

消化道结构特征与多肽药物递释系统转运途径研究

万淳钰[#], 陈雨[#], 王学清^{*}

(先进药物制剂北京市重点实验室 北京大学药学院, 北京 100191)

[摘要] 多肽药物在重大疾病的治疗中展现出巨大潜力, 然而其口服递送面临消化道多重生理屏障带来的严峻挑战。为实现多肽药物的口服给药, 纳米载体、离子液体、微针、给药装置等口服药物递释系统已受到广泛关注, 但目前获批上市的相关产品数量仍较为有限。明晰消化道结构特征和药物递释系统的转运途径将为多肽药物口服制剂的合理化设计提供理论依据。系统梳理了消化道生理结构及其形成的生化屏障与物理屏障, 围绕药物递释系统穿透上皮屏障的主要途径, 分别阐述跨细胞途径、细胞旁途径及微皱褶细胞介导的淋巴转运途径的作用机制与调控方法。在此基础上, 归纳梳理基于不同转运途径设计的口服多肽递释系统, 总结口服给药实现消化道外器官靶向递送的研究发展方向, 以期高效多肽口服递释系统的研发提供理论依据与设计思路。

[关键词] 多肽药物; 口服递送; 消化道结构; 转运途径; 纳米载体; 药物递释系统

[中图分类号] R945

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2026) 04-0302-12

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202508310675

Structural Characteristics of the Gastrointestinal Tract and the Transport Pathways of Peptide Drug Delivery Systems

WAN Chunyu, CHEN Yu, WANG Xueqing

(Beijing Key Laboratory of Advanced Pharmaceutical Preparation/School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China)

[Abstract] Peptide drugs show great potential in treating critical diseases, yet their oral delivery faces severe challenges due to multiple physiological barriers in the gastrointestinal tract. To achieve the oral administration of peptide drugs, various oral drug delivery systems such as nanocarriers, ionic liquids, microneedles, and delivery devices have attracted extensive attention; however, the number of products currently approved for marketing is still relatively limited. Clarifying the structural characteristics of the gastrointestinal tract and the transport pathways of drug delivery systems can provide a theoretical basis for the rational design of oral peptide drug formulations. This article systematically summarizes the physiological structure of the gastrointestinal tract as well as the biochemical and physical barriers formed thereby. Focusing on the major pathways by which drug delivery systems penetrate the epithelial barrier, it elaborates on the mechanisms and regulatory strategies of transcellular pathway, paracellular pathway and microfold cell-mediated lymphatic transport pathway. On this basis, it sorts out oral peptide delivery systems designed based on different transport pathways, and summarizes the research trends of achieving targeted delivery to extra-intestinal organs via oral administration, aiming to provide theoretical basis and design strategies for developing high-efficiency oral peptide delivery systems.

[Key words] peptide drug; oral delivery; structure of the gastrointestinal tract; transport pathway; nanocarrier; drug delivery system

多肽药物因其高特异性、低毒性等优势在糖尿病、肿瘤、自身免疫病等多种疾病治疗中发挥重要作用。然而多肽药物分子极性、细胞膜穿透能力弱、对酸碱环境和体内水解酶稳定性较差等特点以及消化道复杂的生理环境极大制约了其口服吸收效率, 目前临床给药途径仍以注射给药为主。为突破多肽药物口服给药瓶颈, 纳米载体、离子液体、微针、给药装置等口服药物递释系统已成为药学领域研究热点并得到广泛研究。但针对全身性药理作用的多肽药物, 目前仅有奥曲肽缓释胶囊 (Mycapssa[®])

和司美格鲁肽片剂 (Rybelsus[®]) 等极少数口服制剂上市。本文系统梳理消化道生理结构特征及药物递送屏障特点, 总结多肽药物经消化道转运的主要途径, 为基于不同转运途径设计高效多肽口服递释系统提供理论依据与研究思路。

1 消化道结构与药物递送屏障

1.1 消化道构造与生理特征

人体消化道主要由胃、小肠、大肠构成, 全长 6~9 m。胃是消化道容积最大的器官, 上端经贲门与食管相连, 下端经幽门与十二指肠相连。胃液呈强酸性环境 (pH 1~2.5, H⁺由胃壁细胞合成分泌), 内含胃底主细胞分泌的胃蛋白酶、脂肪酶等生物活性物质。多肽药物可在胃部强酸性环境及蛋白酶共同作用下快速降解, 该过程构成其口服吸收的首道生化屏障^[1]。胃排空行为遵循流体动力学规律, 液态物质胃排空半衰期 10~20 min, 固态食物需经胃

*贡献等同

接受日期: 2025-08-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82473855); 北京市自然科学基金资助项目 (No. Z230017)

*通信作者: 王学清, 研究员

研究方向: 纳米药物跨生物屏障的转运机制与生物学效应

E-mail: wangxq@bjmu.edu.cn

窦研磨后分次进入十二指肠,平均胃排空时长约2 h。

小肠是药物吸收的主要区域,总长4~6 m,肠腔内容物在小肠内转运时长为3~5 h^[2]。小肠可分为十二指肠、空肠和回肠。十二指肠长度20~25 cm,该部位布伦纳腺可分泌碳酸氢盐以缓冲胃酸,肠内环境pH维持在4~5,呈弱酸性;空肠长度2~3 m,肠内pH上升至6~7;回肠长度3~4 m,肠内环境pH处于7~7.5,接近中性,肠壁区域密集分布派尔集合淋巴结(1~2个/cm²),可形成机体肠道免疫调控位点^[2-4]。小肠内富含大量胰腺及肠道自身分泌的消化酶,易导致多肽药物被各类蛋白酶、肽酶水解破坏。小肠肠壁存在大量环状皱襞,其表面分布长度介于0.5~1 mm的肠绒毛。构成肠绒毛的上皮细胞朝向肠腔一侧分化形成微绒毛,单颗上皮细胞表面微绒毛数量可达1 000根以上,微绒毛直径约0.1 μm、长度约1 μm,该结构可使小肠整体吸收表面积达到300~400 m²。肠绒毛内部密布毛细血管和乳糜淋巴管,表面分布复杂的转运体网络,如葡萄糖转运蛋白、钠-葡萄糖耦联转运体、单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)等^[5]。小肠因拥有巨大的吸收表面积、丰富的血管和淋巴管及多种转运体而成为绝大多数药物体内吸收的主要场所。

