

· 药咖论坛 ·

蛋白及多肽类药物口服递送策略的研究现状及思考

贾蓓^{1,2#}, 高铎^{1#}, 吴佳淇¹, 袁瑞¹, 郭仕艳¹, 甘勇^{1,2*}

(1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201210; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

【摘要】蛋白及多肽类药物具有较高的靶点选择性和生物活性, 已广泛应用于糖尿病、肿瘤等重大疾病的临床治疗; 但该类药物口服生物利用度普遍低于 1%, 临床给药方式仍以注射途径为主。近年来, 口服递送技术为蛋白及多肽类药物实现非侵入给药提供了可行路径; 然而, 不同蛋白及多肽类药物口服给药的主要限制因素存在差异, 常随药物的分子特征及吸收、分布和清除等体内处置过程发生改变。仅针对单一吸收屏障进行工艺优化, 难以稳定提升且精准调控口服生物利用度。综述从吸收、分布和清除 3 个环节解析口服蛋白及多肽类药物的体内行为, 总结归纳其口服吸收效率受限的内在机制, 明确不同递送策略的适用范围与作用条件, 以期蛋白及多肽类药物口服制剂的理性设计及临床转化研究提供理论参考。

【关键词】蛋白及多肽类药物; 口服递送; 胃肠屏障; 全身暴露; 临床转化

【中图分类号】R943

【文献标志码】A

【文章编号】1001-5094 (2026) 04-0334-12

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202603160255

Current Research Status and Perspectives on Oral Delivery Strategies for Protein and Peptide Drugs

JIA Bei^{1,2}, GAO Duo¹, WU Jiaqi¹, YUAN Rui¹, GUO Shiyan¹, GAN Yong^{1,2}

(1. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201210, China; 2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

【Abstract】 With high target selectivity and biological activity, protein and peptide drugs have been widely applied in the clinical treatment of major diseases such as diabetes and tumors. However, the oral bioavailability of these drugs is mostly less than 1%, and injection still remains the dominant clinical route of administration. In recent years, oral delivery technology has provided a feasible approach for the non-invasive administration of protein and peptide drugs, however, the main limiting factors for oral delivery vary among different protein and peptide drugs and often change depending on their molecular characteristics as well as *in vivo* disposal processes including absorption, distribution and clearance. Optimization the process for a single absorption barrier alone makes it difficult to steadily enhance and precisely modulate oral bioavailability. This review analyzes the *in vivo* behaviors of orally administered protein and peptide drugs from the perspectives of absorption, distribution and clearance, summarizes the underlying mechanisms restricting their oral absorption efficiency, and clarifies the applicable ranges and conditions for various delivery strategies, aiming to provide some theoretical reference for the rational design and clinical translation of oral formulations of protein and peptide drugs.

【Key words】 protein and peptide drug; oral delivery; gastrointestinal barrier; systemic exposure; clinical translation

自 1921 年胰岛素首次应用于临床以来, 蛋白及多肽类药物因具有靶点选择性强、生物活性高等特性, 已在糖尿病、恶性肿瘤及自身免疫病等疾病领域得到成功治疗应用, 目前全球获批上市的该类药物已接近 100 种^[1-2]。但该类药物口服生物利用度普遍低于 1%, 临床给药途径仍以注射给药为主。尽管现有研究已开发结构修饰、渗透增强及载体设计等多种口服递送手段并已在体外实验及动物模型中取得重要进展, 但整体临床转化速度仍显缓慢。对目前已公开的口服蛋白及多肽类药物临床试验数据

进行系统梳理可知, 截至 2026 年, 相关临床研究累计超 170 项, 但仅有 6 项进入 III 期临床试验阶段^[3]。这一转化数据表明, 口服蛋白及多肽类药物递送系统研发受阻并非单一技术因素所致, 更有可能与体内复杂生理屏障共同作用相关。

以往研究多根据胃肠道解剖结构, 将口服递送屏障划分为腔内降解、黏液阻滞及上皮转运受阻等独立环节, 并针对不同屏障分别进行优化。这种基于结构层级的分析模式能够很好阐释单一屏障对递送效率的影响, 但易固化“优先攻克某一关键屏障即可突破递送局限”的研究思路。现有实验数据证实, 不同蛋白及多肽类药物口服后全身暴露受限并非固定发生于单一环节, 而是呈现明确的序贯性限制特征: 部分药物在胃肠道腔内即快速降解; 部分药物主要受肠道上皮跨膜转运效率的限制; 还有部分药物即便进入体循环, 也会因血浆蛋白结合、肝脏代谢或肾脏排泄等过程而无法维持有效血药浓度, 难以稳定发挥药理作用^[4-5]。因此, 口服蛋白及多肽

贡献等同

接受日期: 2026-03-16

基金项目: 国家重点研发计划项目 (No. 2024YFA1210100);
国家自然科学基金资助项目 (No. 82025032)

*通信作者: 甘勇, 研究员

研究方向: 新型功能性药物载体的理性化设计及其克服生理屏障关键机制

E-mail: ygan@simm.ac.cn

类药物的体内作用效果遵循药物体内过程逐级损耗的序贯性变化规律, 并非仅受单一生理屏障调控。基于此, 本文从药物体内处置过程出发, 将蛋白及多肽类药物口服递送过程划分为吸收、分布和清除3个连续阶段, 对比不同药物在各阶段的主要制约因素, 梳理代表性基础研究成果与临床转化实际成效, 总结不同递送策略的适用范围和作用条件, 以期对口服蛋白及多肽类药物制剂的理性设计和临床转化提供参考。

1 影响蛋白及多肽类药物口服递送中的分子属性及体内受限环节

1.1 影响蛋白及多肽类药物口服递送的关键分子属性

蛋白及多肽类药物口服后全身暴露水平主要取决于其自身分子属性与体内吸收、分布及清除序贯性生理环节的适配程度。与小分子药物不同, 蛋白及多肽类药物的生物活性依赖于三维空间结构的完整性和稳定性, 其在胃肠环境中的稳定性、界面行为及体内处置特征等均依赖于其自身分子属性。其中, 分子量是决定该类药物突破胃肠道生理屏障能力的关键属性。随着分子量的增加, 药物在肠道黏液层的扩散阻力显著增加, 且其跨膜转运方式逐渐由被动扩散转变为转运效率较低的胞吞或跨细胞转运。分子量约1 000的去氨加压素具有较好的黏液层扩散能力, 而分子量约6 000的胰岛素黏液层扩散效率明显下降; 分子量更大的生长激素(约22 000)或单克隆抗体(约150 000)的转运过程则明显受阻^[6]。由此可见, 分子量可通过调控蛋白及多肽类药物的跨黏液和跨胞转运途径, 直接决定其能否到达吸收界面并发挥药理作用。

除分子量外, 分子结构特征直接影响蛋白及多肽类药物在起效部位的作用效果及滞留时间。该类药物在胃酸、消化酶的作用下易发生空间结构改变, 暴露自身酶切位点并与消化酶发生相互作用, 进而加快药物降解速度。在pH低于3的强酸性胃肠环境中, 胰岛素的 α -螺旋结构被快速破坏, 30 min内药物结构完整率降低至1%以下^[7]。结构高度受限的环肽类药物可通过空间结构屏蔽其自身酶切位点, 在胃肠道内表现出更佳的结构稳定性。同时, 分子电荷及亲疏水属性可调控蛋白及多肽类药物在体内不同界面中的行为变化。肠道黏液层内, 部分抗菌肽等药物自身所带正电或疏水暴露区域易与黏液层中带负电的糖链发生非特异性结合, 使其扩散速率下降2~3个数量级^[2]。采用亲水化修饰策略可减少蛋白及多肽类药物在黏液层的吸附与滞留问

