界面的设计，以确保消除或减轻与产品相关的使用相关危害，减少因使用导致的患者不良事件和用药错误等相关错误[1]。最后，通过人因验证性研究确保最终用户界面的安全性和有效性。

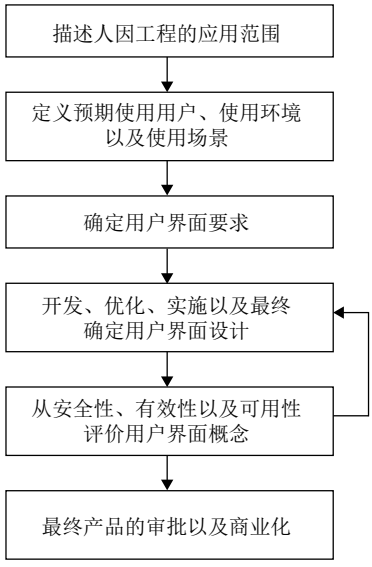


图 2　人因工程用于药械组合产品开发的关键步骤

Fig.2　Key Steps of Human Factors Engineering in the Application to Drug-device Combination Product Development

2.2.1　风险评估

风险评估是人因工程用于药械组合产品开发过程中的关键步骤。通过确认产品的高风险特征，从而改进产品的设计以消除与使用相关的风险。与使用相关的风险分析将有助于确定人因研究中的关键任务，从而确定人因研究中的优先测试项目，并确定测试中是否须包括特定使用场景。失效模式和影响分析（failure mode and effects analysis，FMEA）以及故障树分析是 2 种常用的方法。与使用相关的风险分析需要纳入的考虑点有：①所有预期的用途、用户和使用环境；②与组合产品相关的治疗或诊断程序；③相同应用场景下的类似产品；④其他可能影响组合产品安全使用的因素。此外，如果之前存在类似的组合产品，风险分析应包含这些产品已知的、与使用相关的问题。该信息可从申请人的自身经验、文献、不良事件报告和产品安全通告等公共途径获取。

2.2.2　人为因素形成性研究

人为因素形成性研究是指在迭代产品开发过程中的一个或多个阶段对组合产品用户界面进行的研究，以评估用户与产品的交互过程并识别其中潜在的使用错误。人为因素形成性研究是迭代的，研究中得到的结论可用来指导设计人员如何修改需要更改的用户界面（例如产品设计或标签更改），同时还可用于人因验证性研究。在人为因素形成性研究过程中，通过情景访谈、问卷调查等用户研究手段，可收集与目标用户和使用环境相关的信息，形成应用规范文档。再根据上述收集到的信息，设计出应对相应使用风险的产品，然后通过形成性测试，反复迭代并优化产品。

2.2.3　人为因素验证性研究

在人为因素验证性研究中，研究参与者代表预期用户，研究条件代表预期使用条件，旨在证明最终的组合产品用户界面可让预期用户在预期的使用条件下按照产品的预期用途使用，而不会出现严重的使用错误或问题。验证性研究应能证明最终组合产品的使用相关危害已被消除，或者缓解后的残留风险是可以接受的。产品上市后，如有任何设计的更改，需要考虑：①该设计更改是否以任意方式改变了用户界面（例如听觉、触觉、颜色识别、用户说明等）；②该设计更改是否会改变现有的关键任务或添加新的关键任务；③该设计更改是否会改变预期用户或其知识库。