大肠由盲肠、结肠、直肠组成,总长约1.5 m,肠内环境pH范围为6~8^[4]。大肠肠腔消化酶活性显著低于胃部与小肠,内容物在此处停留时长可达20~48 h^[6]。但大肠黏膜仅存在皱襞而无绒毛和微绒毛结构,药物吸收有效面积较小,并非药物吸收的主要场所。大肠中药物吸收途径以被动扩散为主,兼有针对亲水性大分子或颗粒类物质(如多肽、纳米药物递释系统)的胞饮、吞噬作用^[7]。结肠是人体肠道微生物丰度最高的肠段,肠道菌群分泌的多种代谢酶同样会对进入该区域的药物产生理化性质改变与结构降解作用^[8]。

1.2 肠上皮结构和生理特征

微观层面上,肠道由多层复杂结构组成,主要包括黏液层、黏膜层、黏膜下层、肌层和浆膜层。其中黏膜层又分为上皮细胞层、固有层和黏膜肌层。药物吸收的主要屏障是黏液层和上皮细胞层,本节重点对二者进行介绍。

1.2.1 黏液层 黏液是一种由水(95%~99%)、黏蛋白(mucin, MUC)(1%~5%)、细菌、脂质、盐、细胞碎片组成的水凝胶体系。MUC分为分泌型MUC(MUC2, MUC5AC等)和膜结合型MUC(MUC1、MUC3、MUC4等)^[9]。其属于一组高分子量糖蛋白,由一条肽链主干(占质量的12%~

17%)和若干条糖基侧链(占50%~80%)构成,糖基主要包括N-乙酰半乳糖胺、N-乙酰葡萄糖胺、半乳糖、岩藻糖、唾液酸等。MUC2、MUC5AC和MUC6等MUC具有柔韧性,通过糖基侧链与肽链之间及肽链内部的二硫键交联形成孔径为50~200 nm的立体网络结构,可阻碍大颗粒物质渗透^[10];同时,MUC表面丰富的唾液酸残基和磺酸基使其呈现强负电性(Zeta电位-20~-40 mV),具有较强的正电荷粒子捕获能力^[11];此外,MUC的高度糖基化特性,可与包括多肽在内的药物分子形成氢键、电荷相互作用及范德华力等相互作用,阻止药物渗透。黏液由绒毛内的杯状细胞分泌,通过肠道蠕动从黏膜表面脱落外排,导致90%粒径超过200 nm的微粒在2 h内被清除^[12-13]。此外,黏液层在消化道不同部位的厚度存在差异,通常大肠黏液层较厚,回肠黏液层较薄;由肠腔侧到上皮细胞表面,黏液pH呈梯度变化,通常从肠腔侧的酸性逐渐升高至细胞表面的中性。上述特征在多肽药物口服递送过程中均需重点关注,甚至可利用这些特征设计药物递释系统,促进药物跨膜转运。

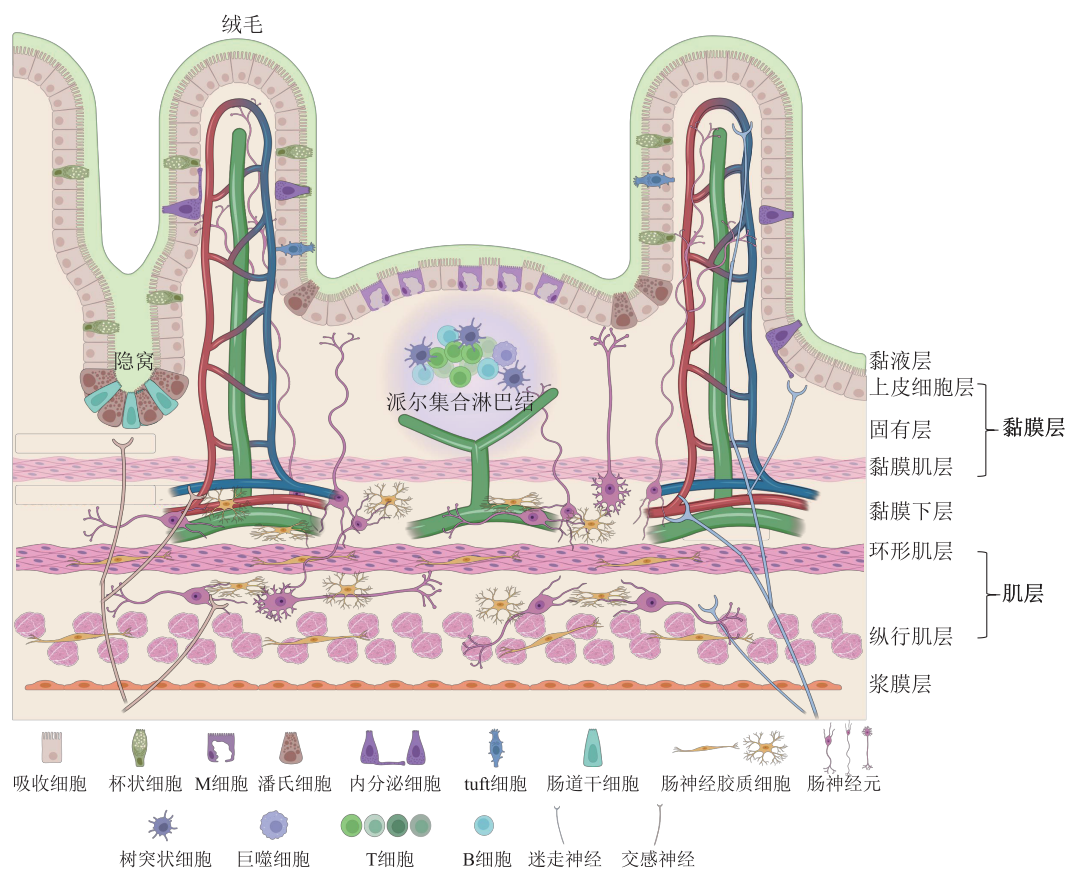
1.2.2 上皮细胞层 小肠表面密集分布着伸向肠腔的绒毛,绒毛之间向下凹陷形成隐窝。绒毛固有层内紧密分布毛细血管网,跨过上皮细胞层的水溶性物质经此汇入门静脉系统;绒毛中央还分布较粗大的中央乳糜管,在吸收细胞内形成乳糜微粒的脂类物质经此进入淋巴系统,最终实现全身循环。隐窝的主要功能为分泌黏液、消化酶及参与上皮细胞更新。