题, 但过度亲水化会影响其与细胞膜的相互作用, 降低跨胞转运效率。此外, 上述分子属性可进一步调控蛋白及多肽类药物入血后的分布与清除行为。经脂肪酸修饰的司美格鲁肽在血浆中与白蛋白发生高亲和力结合, 以结合物的形式将其半衰期延长至7 d; 而奥曲肽入血后约60%的药物以结合物的形式存在, 加快肾脏对药物的清除速率^[8-9]。总体来说, 蛋白及多肽类药物的各类分子属性通过协同参与并调控吸收、分布及清除的序贯性生理环节, 共同决定药物的体内处置命运及全身暴露水平。

1.2 不同类型蛋白及多肽类药物的体内关键受限环节

基于口服吸收过程对蛋白及多肽类药物进行分类, 有助于厘清不同药物全身暴露受限的本质差异, 为其选择合适递送策略提供理论依据。根据体内主要受限环节, 可将蛋白及多肽类药物分为吸收受限、分布受限及清除受限3类(见图1), 受限机制分别对应胃肠道降解及跨膜转运不足、起效部位分布限制、体内清除效率过高。其中, 吸收受限型药物最为典型。多数该类药物受胃肠道腔内环境影响较大, 如胰岛素在胃肠道酸性环境及大量水解酶的共同作用下快速降解, 真正到达肠道吸收界面的有效药物浓度极低^[3]; 同时, 部分药物具有较强的水溶性, 易受到界面转运效率的影响, 如去氨加压素在黏液层中的迁移能力和上皮跨膜转运效率均较低, 且在细胞内经内体-溶酶体途径进一步降解失活, 最终口服生物利用度仅为0.08%~0.16%, 全身暴露水平极低^[4]。

部分药物突破胃肠道吸收屏障进入体循环后, 其递送限制因素则由吸收环节转向分布与清除环节。蛋白及多肽类药物独特的三维空间结构使其易与血浆中多种蛋白发生非特异性结合, 降低体内游离药物浓度, 干扰药物在作用部位的分布及全身暴露水平。与此同时, 酶促降解、肝脏代谢、肾脏排泄及网状内皮系统摄取等清除机制可快速降低血浆中药物浓度, 如胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类药物分子尺寸低于肾小球滤过阈值(分子量50 000~70 000), 可经肾小球快速滤过清除^[10]。然而, 部分药物的作用靶点位于肠腔或黏膜局部, 其口服递送并不以提高全身暴露水平为目标, 制剂设计重点在于维持局部区域的药物浓度和滞留时间。总体来看, 不同类型蛋白及多肽类药物的关键受限屏障差异较大, 这也是相同递送策略对不同药物临床转化效果存在差异的主要原因, 为后续阐明吸收、分布及清除序贯性生理屏障机制提供逻辑支撑。

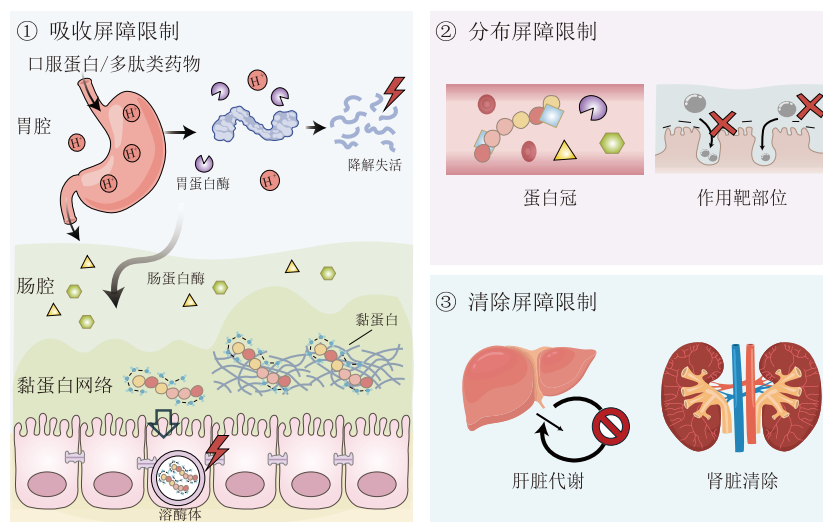


图1 蛋白及多肽类药物口服递送过程中主要生理屏障及限制环节示意图

2 影响蛋白及多肽类药物体内全身暴露的生理屏障

2.1 吸收屏障

蛋白及多肽类药物口服后的吸收受限是胃肠道连续生理环境共同作用的结果,主要涵盖腔道降解、黏液阻滞与上皮细胞转运受限3个方面(见图1)。在胃肠腔道中,药物首先暴露于强酸性介质及大量蛋白酶体系中。胃内强酸可迅速破坏该类药物的空间立体结构,胰岛素在模拟胃液中孵育30 min,结构完整率降至1%以下^[3]。随后,胃蛋白酶优先切割药物暴露的肽键,进入小肠后,胰蛋白酶、糜蛋白酶及弹性蛋白酶持续分解药物,肠道刷状缘肽酶完成最终酶解切割,导致多数药物尚未到达吸收位点便发生降解。因此,胃肠道腔内的药物降解程度直接决定了药物全身暴露的最大理论值,采用肠溶包衣等制剂策略可有效规避吸收阶段的药物降解损耗。药物耐受胃肠道酶解环境进入肠腔后,将面临肠道黏液层屏障。该层厚度为25~200 μm,主要由杯状细胞分泌的黏蛋白2构成,通过共价与非共价作用交联形成具有黏弹性的网络结构^[11]。这一结构显著阻滞蛋白及多肽类药物及纳米颗粒等外源物质的被动扩散,延缓药物迁移进程。药物的自身正电荷及疏水区域易与黏液层组分发生非特异性结合,进而降低其有效转运效率^[12]。同时,肠道黏液层以2~3 h的周期持续更新,药物需在极短时间窗口期内穿透黏液层,否则将随黏液更新被清除,难以完成后续吸收过程。

此外,蛋白及多肽类药物主要通过胞吞或跨胞转运的方式穿透肠道上皮细胞,而该过程往往伴随大量药物损耗。上皮细胞内体成熟过程中,腔内pH

值逐渐下降,激活多种水解蛋白酶,导致入胞后的药物在转运至细胞基底侧前即被降解。研究表明,胰岛素入胞后仅5%能够以完整结构到达细胞基底侧^[13]。这一现象也解释了体外渗透实验的结果与体内吸收效果存在偏差的原因,即口服吸收的关键并非药物能否进入上皮细胞,而是其能否有效规避胞内降解,并顺利转运至细胞基底侧实现高效吸收。

2.2 分布屏障

药物分布是指药物入血后向机体各组织转运并达到动态平衡的过程,直接决定药物的组织浓度、作用部位及持续作用时长。口服蛋白及多肽类药物本身全身暴露水平较低,受胃肠道降解、跨生理屏障转运困难等因素影响,分布过程对其体内有效药物浓度的制约作用进一步放大,成为限制药物全身暴露的重要屏障。蛋白及多肽类药物及其递送载体进入血液循环后,在较短时间与血浆白蛋白、脂蛋白及免疫球蛋白等组分结合,形成动态蛋白冠(见图1),改变药物的体内存在形式。常规分布评价多检测血浆总药物含量,而真实的体内暴露与药效评估则需以发挥药理作用的游离药物浓度及有效到达作用部位的药物占比为依据^[14]。相关研究表明,奥曲肽入血后约60%与血浆蛋白结合,以结合态存在的药物无法有效结合生长抑素受体,药理作用受到明显抑制^[15]。线性阳离子抗菌肽LL-37在血浆中超过90%以非特异性蛋白结合的形式存在,造成感染部位有效药物供给不足、起效延迟^[16]。蛋白冠的组成并非固定不变,其随药物表面性质及其所处血液环境动态变化发生改变。未经结构修饰的蛋白及多肽类药物更易暴露其表面的电荷及疏水残基,从而被补体蛋白或免疫球蛋白识别,进而触发单核吞