2.3　药械组合产品开发中人因工程设计的考虑要点及案例

人因工程设计并无明确技术，只是通过对外观

形态、材质工艺、人机界面、色彩等方面的设计，影响使用者的感受，从而影响其使用行为（图 3）。

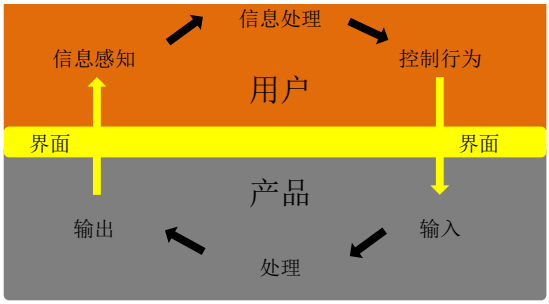


图 3 用户界面

Fig.3 User Interface

2.3.1 正常环境中使用的药械组合产品

2.3.1.1 预填充生物制剂

根据 21 CFR 3.2(e)，用于特定药物 / 生物制品的注射器通常被视为组合产品。组合产品属性界定工作的分配基于其主要作用方式，依据药物或生物制品分别分配给 CDER 或 CBER 进行监管（如图 1 所示）。产品设计和产品评价项目的设置，需要从人因角度进行考虑。注射器的设计应考虑预期的使用者人群、预期的使用适应证和使用环境 [2]。进行任务分析时，需要考虑在注射过程中用户的感知、认知和身体需求，以便了解设备的交互性和风险。通过细分注射顺序中涉及的步骤，可为 FMEA 提供研究基础，同时可指导进一步细化设计的要求。在注射器的设计和开发过程中，应仔细评估这些因素如何影响注射器的安全性和有效性，以及如何减轻这些因素的影响。

人因研究将评估用户与注射器的交互过程以及目标用户群体是否可以安全、有效地将注射器与指定的药物或生物产品一起使用。为了证明用户可以在随后的关键临床研究中安全、有效地使用注射器，需要对所有与用户相关的风险进行全面评估。同时，根据代表性用户的表现对设备的最终版本进行人为因素验证性研究。

根据注射器的特性及其预期用户群和使用环境，人因研究应侧重于产品使用的基本方面。例如，用户阅读、理解和遵守说明书的能力；准确使用注射器的能力；配制适当的剂量或者灌注注射器（如果需要）的能力；正确执行注射或自我注射；安全、正确地处理锐器和其他一次性材料 [2]。

2.3.1.2 吸入粉雾剂

粉雾剂产品的处方、装置及患者是否能正确使用装置是影响其治疗效果的关键因素 [3]。装置作为药物载具，还起到分散并递送药物颗粒至患者肺部的作用。装置内部的几何结构设计会影响药物颗粒在装置内部的分散情况，从而影响递送出装置的药物颗粒剂量以及经分散后药物颗粒的大小，这些都与肺部的药物沉积情况密切相关。而装置能否正常地递送和分散药物颗粒又基于患者对装置的正确操作，错误的操作会导致药物递送剂量及肺部沉积量不足 [4]，从而影响疗效。患者如何正确使用装置受两方面因素影响：①装置设计是否合理；②患者是否得到有效的培训，能否正确使用吸入装置 [5]。

基于吸入装置的复杂性，患者需要事先接受医护人员的培训，深入了解装置的操作方法后才能正常使用。然而，多数情况下，即使有了正确的培训，患者做出错误操作的情况依然存在，这是因为装置设计本身的合理性会直接影响患者能否正确使用装置 [6]。理想的吸入装置应该具有以下特征。首先，患者使用轻松，完全不会出差错，即使患者配合不佳或吸入技术出现偏差也依然可吸入有效剂量的药物 [7]。操作简单是满足该条件的一个重要因素。例如，对于传统的胶囊型粉雾剂产品，患者在使用之前需要手动装填胶囊，用手按下“刺破”按钮，使用完毕后还要将空胶囊倒出，操作相对烦琐，不利于正确操作。囊泡型装置将每次需要的剂量预分装至一个个囊泡当中，虽然改善了胶囊型装置装填不便的缺陷，但吸入前仍需要将铝箔撕破或刺破，因此患者在吸入前依然需要进行准备动作，如 Advair Diskus（舒利迭，沙美特罗替卡松粉雾剂）在使用前需要患者拨动滑竿。Spiromax 和 NEXThaler 等新型储库型装置将患者的操作步骤简化为“打开盖子 - 吸药 - 关上盖子”，无需吸药前的准备动作，因而减少了患者因装置操作复杂而造成的错误。但这