肠上皮细胞为一类高度极化的细胞,其朝向腔面的一侧称为顶侧膜,常分化出特殊结构以适应不同功能需求;与顶侧膜相对、面向浆膜的一侧为基底外侧膜,通过基膜与结缔组织相连。肠上皮细胞种类丰富,包括吸收细胞、杯状细胞、潘氏细胞、肠内分泌细胞、微皱褶细胞(microfold cell, M细胞)、簇细胞(tuft细胞)、肠道干细胞、神经细胞及肠上皮免疫细胞等(见图1)。

吸收细胞是绒毛的主要构成细胞,其顶侧膜密集分布微绒毛,主要功能为吸收营养物质并形成物理屏障以选择性控制物质通过。杯状细胞散布于吸收细胞之间,在绒毛表面(尤其绒毛上段)和隐窝内均有分布,主要负责MUC的合成和分泌。潘氏细胞位于隐窝底部,具有细菌吞噬能力,还可向肠腔分泌抗菌肽、溶菌酶以调节肠道菌群,在肠道免疫防御及干细胞微环境维持中发挥重要作用^[14]。肠内分泌细胞高度特化,在胃及各肠段的分布丰度和亚型存在显著差异:胃内主要分布G细胞、ECL细

胞、X/A样细胞、P细胞等；十二指肠和空肠分布I细胞、S细胞、K细胞、Mo细胞；空肠和回肠分布N细胞、L细胞；大肠主要分布L细胞。这些细胞可分泌多种激素，对食物消化、胃肠动力、食欲以及全身代谢具有重要调节作用。例如，K细胞分泌抑胃肽、L细胞分泌胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)，二者共同参与血糖、食欲和脂质代谢的调控^[15]。M细胞的细胞质较为扁平，其基底侧与派尔集合淋巴结口袋中的各类淋巴细胞紧密接触，与抗原转运密切相关。簇细胞顶端分布“刷状”微绒毛，可感知肠道微环境，通过激活2型免疫反应实现抗寄生虫、抗细菌作用^[16-17]。肠道干细胞位于隐窝底部，可持续分裂产生祖细胞，祖细

胞进一步向上迁移并分化为不同类型的上皮细胞，肠上皮约每3~5天完成一次全面更新^[18]。肠神经细胞是肠道自主神经系统的组成部分，并不直接构成上皮层，但其神经末梢可延伸至上皮附近甚至接触肠腔。肠神经系统不仅可调控消化道蠕动、局部血流、黏液分泌等胃肠道功能，还可与迷走神经、脊神经相互作用，实现消化道与中枢神经系统的信息传导^[19]。肠上皮内淋巴细胞主要为T细胞，位于上皮细胞间隙，紧贴基底膜，主要功能为识别并杀伤受感染或异常的上皮细胞，同时在口服免疫耐受调节、上皮稳态维持中发挥作用^[20]。综上，不同类型肠上皮细胞的结构与功能存在显著差异，可利用这一特点设计靶向性/功能性药物递释系统。



注：本图由BioRender创建 (<https://BioRender.com/8752lc2>)

图1 肠上皮结构与细胞构成

肠上皮细胞之间存在由紧密连接、黏附连接和桥粒构成的致密屏障。紧密连接复合体由40余种蛋白组成，其中密封蛋白家族形成具有选择性的离子通道，闭合蛋白和ZO-1 (zonula occludens-1) 蛋白协同调控孔径大小，但其孔径仅能实现3~15 Å (1 Å=10⁻¹⁰ m) 的变化^[21]。多肽药物分子量较大，通常难以通过细胞间的致密屏障，但随着新型吸收促进剂的不断研发，通过细胞间隙转运多肽药物已成

为可能。

2 药物递释系统的胃肠道转运途径

作用于消化道局部的药物，其递释系统设计多以提升多肽药物稳定性、延长药物在作用部位的滞留时长并调控药物定点释放为主要思路；而需经体内吸收方可起效的药物，则需依次穿透黏液层、跨越肠上皮细胞层，再穿过毛细血管或淋巴管内

皮细胞进入血液循环或淋巴循环,最终抵达靶组织、靶器官及靶细胞发挥药理作用。鉴于纳米药物递释系统转运途径最为复杂,相关研究开展也最为广泛,本节重点介绍该类递释系统在胃肠道内的转运途径。

2.1 黏液黏附和黏液穿透过程

黏液是口服药物递释过程中需首先克服的生理屏障。基于前文所述黏液理化特性,目前主要通过黏液黏附和黏液穿透2种策略实现屏障跨越。黏液黏附策略通过延长制剂在消化道内滞留时长,促进药物向肠上皮层和深部组织扩散;但附着于黏液表层的制剂易随黏液生理性更新被清除,因此黏液穿透策略对提升口服吸收效率具有重要意义,该策略可降低载体与MUC之间的非特异性相互作用,使载体快速穿过黏液层抵达药物吸收位点,进而促进药物口服吸收。