噬系统的摄取与清除, 表现为该类药物的循环半衰期明显缩短。对蛋白及多肽类药物进行聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 化或脂肪酸化等修饰, 可有效调控该类药物的蛋白冠组成, 通过增加空间位阻、促进白蛋白等蛋白的特异性吸附, 降低机体对药物的非特异性识别与清除效率^[17]。因此, 评价蛋白及多肽类药物的口服分布过程不应仅关注其是否入血, 更应关注其入血后能否维持足够的游离药物浓度并有效富集于作用部位。

2.3 清除屏障

蛋白及多肽类药物经胃肠道吸收进入体循环后, 其全身暴露会持续受到多重有序清除机制的调控, 主要包括酶促降解、肝脏代谢、肾脏排泄及网状内皮系统摄取等 (见图 1)。口服给药本身形成的药物全身暴露水平较低, 上述清除效应会被进一步放大^[18]。肝脏是药物进入体循环后发生代谢和摄取清除最活跃且重要的器官之一, 药物进入肝窦后, 可同时被库普弗细胞和肝实质细胞摄取、降解及代谢。库普弗细胞占肝脏非实质细胞总量的 20%~25%, 可通过清道夫受体等途径高效识别并摄取外源性药物及其递送载体, 最终在溶酶体中予以降解。肝实质细胞可通过受体介导摄取、胞内蛋白水解或代谢酶催化等不同方式破坏药物的结构完整性, 从而降低其受体结合能力。因此, 肝脏不仅参与药物入血初期的清除过程, 而且在后续的循环中持续介导其代谢与降解, 是影响药物全身暴露的重要清除器官^[19]。

肾脏排泄是调控蛋白及多肽类药物体内暴露的另一重要且可量化的途径, 其清除效率与药物分子量、空间构象、血浆蛋白结合率及降解片段尺寸直接相关。一般而言, 分子量低于肾小球滤过阈值的药物及其降解片段, 更易经肾小球滤过途径清除; 分子量较大或与血浆蛋白结合率较高的药物, 肾清除速率相对缓慢^[20]。例如 GLP-1 类药物分子量仅 3 000~4 000, 明显低于肾小球滤过阈值, 故其极易易经肾小球滤过并被快速清除。除肝肾清除途径外, 网状内皮系统也参与了药物及其递送载体的清除过程。巨噬细胞表面的清道夫受体、Fc 受体或补体相关受体均可识别外源性蛋白及多肽类药物或其表面形成蛋白冠的递送颗粒, 进而介导药物的胞内摄取与降解清除。此外, 部分环肽、脂肪酸化修饰多肽或胆汁酸类递送体系还可通过肝胆途径排泄, 进一步增加了药物体内清除路径的复杂性。总体而言, 蛋白及多肽类药物的体内清除并非单一器官或单一途径独立作用的结果, 而是肝脏摄取代谢、肾脏排泄以及网状内皮系统清除等多途径协同作用所致。在口服给药低水平全身暴露的背景下, 多重清除过

程会进一步加剧有效药物浓度的下降, 导致进入体循环的药物难以维持稳定的体内暴露水平。

2.4 常用体内外口服评价模型

目前用于蛋白及多肽类药物口服递送效果的评价模型主要分为体外、离体和体内 3 类。以往常采用单一模型或 2 种模型联用开展药效及递送效果评价, 但往往难以完整模拟体内从吸收、分布到清除的序贯性屏障过程。体外模型主要包括胃肠液模拟系统、黏液穿透装置、Caco-2 细胞单层模型等, 适用于药物口服递送系统的快速筛选, 但该类模型无法还原胃肠排空、黏液更新及体内系统清除等动态生理过程, 测得的药物吸收参数常被高估。外翻肠囊、尤斯灌流等离体模型可在一定程度上保留肠道组织结构与生理功能, 但普遍存在组织存活时间短、实验重复性差等局限^[21]。蛋白及多肽类药物血浆蛋白结合率的常规检测下限为微摩尔级, 但药物口服给药入血后的有效浓度仅为纳摩尔级, 结合位点未达到饱和状态, 导致检测结果与实际体内结合水平存在明显偏差^[22]。动物体内模型可实现药物吸收、分布和清除的序贯性屏障过程, 但评价结果易受种属差异干扰。其中, 啮齿类动物胃肠排空速率、肠道酶谱等与人体差异较大, 动物模型测得的实验结果往往比人体实际值偏高 30%~40%, 相关实验数据需结合大动物或人体药代动力学数据进行谨慎外推计算^[23]。

目前, 许多研究仅单独验证药物腔道稳定性、黏液穿透能力和跨膜转运效率等单一环节, 但药物的口服递送本质上是序贯性生理屏障共同作用的动态过程, 对单一环节的优化无法等同于药物整体全身暴露水平的提升。单独评估局部递送过程难以直观反映药物完整的体内处置行为, 这也是当前体外实验结果与体内药代动力学数据相关性较差的主要原因。因此, 更科学的评价体系应采用序贯性验证思路, 依次考察药物胃肠稳定性、黏液穿透性能、上皮转运效率、血浆蛋白结合特性、体内药代动力学/药效动力学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 特征及生物安全性等, 并在此基础上综合考量不同动物模型与人体在胃肠生理环境、酶系表达和转运蛋白功能等方面的种属差异, 以此提升体内外评价结果的准确性, 精准预判蛋白及多肽类药物口服递送的体内表现及临床应用前景。

3 针对关键受限环节的递送策略与设计原则

蛋白及多肽类药物口服后的全身暴露水平由吸收、分布和清除 3 个连续的体内处置过程共同调控。早期研究大多聚焦于吸收阶段, 重点在于提升药物分子胃肠道稳定性、增强跨屏障转运能力, 以提高

进入体循环的药物占比。随着载体递送技术发展,研究范围逐渐延伸至药物入血后的处置过程,将分布和清除环节纳入制剂设计的考量范畴。从现有研究思路分析,口服递送策略可大致分为2类:一类

延续传统研究思路,专注改善吸收以提升入血药量;另一类借助载体的理性设计,同步调控吸收、分布、清除全过程,实现对药物全身暴露的整体性干预(见图2)。

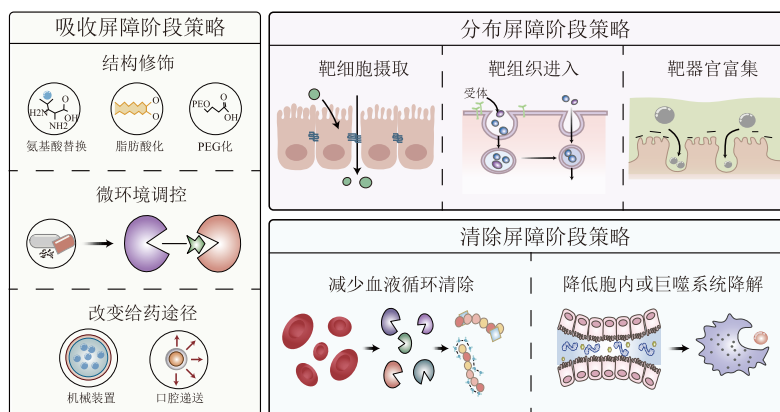


图2 蛋白及多肽类药物口服递送策略及其作用环节示意图

3.1 针对吸收受限环节的递送策略

蛋白及多肽类药物口服吸收效率低,主要受2类生理因素制约。其一,胃肠道酸性环境和多种蛋白水解酶可持续降解药物,大幅减少到达吸收界面的完整药物分子数量;其二,未被降解的完整药物分子抵达肠道上皮后,黏液层和上皮屏障会进一步限制药物的扩散和跨膜转运。围绕上述2类限制性因素,目前的应对思路有3种,包括在分子层面进行结构修饰、在制剂层面引入功能性辅料、优化给药递送方式,分别作用于药物本身、胃肠道局部微环境及药物进入体循环的途径。