两款新装置依然有共性缺点，就是需要保证装置被竖直握持，从而确保从装置储药桶中分出的单次药物剂量是准确的[8]。

其次，一个理想的粉雾剂装置要能让患者在提供尽可能小吸力的情况下获得最大的药物颗粒分散程度。对于一些重度慢性阻塞性肺疾病患者，即使吸入装置的阻力较低，也较难产生较高的流速。将装置进气口缩小，的确能提升粉雾剂装置内部的气流流速，从而提升气流的湍流作用，但这同时也提高了装置整体的流阻，对于上述患者并不友好。因此，理想的粉雾剂装置应能同时兼顾患者的肺功能（吸气流速）及装置的分散能力，然而目前大部分的上市粉雾剂装置设计中没有关注到这一点。

再次，理想的装置每一次递送出的药物剂量都应精确、一致，药物在肺内能均匀分布，且具有自动计数功能，使患者能方便、容易地确定已使用的药量和剩余的药量[9]。美国 FDA 曾经对多剂量粉雾剂的装置有过关于计数器的要求描述，即需要每一个多剂量粉雾剂装置都具有计数或提示功能，能告知患者装置内药物剂量的使用情况。除了计量剩余的药物量外，有些计数器还能防止患者在达到规定的药物使用剂量后继续使用粉雾剂装置。此外，FDA 指导原则中也规定了关于递送剂量均一性的要求。

最后，吸入装置要能连续多次给药而不需要重新设定。

综上所述，一个理想的吸入装置在使用时，患者应可以直接吸药使用，无需每次都进行一个固定的初始操作；使用方法简便且舒适，降低装置使用时的错误率[10]。

2.3.2 用于急救的药械组合产品

过敏性休克是一种全身性的严重过敏反应，大多突然发生且程度严重、剧烈，患者可能出现舌头或咽喉肿胀、呼吸困难、头晕、呕吐等症状，如果不及时处理，可能造成窒息死亡。肾上腺素是用于治疗过敏性休克的急救药物。EpiPen 是一种将肾上腺素注射到患者大腿内来停止过敏反应的自动肾上腺素注射器。肾上腺素在经肌内或皮下注射进入体内后，能够迅速产生减轻气管肿胀程度和增加静脉中血流量的作用。EpiPen 的操作步骤如下：①以握拳的方式握住笔时，确保不接触笔的任何一端；②取下安全帽；③对着大腿（髋关节和膝关节中间）外侧面，用力将笔的注射端压向肌肉（可隔着衣物，也可直接接触皮肤），要垂直注射；④按住注射笔不动，保持 10 s 左右；⑤垂直拔出注射笔，确保不要用手指触碰已对着患者大腿进行过注射的一端；⑥接受注射的患者或注射者应揉搓注射部位约 10 s；⑦记录注射时间。最后，将注射笔交给急救人员进行正确弃置。虽然 EpiPen 已上市多年，专利保护已到期，但该产品的仿制药一直较难获批。原因在于预填充式肾上腺素注射产品是由药物（肾上腺素）和装置（自动注射器）组成的“组合产品”，而研发组合产品比研发单一药品更具挑战性，仿制药公司的产品难以达到药品监管机构的批准要求。

还有一款肾上腺素注射液 Auvi-Q 也获得了 FDA 的批准，用于易发过敏或有过敏史人群发生致命性过敏反应时的急诊治疗。Auvi-Q 是第 1 种压缩型肾上腺素自动注射器，还同时集成了电子语音和视觉提示系统，通过扬声器和红色 / 绿色闪烁的发光二极管提供听觉和视觉指令，引导患者或护理人员按步骤正确实施注射程序，安全使用肾上腺素。Auvi-Q 有一个可伸缩针系统，通过将安全标签和针头位于同一端以减少潜在的意外使用。一项试点研究表明，患者信息传单和其他标签功能（电子语音和视觉提示）可有效地传达成功使用的指示。Auvi-Q 由于说明清晰、易于使用、便于携带、尺寸和形状适宜而更受欢迎[11]。