2.2 跨细胞转运途径

药物跨过上皮细胞层的转运途径分为穿细胞途径和细胞旁路途径。穿细胞转运是纳米药物递释系统实现跨上皮转运的主流方式,完整过程包含肠上皮细胞顶膜侧入胞、胞内物质转运与基底外侧膜出胞3个阶段,主要转运途径见图2。

2.2.1 顶膜侧入胞 肠上皮细胞主要通过内吞和膜融合等方式摄取胞外物质。其中内吞作用又可进一步分为吞噬、巨胞饮、网格蛋白介导内吞、小窝蛋白介导内吞和网格蛋白/小窝蛋白非依赖性内吞等类型。

网格蛋白介导内吞是纳米粒入胞的常见途径之一。纳米粒与细胞膜接触后,细胞膜表面网格蛋白逐步聚集并形成直径约150 nm的膜凹陷,凹陷进一步内陷脱离细胞膜,形成网格蛋白包被囊泡;随后网格蛋白发生解聚,囊泡内部环境逐步酸化并形成早期内体,最终沿降解通路或循环通路完成后续转运。多数带正电性、粒径小于200 nm的纳米粒主要经由该途径入胞,但该类纳米粒入胞后易转运至溶酶体发生降解,不利于多肽药物跨膜递送。

小窝蛋白介导内吞是纳米粒入胞的另一种重要途径。纳米粒与细胞膜表面富含脂筏结构的区域结合后诱导细胞膜内陷,脱离细胞膜后形成50~100 nm的囊泡,带负电性颗粒更易通过该方式入胞。经此途径入胞的药物递释系统可规避溶酶体降解通路,转运至内质网或高尔基体,有利于多肽药物跨膜递送。

巨胞饮作用为肌动蛋白调控的非特异性内吞方式,不依赖网格蛋白和小窝蛋白参与。该过程依靠细胞膜形成褶皱并向内闭合,将胞外体液及内含物

质一并摄入胞内形成巨胞饮体,再经由内体/溶酶体系统完成物质分选。巨胞饮体粒径可达0.5~5 μm,粒径大于200 nm的颗粒可通过该方式被细胞摄取。此外,文献中亦有网格蛋白/小窝蛋白非依赖性内吞途径的相关报道^[22],因其在多肽药物口服递送过程中参与程度较低,本文不再展开论述。

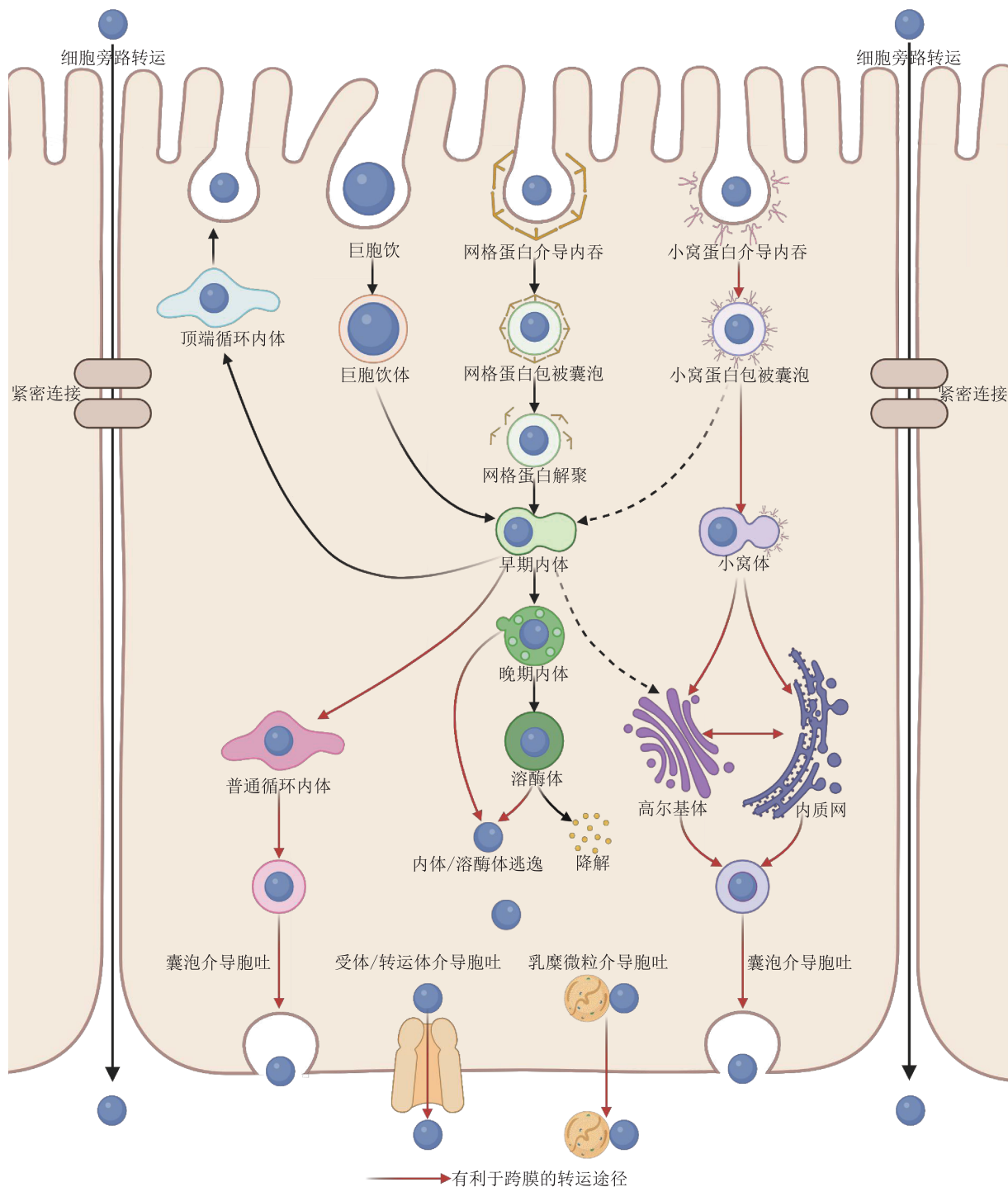
除经典内吞途径外,膜融合介导入胞途径逐步受到学界关注。该途径可使纳米粒直接与细胞膜融合并释放内容物进入细胞质,有效减少多肽药物在溶酶体内出现酸化变性与酶解失活。常见膜融合功能材料包含细胞穿透肽(cell-penetrating peptide, CPP)、细胞穿透聚二硫醚(cell-penetrating polydisulfide, CPD)、环状低聚硫族化合物(cyclic oligochalcogenide, COC)、脂质囊泡及两亲性小分子或聚合物等(见图3^[23-25])。高浓度条件下CPP可与负电性磷脂组分相互作用,通过瞬时扰动细胞膜结构形成膜孔,或以地毯式作用、反胶束跨膜等形式将所载物质释放入细胞质^[23]。CPD是以二硫键为骨架的线性分子,其膜融合机制既与CPP相同,还可由巯基介导,通过动态共价二硫键交换,与细胞膜表面组分共价结合,诱导细胞膜表面受体和通道蛋白构象改变,协助所载物质进入胞内。COC为含硫环状分子,其跨膜作用机制与CPD类似^[24]。脂质囊泡化学组成与细胞膜相近,可在特定蛋白、磷脂及胆固醇协同作用下与细胞膜融合,直接释放内部药物至细胞质。部分小分子物质与两亲性聚合物可通过嵌入细胞膜扰乱膜结构,协助药物进入胞内。膜融合途径能够直接将药物送入细胞质,适用于胞内起效类药物;但应用于多肽口服给药时,仍需调控其胞内物质转运与基底外侧膜出胞过程,以此提升整体跨上皮转运效率。