3.1.1 优化结构提升蛋白及多肽类药物口服吸收 分子结构修饰通过改造药物自身理化性质,提高蛋白及多肽类药物对胃肠道环境的耐受性和跨膜转运能力,增加抵达吸收界面的完整药物分子数量。常见改造方式包括氨基酸位点替换、外源功能基团修饰和多肽骨架环化,可根据药物在口服递送过程中的主要限制机制选择合适的改造方式。对于酶切位点或降解敏感位点明确的药物,替换关键氨基酸残基是最直接的优化方式。采用非天然氨基酸替换天然氨基酸残基可有效降低药物在体内的酶解损耗,将GLP-1第8位丙氨酸替换为 α -氨基异丁酸后,药物体外半衰期可由0.3 h延长至5 h^[24]。若药物的酶切位点尚不明确,则可从分子整体表面特性入手优化。PEG化、脂肪酸化等外源基团修饰能够在药物分子表面形成空间位阻或水化保护层,减少蛋白酶与药物底物的接触概率,抑制药物降解。例如,生长抑素类似物经PEG修饰后,体内半衰期由15 min延

长至240 min以上^[14]。多肽环化修饰更适用于线性结构或构象柔性较强的蛋白及多肽类药物,通过分子头尾或侧链连接限制构象自由度、减少游离末端暴露,并重构分子表面疏水区域。环化后的药物既能抵御外肽酶水解,还能增强与细胞膜的相互作用,提升跨膜转运能力。经硫醚环化修饰的抗血栓环肽在大鼠模型中的经口生物利用度可达约18%^[25];经骨架优化的Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物靶向环肽,受体亲和力提升约10倍,跨上皮渗透能力达到有效给药阈值^[26]。总体而言,结构修饰并非对药物分子进行普遍性改造,而是针对药物主要受限因素进行定向优化,更适用于功能位点明确、构效关系清晰且骨架结构具备改造空间的蛋白及多肽类药物。需注意的是,结构修饰在提高药物稳定性的同时,也可能影响受体结合区域或关键构象,进而降低生物活性,影响整体给药效果。

3.1.2 应用辅料改善胃肠道局部吸收环境 引入功能性辅料可改善蛋白及多肽类药物在胃肠道中的结构稳定性和跨屏障转运条件,按作用机制可分为局部环境调节型、屏障可逆调节型及复合功能型3类。常见的缓冲体系和酶抑制剂属于局部环境调节型辅料,通过调控胃肠道pH或抑制蛋白酶活性,减少药物在到达吸收界面前的降解消耗。例如,鲑降钙素制剂中加入柠檬酸盐后可有效抑制胃蛋白酶活性,犬模型中药物全身暴露量提高2~4倍^[27];胰岛素与大豆胰蛋白酶抑制剂联用后,大鼠小肠中的药物降解率降低约60%^[28]。屏障可逆调节型辅料通过改变细胞膜流动性或可逆打开肠道紧密连接提

高药物的跨上皮转运效率。该类辅料种类很多, 作用强度与安全性差异较为明显。其中, 脱氧胆酸钠和十二烷基硫酸钠等离子型表面活性剂对细胞膜结构扰动作用较强, 促渗效率高但安全剂量窗口较窄; 月桂基聚乙二醇甘油酯、泊洛沙姆等非离子型辅料作用则相对温和, 主要通过改善药物分散状态、调控膜脂微环境促进药物转运^[29]。因此, 制剂处方设计需兼顾促渗效率和黏膜安全性。复合功能型辅料兼具环境调节和屏障调控双重作用, 其应用效果取决于药物、辅料与给药部位微环境的适配性。以 *N*-[8-(2-羟基苯甲酰)氨基]辛酸钠[sodium *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate, SNAC] 为例, 该辅料可调节胃内局部 pH 并改善细胞膜流动性, 可将司美格鲁肽口服生物利用度由几乎不可检测提升至 0.8%~1.2%^[30]; 与癸酸钠联用后还能使 GLP-1 类似物及前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂在细胞水平的促渗效率提升 10~40 倍^[31]。离子液体体系也属于复合功能型促渗辅料, 如胆碱-水杨酸盐能将胰岛素在犬模型中的经口生物利用度提升至 6.5%^[32]; 癸酸胆碱离子凝胶可使大鼠体内胰岛素血药浓度较传统离子液体提高约 7 倍^[33]。需要注意的是, 功能性辅料的促渗效果存在分子尺寸依赖性, 中小型短肽和小分子蛋白通常能获得较为明显的改善, 抗体类大分子则较难突破上皮屏障实现高效跨膜转运。

3.1.3 改变递送方式克服吸收屏障 对于分子量较大、跨上皮转运能力较弱, 或难以依靠常规促渗辅料获得稳定吸收的蛋白及多肽类药物, 可考虑通过改变递送方式缩短药物体内转运途径, 促进药物直接进入血。机械递送装置是近年研究较多的新型递送手段, 通过微针穿刺、射流穿透或黏膜黏附固定等物理方式, 将药物直接递送至黏膜下层或靶组织内部。基于仿刺鲑结构设计的水凝胶膨胀微针机器人, 可显著提高胰岛素在猪体内的经口吸收效率, 使其相对生物利用度达到 23.6%^[34]; 基于仿乌贼喷射机制构建的 MiDe 系统, 可通过外部触发形成高速微射流实现黏膜快速穿透, 在降低组织损伤的同时, 使胰岛素及 GLP-1 类似物在猪和犬模型中的降糖效果接近皮下注射给药水平^[35]; DOAMS 体系通过肠壁穿刺与结构形变实现肠道机械互锁, 延长药物局部滞留时间, 可使司美格鲁肽在猪体内的最大血药浓度 ($C_{\max}$) 达到普通片剂的约 6 倍^[36]。口腔递送则利用颊黏膜或舌下黏膜血供丰富、屏障较薄的特点, 有效规避胃肠降解损耗, 为蛋白及多肽类药物提供高效的非胃肠吸收入血途径。仿章鱼吸盘结构的颊部贴片可通过稳定黏膜黏附和局部机械拉伸增

强黏膜通透性, 使去氨加压素在犬模型中的生物利用度达到 16.4%^[37]; 颊部微针阵列可快速穿透黏膜并释放药物, 将胰岛素在猪模型中的生物利用度提高到 10%^[38]; 基于穿膜肽构建的舌下递送体系则可将单抗药物在小鼠体内的生物利用度提升至 50% 以上^[39]。

上述递送策略可在一定程度上突破分子尺寸和上皮通透性对药物吸收的限制, 但其临床转化仍受装置可控性、组织损伤风险、患者依从性及长期重复给药安全性等因素制约。

3.2 针对吸收后受限环节的递送策略

上述策略主要作用于胃肠道吸收受限环节, 让更多药物进入体循环; 但进入体循环后的药物还会受到组织分布、血浆蛋白结合、网状内皮系统摄取及肝肾清除等过程影响, 导致有效暴露不足。因此, 口服蛋白及多肽类药物递送策略不能只关注是否能吸收, 还需综合考虑吸收后的体内处置过程。在此背景下, 递送载体的理性设计逐渐受到关注, 其主要思路是通过赋予药物靶向识别、环境响应和抗清除等功能, 提升药物在作用部位的有效分布, 减少药物进入体循环后的非特异性损耗。