在 Auvi-Q 的开发过程中，人因设计贯穿整个产品开发过程。通过对患者、护理人员、过敏症专家和其他医疗保健专业人员的采访，确定用户需求以及需要改进的设计。此外，在开发之前，进行文献搜索以发现当前的使用趋势和挑战，并确定特定用户中高危人群的需求[12—13]。Auvi-Q 的人为因素风险评估和风险管理计划确定了与 Auvi-Q 相关的设计、过程和使用相关的危害[13]。模拟使用测试还确定了潜在危害以及在现实生活条件下安全、有

效地管理肾上腺素的、新的、潜在的用户要求[14]。设计中的一些简单修改，例如将安全帽的颜色从灰色更改为红色并放置黄色箭头指向黑色注射尖端，可有效地将未经训练用户的正确使用率从 23% 提高到 65%[15]。

用于急救的药物纳洛酮是在 20 世纪 60 年代开发的第 1 个阿片类药物过量逆转剂。由于纳洛酮基本没有不利影响，导致其迅速成为紧急救援阿片类药物过量服用的标准药物。如何设计一个安全有效的产品，能让非医疗人员在时间紧迫、情况紧急的环境下正确使用，这是一大挑战。对此，在人因设计方面应关注以下几个方面：①将注意力集中在一个中心任务；②降低整合信息的难度；③降低执行任务时的难度；④降低做决定的难度。盐酸纳洛酮鼻喷雾剂（NARCAN）的使用步骤简单，有研究[16]表明它可被 90%未经培训的使用者正确使用；它的使用设计大幅促进了鼻腔给药在紧急情况下的易用性（图 4）[17]。

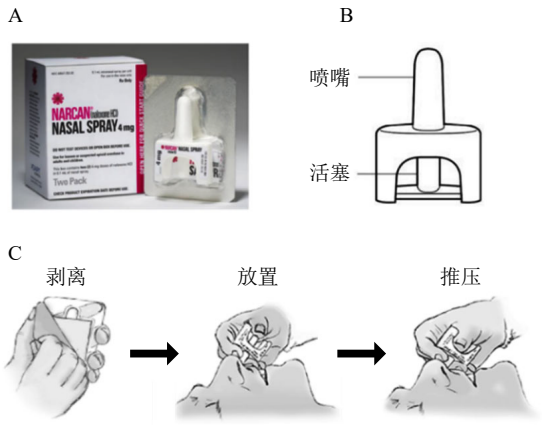


图 4 NARCAN 的产品外观（A）、装置介绍（B）和使用步骤（C）

Fig.4 Appearance (A), Device Introduction (B) and Operation Steps (C) of NARCAN

3 美国人因工程政策对我国药械组合产品监管的启示

人因工程原本是应用于医疗器械开发的一门科学。药械组合产品的复杂性使人因工程设计在产品开发的可用性测试中的应用越来越受到重视。FDA 从监管角度颁布了单独的指导文件以规范人因工程在药械组合产品研发中的应用，从而引导研发人员在产品设计和开发过程中将人因工程学考虑进去。同时针对各种药械组合产品的申请，号召多个审评中心协同作业，以确保审评过程的完整性。至今，FDA 针对药械组合产品发布了 19 个指导文件，涵盖了属性界定、注册审评及上市后监管。此外，FDA 会及时更新针对药械组合产品的管理文件内容，所出台的文件包括对相关定义、工作流程的详细阐述，还会通过实际案例进一步阐明，以实现指导申请人申报以及规范审评人员工作的效果。由于我国尚未建立成熟的针对药械组合产品的科学监管体系，需要在实践过程中借鉴国外经验。本研究参考 FDA 发布的《组合产品设计及开发中人因研究考虑》(Human Factors Considerations in Combination Product Design and Development)，对我国在药械组合产品方面的监管提出以下几点建议。