纳米颗粒进入消化道后易吸附肠液内胆汁酸、食物源性蛋白、消化酶、脂质及MUC等组分,在颗粒表面形成蛋白冠。蛋白冠会改变纳米颗粒粒径、表面电位、表面亲疏水性及靶向基团暴露状态,进而影响颗粒聚集行为、黏液穿透能力及细胞膜受体识别过程,最终干扰顶膜侧入胞方式、胞内转运走向与整体跨上皮转运行为^[26]。例如,经聚乙二醇修饰的金纳米颗粒进入肠道后,易结合MUC形成蛋白冠,并诱导纳米颗粒聚集,进而偏向沿“质膜-高尔基体/内质网-质膜”逆行转运,重新回流至上皮细胞顶端区域,对正向转胞吞过程形成阻碍^[27]。

2.2.2 胞内物质转运 极性上皮细胞经由内吞途径摄取的纳米粒通常先聚集于细胞顶端早期内体,随后根据纳米粒性质分选至不同转运通路。降解通路为最普遍的转运形式,纳米粒依次经由早期内体、

晚期内体转运至溶酶体, 伴随细胞器内环境持续酸化发生降解。网格蛋白介导内吞入胞的纳米粒多进

入该通路。溶酶体中水解酶极易造成多肽药物结构破坏, 不利于其完成跨上皮转运。

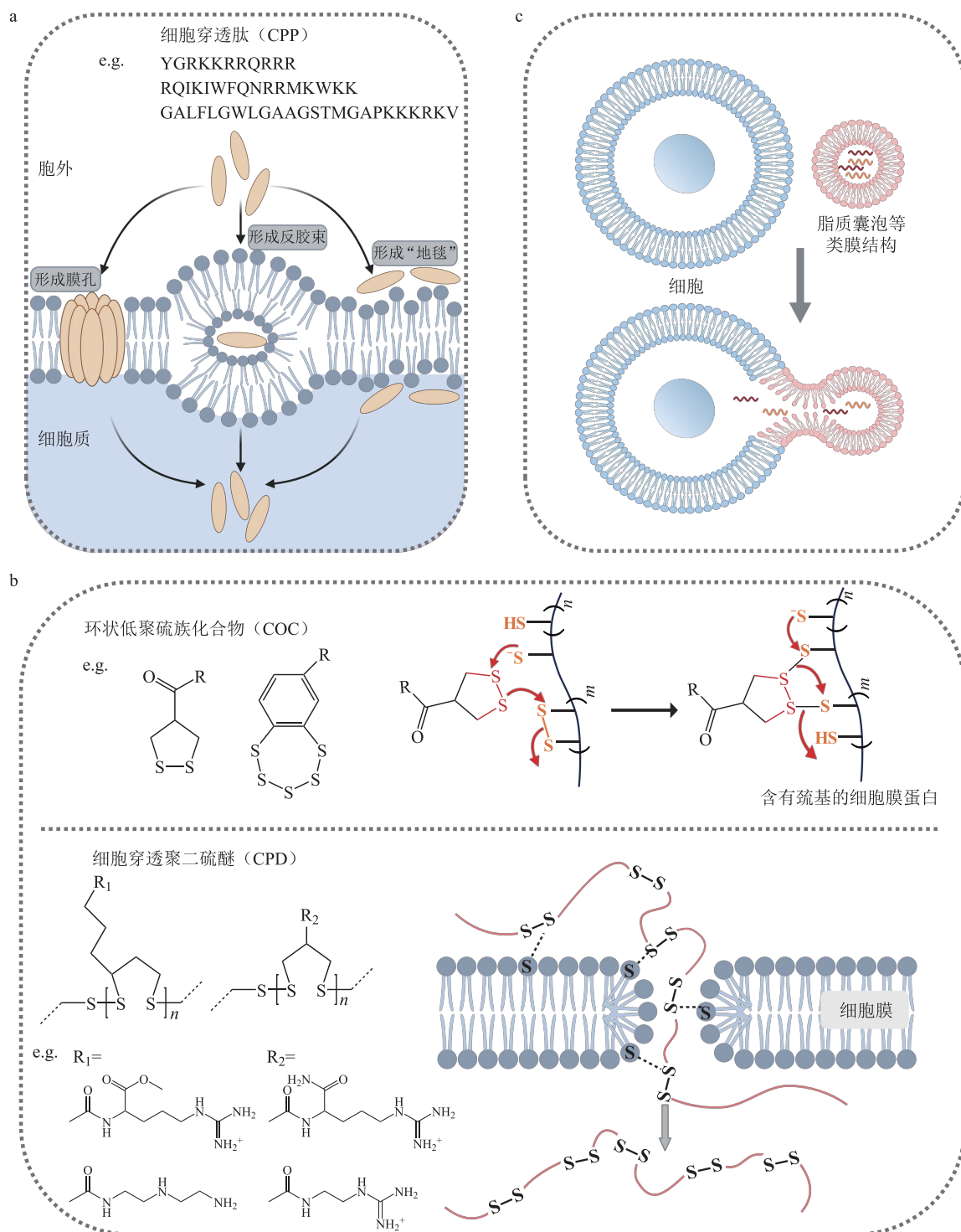


注: 本图由BioRender创建 (<https://BioRender.com/90mom57>)

图2 药物递释系统跨过上皮细胞层的主要转运途径

循环通路是纳米粒胞内转运的另一主要形式。极性肠上皮细胞内循环内体主要包括顶端循环内体和普通循环内体。进入顶端循环内体的物质大多会重新回流至细胞顶膜侧, 无法完成跨上皮转运^[27]; 进入普通循环内体的物质则可定向转运至顶膜侧或基底外侧膜, 从而有利于其跨上皮转运^[28]。

内质网/高尔基体网络同样是纳米粒跨上皮转运的重要通路。高尔基体具有完善的胞吐转运功能。由顶端早期内体分流至内质网/高尔基体网络的纳米粒, 可通过高尔基体胞吐作用完成基底外侧出胞; 经小窝蛋白介导内吞入胞的纳米粒可避开溶酶体降解通路进入该网络, 更易实现跨上皮出胞。



注: 本图由BioRender创建 (<https://BioRender.com/wwxtxr9>)

a: 细胞穿透肽经典序列及膜融合途径^[23]; b: 细胞穿透聚二硫醚和环状低聚硫族化合物的化学结构及通过巯基介导的摄取途径^[24]; c: 脂质囊泡等类膜结构与细胞膜的脂质双分子层融合^[25]

图3 膜融合材料及其入胞机制