3.2.1 调控体内分布促进靶部位富集 载体进入血液循环后会依次经历血液运输、器官富集、组织渗透和细胞摄取等过程, 各环节共同决定药物最终在靶部位的有效暴露水平。对于口服蛋白及多肽类药物, 吸收后的制剂设计不再局限于提高血浆中的总药物暴露量, 而是侧重提升药物对靶器官、靶组织或靶细胞的精准递送能力, 降低非靶部位的无效分布。这一目标可通过载体表面修饰靶向配体增强组织、细胞识别能力, 或利用靶组织微环境触发药物释放实现。以胰岛素经口递送为例, 具有可切换表面配体的仿病毒载体可在循环过程中暴露半乳糖基团, 经由去唾液酸糖蛋白受体介导被肝细胞识别, 使胰岛素在小鼠肝组织中的富集比例达到 71.9%^[40]。载体到达靶组织后, 还可利用其局部微环境特征进一步调控药物释放行为。例如, 肝脏内较强的还原性微环境可触发二硫键断裂, 实现胰岛素的肝脏响应释放, 该递送体系可使胰岛素在猪体内的经口生物利用度达到 20.4%^[13]; 将苯硼酸基团引入载体结构则能够赋予体系葡萄糖响应特性, 使胰岛素释药行为与机体血糖水平变化相匹配, 降低低血糖不良反应的发生风险^[41]。因此, 分布调控的目的不仅在于提高药物在局部组织的累积量, 更在于保障药物在起效部位形成充足且持续的有效暴露, 配体靶向识别与环境响应释药的协同设计能够有效实现药物靶向富集与可控释放的双重需求。

3.2.2 规避非特异性清除延长有效滞留 蛋白及多肽类药物载体进入体循环后的有效暴露时长还会受到血浆蛋白非特异性吸附、网状内皮系统摄取和胞内溶酶体降解等过程的影响。血液循环中的药物清除多与蛋白冠形成和免疫细胞非特异性识别相关，因此通过调控载体表面电荷和亲水性可有效抑制上述非特异性相互作用。两性离子聚合物可在载体表面形成电中性、高水化界面，减少血浆蛋白吸附和免疫细胞吞噬，延长载体体内循环滞留时间^[42]。此外，引入新生儿 Fc 受体（neonatal Fc receptor, FcRn）结合肽可利用 FcRn 介导的循环回收通路，使部分被库普弗细胞摄取的载体重新释放至血液循环，减少肝脏网状内皮系统清除，延长艾塞那肽等药物的体内循环时长^[43]。除循环阶段的清除损耗外，载体被细胞摄取后还可能被溶酶体降解，进一步造成药物损失。载体的形貌和力学性质可显著影响胞内转运与降解过程：棒状结构可延缓内体向溶酶体转变，并促进其向内质网相关路径转运，使棒状载体的细胞内递送效率较球形载体提高约 3 倍^[44]；刚度适中的载体更易通过膜融合方式进入细胞质，膜融合效率可达 57.8%，能够有效减少药物的溶酶体降解损耗^[45]。同时，引入 pH 响应电荷转换等内体逃逸结构也可进一步提升药物的胞质释放效率^[46]。总的来说，抗蛋白吸附、减少免疫清除和促进内体逃逸等策略能够分别降低循环阶段和细胞内处置阶段的药物损耗。实际制剂设计中，可结合蛋白及多肽类药物的分子特性及主要受限环节，灵活联用多种优化策略，最大化提升药物体内有效暴露水平。

3.3 不同递送策略的适用范围与临床转化瓶颈

吸收阶段的递送策略可有效改善蛋白及多肽类药物的体内全身暴露水平，但其作用效果与药物分子自身性质密切相关。短肽分子结构简单、构效关系明确，结构修饰和促渗体系对该类分子通常具有较好的适用性；分子量一旦增大、构象趋于复杂，上述递送方法的作用效果会显著下降。结构修饰的

潜在缺陷在于可能扰乱药物活性构象、破坏受体结合位点，进而诱发新的免疫原性风险。促渗辅料对上皮组织通透性的提升作用有限，无法实现抗体类大分子药物的有效递送，且其促渗效果易受处方组成和给药条件的影响。例如，SNAC 对胰岛素口服吸收的增强作用显著依赖于药物与辅料浓度配比、局部酸碱环境等条件^[47]，该类条件依赖性会导致药物体内吸收行为产生明显波动。机械递送装置和口腔递送途径对药物自身跨膜能力要求较低，可适用于大分子量抗体药物的递送，但该类技术的临床应用仍受给药场景、操作复杂程度、制备成本和患者耐受度等因素的制约（见表 1）。

相较于传统吸收阶段递送方式，递送载体的理性设计策略可同步调控吸收受限环节和吸收后的分布及清除等体内处置过程，对不同类型蛋白及多肽类药物均表现出更广的使用范围。但随着载体功能化程度提高，载体结构和制备工艺也变得更加复杂。载体制备过程中，需协同调节形貌、粒径、力学性质、表面电荷和配体修饰密度等参数，且不同参数之间相互影响，导致载体制备质量易受反应环境、原料批次和规模化生产工艺的影响，批次间一致性问题也成为制约其工艺转化的难点。载体进入生物体内后，在体循环、组织滞留和生物降解过程中还可能引发补体激活、巨噬细胞摄取或免疫原性反应等不良反应，存在潜在安全隐患。此外，目前相关研究仍多集中于递送体系的短期评价，重复给药条件下的全身安全性数据仍相对缺乏（见表 1）。对于糖尿病、肥胖、骨质疏松等需长期持续给药的慢性疾病，该研究短板的影响更为突出。因此，口服蛋白及多肽类药物递送体系的综合评价不应只关注短期生物利用度，还应结合全身暴露稳定性、PK/PD 相关性、重复给药安全性、规模化生产可行性和患者用药依从性等因素，综合判定其临床转化潜力与应用价值。

表 1 口服蛋白及多肽类药物递送策略的适用范围与转化瓶颈

递送环节	策略	具体手段	设计原则	适用范围	主要转化瓶颈	参考文献
吸收过程 (入血前)	提升促吸收潜力	分子结构修饰	规避蛋白酶识别；提高透膜潜力；保持活性结构	构效关系明确的中小分子量药物	影响生物活性；构效关系依赖性强	[14, 24–26]
	改善吸收微环境	引入适配辅料	调节局部环境；减少降解；促进跨膜转运	易降解或局部环境敏感的药物	处方和给药条件依赖性高；长期黏膜安全性低	[27–33]
	克服胃肠生理屏障	机械化装置/口腔递送	物理穿透，绕开降解与逐级转运	高价值、低频给药的药物	装置复杂；患者用药依从性差；黏膜损伤风险	[34–39]
分布过程 (入血后)	调控体内分布	靶向/响应型载体	促进靶部位富集；微环境响应释放	需靶向递送的药物	多参数耦合制备困难；表征标准缺失	[13, 40–41]
清除过程 (入血后)	规避非特异性清除	免疫逃逸/内体逃逸	减少免疫识别；避免溶酶体降解	易被快速代谢、需长循环的药物	体内动态行为难预测；重复给药安全性	[42–46]

4 临床研究与转化进展

目前已获批的口服蛋白及多肽类药物可大致分为 2 类(见表 2)。一类药物主要在胃肠腔道或局部黏膜起效, 全身吸收程度较低, 代表药物为利那洛肽和普卡那肽, 作用靶点为肠腔侧鸟苷酸环化酶 C 受体。对于该类药物, 较低的全身吸收能够有效规避非必要的全身暴露及相关不良反应, 因此其制剂设计开发重点在于提升药物在胃肠道中的结构稳定性并维持局部有效浓度^[48]。另一类药物占大多数, 需突破胃肠道生理屏障进入体循环后发挥全身治疗作用。此类药物的口服成药潜力主要取决于分子特性与吸收调控策略的匹配程度, 即在跨屏障吸收受限的前提下, 能否获得满足疗效需求且相对稳定的全身暴露水平。围绕这一目标, 目前已形成多种较为明确的技术路径, 与前文所述的各类递送策略相对应。去氨加压素和伊可白滞素等环肽药物是通过