3.1 针对药械组合产品特殊性的考虑

药械组合产品中“械”的部分涉及人的使用行为。研发过程中，一方面应充分考虑药品和器械的组合是否合理，另一方面需要邀请药学专业背景的专家加入器械设计团队，通过更加全面地考虑药物与器械的相互作用来优化组合产品的设计方案。在审评以及监管过程中，同样也要相应考虑药械组合产品的特殊性，完善法规体系的制定。

3.2 持续学习和更新专业知识

信息、网络、人工智能等技术的快速发展为药械组合产品的未来发展提供了巨大的想象空间。如何确保监管能够与新技术的应用同步，同时防止因审评方面的严重滞后而导致无法向患者提供满足临床需求的产品，这给监管部门提出了新的要求。因此，除了需要及时跟进前沿技术的信息更新，也可以尽早介入企业的早期研发过程，共同学习，制定符合实际需求、科学合理、切实可行的研发技术指导原则。

4 结语

药械组合产品不仅仅是药品和医疗器械的简单相加，其特有的多样性、复杂性和创新技术对现有

技术审评构成了挑战。随着技术的发展，当今药品的定义范围已远远超出传统药品以及现有药械组合产品的范畴，如药物与芯片、传感信号处理系统也可组成药品。当这些具有新特征、新功能的药品出现时，应如何界定和申报，目前尚无规范和依据。界定药械组合产品的核心逻辑是：“药”与“械”都是组合产品不可或缺的组成部分，且单一部分会影响组合产品的关键质量属性。

目前，在新分子实体开发越来越难的情况下，505(b)(2) 新药申请途径逐渐成为新药研发新方向。505(b)(2) 新药申请途径的优势在于可以减少支持临床试验和新药申请批准的非临床和临床研究要求，且周期较短。药械组合产品也是 505(b)(2) 的途径之一。开发满足临床需求的药械组合产品时，应将人因和可用性工程应用于药械组合产品的开发以及评价。药械组合产品除了需要考虑常规药品的安全性和有效性外，同时需要考虑产品的可用性。与医疗器械不同的是，药械组合产品中具有对于“药”部分的要求。监管部门应针对药械组合产品的特点，建立科学合理且切实可行的研究开发指导原则、生产质量管理规范及上市后市场监管机制，不仅要保障药械组合产品的有效性，同时要促进人因工程用于药械组合产品的开发，以保证实际使用中的便捷性和安全性。

药械组合产品的注册申报资料不应是药品和医疗器械 2 种产品申报资料的简单相加，而应是根据组合后的产品功能特点建立的、与之相应的评价体系和技术标准体系，重点反映药械组合产品的安全性、有效性及质量可控性，否则就会造成质量缺陷。中国药械组合产品的审批以及监管可以参照在该领域相对成熟的美国 FDA 指导原则，制定更加科学、合理的评判细则，为申报企业开发、研究和申报注册提供参考和指导。

参考文献：

[1] Association for the Advancement of Medical Instrumentation. ANSI/AAMI/IEC TIR62354: 2015. General testing procedures for medical electrical equipment [EB/OL]. [2022-05-10]. https://webstore. ansi. org/standards/aami/ansiaamiiectir623542015.

[2] FDA. Technical considerations for pen, jet, and related injectors intended for use with drugs and biological products - guidance for industry and FDA staff [EB/OL]. (2020-05-05) [2022-05-10]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical-considerations-pen-jet-and-related-injectors-intended-use-drugs-and-biological-products.

[3] NEWMAN S P, BUSSE W W. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance [J]. *Respir Med*, 2002, **96**(5): 293-304.

[4] LAVORINI F, MAGNAN A, DUBUS J C, *et al*. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD [J]. *Respir Med*, 2008, **102**(4): 593-604.

[5] ISLAM N, CLEARY M J. Developing an efficient and reliable dry powder inhaler for pulmonary drug delivery - a review for multidisciplinary researchers [J]. *Med Eng Phys*, 2012, **34**(4): 409-427.