2.2.3 基底外侧膜出胞 纳米粒向细胞基底外侧的胞吐是实现完整跨上皮转运的关键步骤。利用高尔基体的胞吐转运特性, 对纳米载体进行功能修饰以实现高尔基体靶向是提升跨膜转运效率的可行方式。利用肠上皮细胞顶膜和基底外侧膜表面转运体、受

体分布存在不对称的特点, 对纳米粒进行靶向修饰, 可实现物质由顶膜侧向基底外侧的定向转运, 提升整体转胞吞效率^[29]。选择基底外侧靶向作用位点时, 需优先选择具有物质外排功能的转运体或受体。Zhang 等^[30]研究证实, 靶向基底膜蛋白突触融合蛋

白4的胶束仅可在细胞基底侧聚集,无法提升跨膜转运效率,而靶向反式高尔基体网络的胶束可显著提升转运效率,证实引导纳米载体富集于分泌相关细胞器对高效出胞尤为关键。

乳糜微粒介导胞吐是脂质成分专属转运途径。经该途径释放的乳糜微粒可进入肠道毛细淋巴管,经由胸导管汇入体循环,同时能够规避肝脏首过效应。

2.3 细胞旁路转运途径

细胞旁路转运指药物经由相邻肠上皮细胞间的间隙被动扩散进入体内的过程。早期研究认为,肠上皮细胞间紧密连接结构仅允许小分子亲水性物质透过,但随着奥曲肽缓释胶囊等口服多肽制剂成功上市,该转运途径再次受到科研人员重视。在吸收促进剂作用下,紧密连接结构间隙可短暂开放,为多肽药物提供细胞旁路转运通道。但由于紧密连接仅占小肠整体药物吸收面积的0.01%,其转运效率偏低,已上市奥曲肽缓释胶囊口服生物利用度仅为2.3%^[31]。此外,长期诱导紧密连接开放可能导致肠道黏膜损伤以及外源毒素侵入等安全性问题。

2.4 M细胞介导的淋巴转运途径

通过M细胞转运到淋巴系统是一种特殊的跨细胞转运模式,该过程主要发生于肠道派尔集合淋巴结等黏膜免疫相关组织区域。M细胞可高效摄取肠腔颗粒型物质,通过跨细胞转运将所载物质转运至细胞基底侧,进而递送至树突状细胞和巨噬细胞等免疫细胞,或直接释放入淋巴滤泡区,再经淋巴管引流至肠系膜淋巴结并进入淋巴循环。该转运过程以快速、非降解的方式完成,对肠道黏膜免疫监视和口服疫苗抗原递送至关重要。但由于M细胞仅占滤泡相关上皮细胞总数的10%左右^[32],可供药物吸收的有效细胞面积有限,其对多肽药物口服整体吸收过程的贡献相对有限。

3 基于不同转运途径的口服多肽药物递释系统设计

口服多肽药物在体内需抵御多重胃肠道生理屏障,目前研究者已开发了多款功能型递释载体。针对胃部强酸性环境和高活性消化酶体系,可采用pH响应型载体联用酶抑制剂以提高多肽分子结构稳定性。黏液屏障和上皮屏障是决定多肽药物口服吸收成效的关键因素,本节分类归纳适配不同跨黏液和跨上皮屏障转运途径的口服多肽药物递释系统设计思路。