结构优化实现口服应用的典型案例。环化修饰结构可显著提升药物的胃肠道稳定性, 在减少酶促降解的同时维持药理活性^[49-50]。针对司美格鲁肽、奥曲肽等中小分子量短肽药物, 联合 SNAC、辛酸钠等促渗剂后, 可在一定程度上改善其吸收受限的问题。该类药物的绝对生物利用度仍处于较低水平, 但当药物分子特征、递送技术与体内暴露模式相互匹配时, 仍可形成满足疗效需求的全身暴露量^[14]。环孢素 A 具有较强的亲脂性, 适合采用自乳化药物递送体系, 有效改善了药物水溶性与跨膜吸收效率, 其口服生物利用度可达约 30%^[24]。但该技术路径具有明显的分子特异性, 难以直接应用于多数亲水性较强、跨膜能力较弱的药物。因此, 口服蛋白及多肽类药物的临床转化潜力, 并不只是取决于绝对生物利用度的高低, 还在于给药后能否形成稳定、可重复且满足临床疗效需求的全身暴露特征。

表 2 已上市代表性口服蛋白及多肽类药物的递送策略及临床表现

药物	策略	剂型	适应证	临床表现	参考文献
利那洛肽(Linzess)	肠腔局部作用	胶囊	肠易激综合征	约 34% 患者同时改善腹痛和排便症状	[48]
普卡那肽 (Trulance)	肠腔局部作用	片剂	慢性特发性便秘	12 周后, 完全自发排便应答率约 21%	[48]
去氨加压素	结构修饰提高稳定性	片剂/溶液	中枢性尿崩症	抗利尿作用可持续约 8 h	[49]
伊可白滞素	大环肽结构设计	片剂	银屑病	24 周时, 74% 患者皮损完全或几乎清除	[50]
司美格鲁肽 (Rybelsus)	促渗增强	片剂	2 型糖尿病	26 周时, 糖化血红蛋白降低 1.2%~1.4%	[14]
奥曲肽 (Mycapssa)	促渗增强+肠溶保护	胶囊	肢端肥大症	9 个月后, 约 58% 患者维持激素水平控制	[14]
环孢素 A (Neoral)	自乳化递送系统	软胶囊	器官移植	移植后 1 年内急性排斥反应发生率为 34%, 低于传统制剂组的 47%	[24]

在研口服蛋白及多肽类药物管线大多仍将吸收过程作为优化重点, 并根据各类药物分子理化特性调整处方组成与给药方案(见表 3)。新一代环肽候选分子常通过从头设计和骨架优化来提升构象稳定性与跨膜渗透能力, MK-0616 便是典型代表。该药物整合序列优化、大环化修饰与癸酸钠促渗技术, 在临床研究中显示出接近单抗注射制剂的降脂治疗效果^[51]。对于受体结合依赖天然构象的多肽药物, 制剂优化多聚焦于调控药物体内释放行为。口服甲状旁腺激素(1-34)制剂 EB613 采用 N-Tab™ 口服多肽递送平台, 可在小肠部位实现快速释药与高效吸收, 形成短时峰值暴露特征, 临床研究证实其可在 6 个月内将受试者腰椎骨密度增加 2.7%~3.1%^[52]。大分子量抗体类蛋白较难通过传统跨上皮渗透路径实现口服给药, 主要依靠机械递送装置突破生理限制, RaniPill™ 等递送系统可使口服单抗类药物达到与皮下注射制剂相近的全身暴露水平^[53]。

部分开发受阻的案例证实, 单纯提高吸收效率并不足以稳定保障长期给药后的全身暴露和临床疗

效。诺华制药研发的口服降钙素 SMC021 就是一例, 该药在Ⅲ期临床试验中未达到主要终点, 长期全身暴露不稳定、个体间药效差异显著、量效关系不明确及促渗体系作用不足, 都可能是导致试验失败的潜在因素^[1]。另有口服多肽药物研究发现, 药物全身暴露水平易受机体进食状态影响, 暴露量的大幅波动会导致长期临床疗效难以精准预判^[55]。Biocon 公司开发的口服胰岛素制剂 IN-105 采用结构修饰策略, 有效改善了药物分子稳定性和早期胃肠道吸收效率, 但结构修饰可能干扰了胰岛素与受体的结合, 使入血后药效转化效果未达临床预期^[56]。采用 SNAC 递送体系的口服 PCSK9 抑制剂 NNC0385-0434 在Ⅱ期临床试验中降脂效果明显, 但需每日持续给药才能维持有效全身暴露量, 大幅增加了长期治疗的用药负担, 降低患者用药依从性^[57]。上述案例从不同角度说明, 吸收效率改善仅为口服蛋白及多肽类药物临床转化的基础条件, 而非最终标准。药物进入体循环后能否保持完整生物活性、在实际给药条件下持续产生稳定药效, 才是决定其能否成药的关键。

表 3 临床在研代表性口服蛋白及多肽类药物及其递送策略

药物	策略	剂型	适应证	临床研究阶段	临床表现	参考文献/来源
enlicitide (MK-0616)	大环化稳定结构	片剂	高胆固醇血症	Ⅲ期	低密度脂蛋白胆固醇水平降低约 55.8%	[51]
EB613 [口服甲状旁腺激素 (1-34)]	肠溶脉冲释放系统	微片	骨质疏松	Ⅱ/Ⅲ期	腰椎骨密度增加 2.7%~3.1%	[52]
ribupatide (HRS9531)	配方优化促吸收	片剂	肥胖症	Ⅱ/Ⅲ期	26 周减重达 12.1%	ClinicalTrials.gov: NCT06841445
RT-111	微针胶囊递送	智能胶囊	自身免疫病	Ⅰ期	口服达峰仅需 3 d, 皮下注射需 7 d	[53]
RT-114	微针胶囊递送	智能胶囊	肥胖症	Ⅰ期	平均减重约 4.8%, 5 周最大减重 8.7%	ClinicalTrials.gov: NCT06891287
amycretin	促渗增强体系	片剂	肥胖症	Ⅰ期	呈剂量依赖性减重	[54]

对比分析成功上市与开发受阻的药物案例可知,口服蛋白及多肽类药物的临床转化效果并不取决于单一的吸收效率提升。吸收增强仅能增加药物进入体循环的概率,稳定的临床疗效还依赖于药物在有效治疗窗口期内维持持续全身暴露,且该暴露特征需与药物半衰期、药效强度、受体作用时长和临床给药需求相匹配。对于半衰期较长、药效较强或受体结合作用较持久的药物分子,即便口服吸收程度有限,但相对稳定的低水平吸收也可通过后续药效放大效应,转化为可观的临床获益。反之,对于半衰期短、体内清除速率快或治疗窗口较窄的药物,即便通过技术手段提升了吸收效率,若难以维持进入体循环后的暴露量,仍可能出现疗效波动、给药频次过高或长期用药依从性不足等问题。因此,蛋白及多肽类药物的口服递送策略能否带来实际的临床获益,不仅受到药物吸收量本身的影响,还取决于该策略能否与药物体内分布和清除过程相匹配。这一规律也解释了同类递送体系转化结果不同的原因。部分体系能够顺利进入临床应用,而部分体系仍停留在基础研究阶段。对于转化效果优异的递送体系,当药物的主要限制环节集中于吸收阶段,且其半衰期、药效强度或受体作用时长可缓冲低吸收量带来的暴露波动时,围绕局部释药、促渗吸收或结构稳定性的优化手段更易实现稳定的疗效。相比之下,开发受阻的递送体系通常仅提高早期吸收效率,未解决吸收后的暴露维持、体内清除等问题,无法支撑长期临床治疗需求。