[6] LAVORINI F, PISTOLESI M, USMANI O S. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2017, **12**: 11.

[7] ASHURST I I, MALTON A, PRIME D, *et al*. Latest advances in the development of dry powder inhalers [J]. *Pharm Sci Technol Today*, 2000, **3**(7): 246-256.

[8] LEINER S, PARKINS D, LASTOW O. Inhalation devices and patient interface: human factors [J]. *AAPS J*, 2015, **17**(2): 457-461.

[9] O'CONNOR B J. The ideal inhaler: design and characteristics to improve outcomes [J]. *Respir Med*, 2004, **98**(Suppl A): S10-S16.

[10] ISLAM N, GLADKI E. Dry powder inhalers (DPIs) - a review of device reliability and innovation [J]. *Int J Pharm*, 2008, **360**(1/2): 1-11.

[11] CAMARGO C A Jr, GUANA A, WANG S, *et al*. Auvi-Q versus EpiPen: preferences of adults, caregivers, and children [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013, **1**(3): 266-272.

[12] GUERLAIN S, HUGINE A, WANG L. A comparison of 4 epinephrine autoinjector delivery systems: usability and patient preference [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, **104**(2): 172-177.

[13] GUERLAIN S, WANG L, HUGINE A. Intelliject's novel

epinephrine autoinjector: sharps injury prevention validation and comparable analysis with EpiPen and Twinject［J］. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, **105**(6): 480-484.

［14］ EDWARDS E S, EDWARDS E T, GUNN R, *et al*. Design validation and labeling comprehension study for a new epinephrine autoinjector［J］. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, **110**(3): 189-193.

［15］ BAKIRTAS A, ARGA M, CATAL F, *et al*. Make-up of the epinephrine autoinjector: the effect on its use by untrained users［J］. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011, **22**(7): 729-733.

［16］ KRIETER P, CHIANG N, GYAW S, *et al*. Pharmacokinetic properties and human use characteristics of an FDA-approved intranasal naloxone product for the treatment of opioid overdose［J］. *J Clin Pharmacol*, 2016, **56**(10): 1243-1253.

［17］ TIPPEY K G, YOVANOFF M, MCGRATH L S, *et al*. Comparative human factors evaluation of two nasal naloxone administration devices: NARCAN® nasal spray and naloxone prefilled syringe with nasal atomizer［J］. *Pain Ther*, 2019, **8**(1): 89-98.

（上接第1025页）

［31］ DANG X T, ZENG X R. Targeted therapeutic delivery using engineered exosomes and its applications in cardiovascular diseases［J］. *Gene*, 2016, **575**(2): 377-384.

［32］ SANCHO-ALBERO M, NAVASCUÉS N, MENDOZA G, *et al*. Exosome origin determines cell targeting and the transfer of therapeutic nanoparticles towards target cells［J］. *J Nanobiotechnology*, 2019, **17**(1): 16.

［33］ PAN S J, ZHANG Y H, HUANG M, *et al*. Urinary exosomes-based engineered nanovectors for homologously targeted chemo-chemodynamic prostate cancer therapy via abrogating EGFR/AKT/NF-kB/IkB signaling［J］. *Biomaterials*, 2021, **275**: 120946.

［34］ WANG J, CHEN P, DONG Y, *et al*. Designer exosomes enabling tumor targeted efficient chemo/gene/photothermal therapy［J］. *Biomaterials*, 2021, **276**: 121056.

［35］ SUN L N, FAN M R, HUANG D, *et al*. Clodronate-loaded liposomal and fibroblast-derived exosomal hybrid system for enhanced drug delivery to pulmonary fibrosis［J］. *Biomaterials*, 2021, **271**: 120761.

［36］ LI L X, HE D, GUO Q Q, *et al*. Exosome-liposome hybrid nanoparticle codelivery of TP and miR497 conspicuously overcomes chemoresistant ovarian cancer［J］. *J Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 50.