3.1 强化黏液屏障穿透的口服多肽递释系统设计

提升口服多肽药物递释系统跨黏液屏障效率的

方法主要分为增强黏液黏附和优化黏液穿透两大类。黏液黏附策略多采用壳聚糖及其衍生物、天然多糖、巯基化聚合物等生物黏附型高分子材料,延长多肽载体在胃肠道内的滞留时长。Subramanian等^[33]针对胃、肠道黏膜MUC分布差异,设计了特异性结合配体,可实现载体对胃肠道特定区段的靶向富集。黏液穿透策略主要通过调控纳米载体理化性质或改造黏液微环境实现。对纳米载体进行亲水性和电中性修饰是增强黏液渗透性的常用手段。两性离子聚合物近年在多肽药物递送领域受到广泛关注,该材料具有类病毒高电荷排布结构,亲水性能优于聚乙二醇,更有利于黏液渗透^[34];另有研究证实,设计可在上皮细胞表面脱去亲水外层的智能载体,能够实现表面电荷动态翻转,进一步提升细胞摄取效率^[35]。此外,采用黏液溶解和稀释手段可降低局部黏液黏稠度,为制剂深层渗透创造条件,常用黏液溶解剂包括乙酰半胱氨酸、木瓜蛋白酶和菠萝蛋白酶等。

3.2 促进跨细胞途径转运的口服多肽递释系统设计

3.2.1 提升顶膜侧入胞效率

3.2.1.1 配体修饰纳米载体介导内吞 肠上皮细胞经高度特化,膜表面可表达多种转运体和受体。对药物递送载体进行特异性配体修饰,可精准靶向对应转运体或受体,进而提升多肽药物跨上皮转运效率^[36]。Xiao等^[37]研究证实,毛喉素可上调MCT1表达水平,使丁酸修饰纳米粒的细胞摄取量提升2.74倍,同时促进MCT1与小窝蛋白结合,启动小窝蛋白依赖性内吞过程;该体系基底外侧胞吐量为细胞顶侧胞吐量的2.56倍,所载司美格鲁肽经口药理利用度较未修饰纳米载体提升13倍。

3.2.1.2 膜融合策略促进纳米载体入胞 Shan等^[38]构建了一种核壳结构纳米粒,该载体带正电内核由胰岛素和CPP复合构成。载体穿越黏液层过程中外层结构发生解离,裸露富含CPP的内核以加速载体入胞,其细胞摄取效率为游离药物的20倍,经口生物利用度可达3.02%。司美格鲁肽片剂(Rybelsus[®])所用吸收促进剂N-[8-(2-羟基苯甲酰)氨基]辛酸钠亦是成熟应用案例,该物质具有亲脂特性,可嵌入胃上皮细胞膜并改善细胞膜流动性,加快司美格鲁肽摄取与转胞吞跨膜进程,实现稳定口服递送^[39]。

3.2.1.3 调控纳米载体理化性质 载体表面电荷、形状、弹性等理化参数,均可直接影响细胞摄取能力。研究表明,带负电性纳米粒多经由小窝蛋白介导途径完成内吞,整体跨膜转运效果优于正电性纳米粒,更有利于多肽药物递送^[40];棒状介孔二氧化硅纳米粒以小窝蛋白依赖性内吞为主要入胞方式,细胞摄

取效率优于球状同源载体^[41]; 软质脂质囊泡多依赖网格蛋白介导内吞, 硬质囊泡则优先启动小窝蛋白介导内吞, 并经由内质网-高尔基体通路完成胞吐, 该类型载体可将司美格鲁肽经口生物利用度提升 1.9 倍^[42]。

3.2.1.4 调控蛋白冠形成促进纳米载体入胞 生理环境中形成的蛋白冠大多会阻碍口服纳米载体与肠上皮细胞的结合摄取。针对该问题, 可采用预包覆特定蛋白的方式, 规避载体进入胃肠道后非特异性吸附黏液组分。Yang 等^[43]通过纳米粒体外预孵育结合 MUC, 削弱胃肠道内被动形成蛋白冠带来的负面作用, 促进载体完成细胞内吞、胞内转运和转胞吞过程。

3.2.2 调控胞内转运途径增加跨膜出胞

3.2.2.1 构建溶酶体逃逸体系 为解决多肽药物在体内、溶酶体内发生降解的问题, 现有研究已建立质子海绵效应、成孔作用、膜融合、膜破裂等多种溶酶体逃逸策略。Xi 等^[44]制备同时搭载叶酸基团与电荷可转换三肽的纳米粒 (PG-FAPEP), 该载体通过叶酸受体介导途径进入肠上皮细胞, 酸性溶酶体环境可激活三肽正电特性, 借助质子海绵效应实现溶酶体逃逸, 其逃逸量为单一叶酸修饰纳米粒的 7.8 倍。同时, 该三肽结构还可靶向基底侧质子偶联寡肽转运体 1, 使载体基底外侧胞吐量增加 4.6 倍。

3.2.2.2 构建高尔基体靶向递送体系 纳米粒由顶端早期内体转运至高尔基体, 再经高尔基体完成胞吐释放, 是实现基底外侧定向转运的有效方式。基于该机制, Xing 等^[45]设计了一种高尔基体靶向型纳米粒, 在载体表面共修饰八精氨酸 CPP 和 *L*-半胱氨酸 (*L*-cysteine, Cys) 高尔基体定位分子。其中 Cys 可引导载体经由高尔基体分泌途径转运, 避开溶酶体降解过程, 显著提升胰岛素胞吐效率; 相较于未修饰纳米载体, 该递送系统可将胰岛素经口药理利用度提升 2.56 倍, 最终达到 3.05%。

3.2.3 靶向基底侧转运体促进跨膜出胞 将纳米递送载体定向输送至肠上皮细胞基底外侧膜, 是提高转胞吞效率及增强多肽口服吸收的重要策略。Wu 等^[29]基于 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 在肠上皮基底侧高表达并可介导胆固醇外排的生理特性, 将 25-羟基胆固醇 (25-hydroxycholesterol, 25HC) 修饰于聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒表面, 利用 25HC 与 ABCA1 的亲合作用引导纳米粒定向跨胞外排。该体系可将载荧光探针香豆素 6 纳米粒经口生物利用度提高 1.59 倍, 并改善了载利拉鲁肽纳米粒对 2 型糖