基于上述案例规律,能够提炼出可迁移的药物开发思路:在口服蛋白及多肽类药物早期研发阶段,需将“吸收—分布—清除”的完整体内过程作为整体评价体系,而非单一认定吸收过程为成药的唯一瓶颈。对于易降解或跨膜能力不足,但半衰期较长、药效强或作用持久的药物分子,可优先通过结构稳定修饰、局部靶向释药或促渗吸收等手段优化吸收

过程;对于半衰期短、清除快或需长期平稳暴露的药物分子,则需在吸收优化的基础上,同步整合缓释、组织滞留、清除规避或给药方案优化等技术手段。此外,各类递送技术均存在明确的药物适用范围,表现出明显的分子特异性。SNAC 递送体系的成功依赖于司美格鲁肽自身较好的稳定性、较长半衰期和较强药效活性,不能直接套用至易降解、短效、清除较快的药物;环化修饰和骨架约束技术更适用于构效关系明确、可耐受结构改造的短肽或环肽药物;机械递送装置虽可规避上皮屏障的吸收限制,但受限于制备成本、操作复杂度和患者接受度,更适用于高价值、低频给药且传统促渗体系难以发挥作用的大分子药物。因此,口服蛋白及多肽类药物的临床转化评价体系需从单一评价转向综合评价,重点明确药物主要限制环节、适应证所需的体内暴露模式,以及递送策略能否同时满足吸收改善和后续暴露维持的要求,以此提升全身暴露水平的稳定性和可预测性。同时,研发与评价过程还需充分考虑进食状态、胃肠排空节律、疾病状态和重复长期给药等临床变量,最大限度降低不同应用场景下的个体内和个体间药效差异。

5 总结与展望

蛋白及多肽类药物口服递送策略的筛选与优化需基于药物自身分子属性开展。口服递送体系开发的思路是通过明确药物全身暴露不足的主要原因及关键的受限环节,选择与其分子特征和药效需求相匹配的递送技术。围绕这一思路,未来的相关研究可综合考虑以下 3 个方面。其一,明确不同分子特征对应的主要受限环节。不同结构与理化性质的药物在口服给药后面临的问题存在显著差异。构象稳定性差、易受胃酸及蛋白酶降解的药物分子,提高其在胃肠道中的结构稳定性通常是保障后续吸收入血的前提;亲水性强、跨膜能力弱、易被消化道黏

液吸附滞留的药物分子, 其成药瓶颈主要集中在黏液扩散和上皮跨膜转运过程; 而对于可部分进入体循环的药物分子, 组织分布效率和体内清除速率会进一步调控其全身暴露水平。明确药物分子特征与体内受限环节的对应关系, 是精准设计递送策略的前提条件。其二, 针对主要受限环节进行靶向递送优化。递送体系的功能复杂程度并不直接决定递送效果, 递送技术能否突破药物主要成药瓶颈是提升给药效果的决定性因素。针对入血前存在明显障碍的药物, 研究重点需聚焦于提升胃肠道结构稳定性、维持吸收部位有效药物浓度、提高跨屏障转运效率; 针对入血后体内过程受限的药物, 则需进一步调控组织分布行为、延长靶部位滞留时间、减少非特异性清除。相应地, 药效评价指标也应从单一的生物

利用度, 转向稳定、可重复且与临床药效相关的全身暴露水平。其三, 推动递送策略由单一环节优化向过程协同优化升级。结构修饰、促渗辅料应用、局部微环境调控、机械递送与载体设计等技术手段, 可根据药物分子特征组合联用, 但技术联用应遵循明确的适配原则。结构明确、主要受限于吸收阶段的短肽药物, 可优先采用相对简易的促吸收策略; 构象复杂、分子量较大或吸收后暴露维持能力不足的药物, 则需在改善吸收的同时引入分布调控和清除规避的一体化设计。在此过程中, 还需兼顾制备工艺可控性、批次质量一致性、长期用药安全性和临床应用便利性, 推动口服蛋白及多肽类药物递送研究从传统经验性策略筛选过渡到基于分子属性和体内过程规律的系统设计。

【参考文献】

- [1] Xiao W, Jiang W, Chen Z, *et al.* Advance in peptide-based drug development: delivery platforms, therapeutics and vaccines[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 74.
- [2] Hornsby B D, Lee C H, Steele C A, *et al.* Therapeutic peptides and proteins: status and developments in drug delivery[J]. *J Control Release*, 2026, 394: 114895.
- [3] 药渡经纬信息科技(北京)有限公司. 药渡全球药物研发数据库[DB/OL]. (2026-04-24)[2026-04-30]. <https://www.drugsnv.com/>.
- [4] Steiger M B, Steinauer A, Gao D, *et al.* Enzymatic absorption promoters for non-invasive peptide delivery[J]. *J Control Release*, 2025, 382: 113675.
- [5] Brayden D J, Hill T A, Fairlie D P, *et al.* Systemic delivery of peptides by the oral route: formulation and medicinal chemistry approaches[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 157: 2-36.
- [6] Spleis H, Sandmeier M, Claus V, *et al.* Surface design of nanocarriers: key to more efficient oral drug delivery systems [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2023, 313: 102848.
- [7] Zhang X, Peng C, Zhang W, *et al.* Glucose-responsive polyzwitterionic nanoparticles with enhanced and targeted intestinal epithelial absorption for oral insulin delivery[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(29): 26871-26881.
- [8] Zheng Z, Zong Y, Ma Y, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 234.
- [9] Hu H, Quintana J, Weissleder R, *et al.* Deciphering albumin-directed drug delivery by imaging[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 185: 114237.
- [10] Glatard A, Friberg-Hietala S, Keutzer L, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of an octreotide depot (CAM2029) in the treatment of acromegaly[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2025, 64 (7): 1079-1092.
- [11] 杨甜甜, 王奥华, 俞淼荣, 等. 蛋白多肽类降糖药物口服递送载体的研究现状与临床应用进展[J]. *药学进展*, 2022, 46(4): 255-269.
- [12] Martínez-López A L, González-Navarro C J, Aranaz P, *et al.* In vivo testing of mucus-permeating nanoparticles for oral insulin delivery using *Caenorhabditis elegans* as a model under hyperglycemic conditions[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(4): 989-1002.
- [13] Xia B, Xu F, Chen J, *et al.* Site-specific adaptive nanovesicles for oral insulin delivery[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(39): eady6386.
- [14] Niazi S K. Oral delivery of peptides and proteins: pharmacokinetic boundaries, negative selection, and route triage[J]. *Front Drug Deliv*, 2026, 6: 1776167.
- [15] La Salvia A, Modica R, Rossi R E, *et al.* Targeting neuroendocrine tumors with octreotide and lanreotide: key points for clinical practice from NET specialists[J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 117: 102560.
- [16] Kotynia A, Marciniak A, Kamysz W, *et al.* Interaction of positively charged oligopeptides with blood plasma proteins [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2836.
- [17] Peri R V, Anchan H, Jonnalagadda K, *et al.* Designing GLP-1 delivery: structural perspectives and formulation approaches for optimized therapy[J]. *Nutr Diabetes*, 2025, 15(1): 53.
- [18] Wang Q, Chen Z, Zhang G, *et al.* Commensal-driven serotonin production modulates *in vivo* delivery of synthetic and viral vectors[J]. *Science*, 2026, 391(6791): eadu7686.
- [19] Tsoi K M, MacParland S A, Ma X Z, *et al.* Mechanism of hard-nanomaterial clearance by the liver[J]. *Nat Mater*, 2016, 15 (11): 1212-1221.
- [20] Polesel M, Kaminska M, Haenni D, *et al.* Spatiotemporal organisation of protein processing in the kidney[J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 5732.
- [21] Sitovs A, Mohylyuk V. *Ex vivo* permeability study of poorly soluble drugs across gastrointestinal membranes: acceptor compartment media composition[J]. *Drug Discov Today*, 2024,

- 29(12): 104214.
- [22] Siddiqui S, Ameen F, ur Rehman S, *et al.* Studying the interaction of drug/ligand with serum albumin[J]. *J Mol Liq*, 2021, 336: 116200.
- [23] Musther H, Olivares-Morales A, Hatley O J D, *et al.* Animal versus human oral drug bioavailability: do they correlate? [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57: 280–291.
- [24] Ding B, Zhu Z, Guo C, *et al.* Oral peptide therapeutics for diabetes treatment: state-of-the-art and future perspectives[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(5): 2006–2025.
- [25] Merz M L, Habeshian S, Li B, *et al.* De novo development of small cyclic peptides that are orally bioavailable[J]. *Nat Chem Biol*, 2024, 20(5): 624–633.
- [26] Tanada M, Tamiya M, Matsuo A, *et al.* Development of orally bioavailable peptides targeting an intracellular protein: from a hit to a clinical KRAS inhibitor[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(30): 16610–16620.
- [27] Bohley M, Leroux J C. Gastrointestinal permeation enhancers beyond sodium caprate and SNAC - what is coming next? [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(33): e2400843.
- [28] Ghavami M, Pedersen J, Kjeldsen R B, *et al.* A self-unfolding proximity enabling device for oral delivery of macromolecules [J]. *J Control Release*, 2023, 361: 40–52.
- [29] Ejazi S A, Louisthelmy R, Maisel K. Mechanisms of nanoparticle transport across intestinal tissue: an oral delivery perspective[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(14): 13044–13061.
- [30] Buckley S T, Bækdal T A, Vegge A, *et al.* Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(467): eaar7047.
- [31] Niu Z, La Zara D, Blaabjerg L, *et al.* Combining SNAC and C10 in oral tablet formulations for gastric peptide delivery: a preclinical and clinical study[J]. *J Control Release*, 2025, 378: 92–102.
- [32] Rebollo R, Niu Z, Blaabjerg L, *et al.* Salcaprozate-based ionic liquids for GLP-1 gastric delivery: a mechanistic understanding of *in vivo* performance[J]. *J Control Release*, 2025, 377: 267–276.
- [33] Raptis K, Heade J, Cunha C, *et al.* Permeation enhancer-based ionogel shows remarkable potential for oral insulin delivery[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(20): e2500946.
- [34] Gao X, Li J, Li J, *et al.* Pain-free oral delivery of biologic drugs using intestinal peristalsis - actuated microneedle robots [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(1): eadj7067.
- [35] Arrick G, Sticker D, Ghazal A, *et al.* Cephalopod-inspired jetting devices for gastrointestinal drug delivery[J]. *Nature*, 2024, 636(8042): 481–487.
- [36] Chen W, Wainer J, Ryoo S W, *et al.* Dynamic omnidirectional adhesive microneedle system for oral macromolecular drug delivery[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(1): eabk1792.
- [37] Luo Z, Klein Cerrejon D, Römer S, *et al.* Boosting systemic absorption of peptides with a bioinspired buccal-stretching patch[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(715): eabq1887.
- [38] Caffarel-Salvador E, Kim S, Soares V, *et al.* A microneedle platform for buccal macromolecule delivery[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(4): eabe2620.
- [39] Kelly S H, Wu Y, Varadhan A K, *et al.* Enabling sublingual peptide immunization with molecular self-assemblies[J]. *Biomaterials*, 2020, 241: 119903.
- [40] Yang T, Wang A, Nie D, *et al.* Ligand-switchable nanoparticles resembling viral surface for sequential drug delivery and improved oral insulin therapy[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6649.
- [41] Ji K, Wei X, Kahkoska A R, *et al.* An orally administered glucose-responsive polymeric complex for high-efficiency and safe delivery of insulin in mice and pigs[J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(12): 1880–1891.
- [42] Fang H, Chen L, Deng Z, *et al.* In situ polymerization of zwitterions on therapeutic proteins to enable their effective oral delivery[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(2): 1128–1143.
- [43] Wang J, Zhang Z, Zhang Z, *et al.* Enhanced gut-to-liver oral drug delivery via ligand-modified nanoparticles by attenuating protein corona adsorption[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(52): 35310–35324.
- [44] Liang L, Wang N, Li X, *et al.* Shape engineering of exosomes for endoplasmic reticulum-targeted delivery and amplified anticancer efficacy[J]. *Nano Today*, 2024, 57: 102377.
- [45] Zhuo Y, Luo Z, Zhu Z, *et al.* Direct cytosolic delivery of siRNA via cell membrane fusion using cholesterol-enriched exosomes[J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(12): 1858–1868.
- [46] Xi Z, Ahmad E, Zhang W, *et al.* Dual-modified nanoparticles overcome sequential absorption barriers for oral insulin delivery[J]. *J Control Release*, 2022, 342: 1–13.
- [47] Jørgensen J R, Jepsen M L, Nielsen L H, *et al.* Microcontainers for oral insulin delivery - In vitro studies of permeation enhancement[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 143: 98–105.
- [48] Hindson J. Linaclotide for functional constipation in paediatric patients: phase III results[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(3): 141.
- [49] Glavaš M, Gitlin-Domagalska A, Dębowski D, *et al.* Vasopressin and its analogues: from natural hormones to multitasking peptides[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3068.
- [50] Bissonnette R, Soung J, Hebert A A, *et al.* Oral icotrokinra for plaque psoriasis in adults and adolescents[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(18): 1784–1795.
- [51] Navar A M, Mikhailova E, Catapano A L, *et al.* A placebo-controlled trial of the oral PCSK9 inhibitor enlicitide[J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(6): 529–539.
- [52] Tripto-Shkolnik L, Szalat A, Tsvetov G, *et al.* Oral daily PTH (1-34) tablets (EB613) in postmenopausal women with low BMD or osteoporosis: a randomized, placebo-controlled, 6-month, phase 2 study[J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(6): 672–682.
- [53] Abramson A, Caffarel-Salvador E, Khang M, *et al.* An ingestible self-orienting system for oral delivery of macro-

- molecules[J]. *Science*, 2019, 363(6427): 611-615.
- [54] Gasiorek A, Heydorn A, Gabery S, *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the first-in-class GLP-1 and amylin receptor agonist, amycretin: a first-in-human, phase 1, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2025, 406(10499): 135-148.
- [55] Maher S, Brayden D J. Formulation strategies to improve the efficacy of intestinal permeation enhancers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 177: 113925.
- [56] Drucker D J. Advances in oral peptide therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(4): 277-289.
- [57] Bao X, Liang Y, Chang H, *et al.* Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 13.



【专家介绍】甘勇: 中国科学院上海药物研究所课题组长、研究员、博士生导师, 国家自然科学基金青年科学基金项目(A类)获得者。兼任国家药典委员会委员、国家药品审评中心评审专家、中国药学会工业药剂专业委员会及药用辅料专业委员会委员, 同时担任 *Acta Pharm Sin B*、*Asian J Pharm Sci*、*Chin Chem Lett*、*Chin Med* 等期刊编委。作为项目负责人, 主持国家重点研发计划项目、国家自然科学基金重点项目等多项国家级课题。

主要研究方向为新型药物载体剂型理性设计及克服复杂生理屏障机制研究。在 *Sci Transl Med*、*Nat Nanotechnol* 和 *PNAS* 等国内外期刊上发表研究论文 100 余篇。带领团队积极开展创新制剂转化研究, 累计获授权发明专利 45 项、新药临床试验批件 18 项, 研发上市创新制剂 8 项。先后获评科技部中青年创新领军人才、中国药学会-以岭生物医药青年奖、上海市科技系统工匠等荣誉。

(责任编辑: 邢爱敏)