尿病模型小鼠的体内降糖疗效。

3.3 调控细胞旁路途径转运的口服多肽递释系统设计

细胞旁路渗透促进剂主要通过调控紧密连接相关胞内信号通路, 或直接可逆调节相邻肠上皮细胞间紧密连接、黏附连接的开放状态发挥作用。奥曲肽缓释胶囊 (Mycapssa[®]) 即以辛酸钠作为渗透促进剂, 通过调控细胞旁路通透性改善奥曲肽口服吸收效果^[31]。Banerjee 等^[46]制备了胆碱碳酸氢盐与香叶酸复配的胆碱香叶酸盐离子液体, 其能可逆开放肠上皮紧密连接, 促进胰岛素经由细胞旁路完成体内吸收, 所得制剂相对生物利用度可达 51%。

3.4 优化淋巴途径转运的口服多肽递释系统设计

3.4.1 借助乳糜微粒途径递送 乳糜微粒介导的物质吸收包括脂质组分消化、摄取和体内重组装配等过程。脂质消化产物与胆汁酸盐结合形成混合胶束后进入肠上皮细胞, 在内质网内与载脂蛋白 ApoB-48 组装形成前体乳糜微粒, 再转运至高尔基体完成结构修饰, 最终通过胞吐作用释放入肠道淋巴管完成吸收。脂质类纳米载体可通过该途径实现体内转运, 兼具良好的生物相容性, 在多肽口服递送领域具有独特优势。Lin 等^[47]制备了一种负载艾塞那肽的癸酸改性纳米乳剂 (EXT@PC/NEMs), 可同时通过乳糜微粒途径和 M 细胞介导的淋巴途径转运, 发挥降糖作用, 制剂经口相对生物利用度达 23.8 %。

3.4.2 靶向 M 细胞实现淋巴转运 M 细胞细胞膜表面富含特异性糖残基或高表达一些特定蛋白, 在纳米载体表面修饰对应靶向配体, 可增强载体对 M 细胞的吸附和摄取能力^[48]。例如, 糖蛋白 2 (glycoprotein 2, GP2) 是 M 细胞表面的特异性标志蛋白; 而树突状细胞 (dendritic cell, DC) 相关 C 型凝集素-1 (DC-associated C-type lectin-1, dectin-1) 是 DC 表面高表达的受体。研究者将 GP2 靶向短肽与搭载 dectin-1 靶向配体 β -葡聚糖的酵母胶囊偶联, 构建负载模式抗原卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 的级联靶向口服疫苗 OVA@GP2-YCs。该系统可引导抗原高效穿过肠道 M 细胞, 进一步被黏膜下层 DC 摄取, 进而激活 CD8⁺ T 细胞介导的特异性免疫应答^[49]。

4 消化道外器官靶向口服多肽药物递释系统设计

针对消化道内疾病的递送系统设计需兼顾多肽分子稳定性、制剂胃肠道滞留能力和病灶部位靶向释放效果, 完成分子保护、可控释药、延长滞留、部位靶向的有序作用过程。作用靶点位于消化道以

外的多肽药物,穿过肠道上皮组织后,仍需继续向目标脏器完成定向转运。早期研究普遍认为,口服给药模式难以实现消化道外脏器的精准靶向递送^[50]。但随着对纳米药物转运途径和作用机制研究不断完善,研究人员证实口服纳米载体具有向消化道外组织脏器定向输送药物的潜力,口服脏器靶向递送的研究思路也逐步明确^[48]。目前,肝脏、胰腺、肺、脾脏、肾脏、淋巴组织、脑组织、脊髓、关节等脏器和组织均已成为该领域重点研究对象^[51-58]。

4.1 肠相关淋巴组织靶向

肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)是口服纳米载体较易富集的组织,该组织既可作为药物直接作用靶点,适用于感染性疾病干预、口服疫苗研发等研究方向,也可作为药物经口服向其他脏器递送的中转位点。现阶段靶向GALT的主流方式为借助乳糜微粒途径和M细胞转运途径。Zhou等^[53]制备了一种可经口服完成远端靶向递送的酵母微胶囊载体,包裹于微胶囊内部的纳米粒首先被肠道M细胞转胞吞,再被巨噬细胞摄取并转运至邻近淋巴组织,最后通过巨噬细胞激活、募集等生理过程,将所载药物输送至消化道外炎症区域或肿瘤病灶处。

4.2 肝脏靶向递送

肝脏同样是口服纳米载体易富集的实体脏器。纳米粒穿透肠道上皮屏障进入血液循环后,大多经肝门静脉汇入肝脏组织,此类载体多聚集于肝血窦和肝脏非实质细胞区域;若要针对肝实质细胞相关病症开展治疗,还需通过功能修饰手段,提升纳米粒与肝实质细胞的相互作用能力。Yang等^[54]制备了一种同时修饰pH响应型可伸缩细胞穿透肽(pH-responsive stretchable cell-penetrating peptide, Pep)和肝靶向配体半乳糖(galactose, Gal)的复合纳米粒用于胰岛素口服递送。载体处于胃肠道酸性环境时,Pep分子结构伸展,有利于纳米粒穿透肠道上皮屏障;进入体内中性生理环境后,Pep发生折叠并使表面Gal充分暴露,从而实现药物向肝脏定向富集。

4.3 胰腺靶向递送

胰腺作为消化系统重要功能脏器,口服纳米载体介导的胰腺靶向递送也逐渐受到重视。Lee等^[55]构建了聚熊去氧胆酸修饰纳米粒用于胰岛素经口递送,该纳米粒可在小鼠胰腺组织优先蓄积,凭借高亲和力结合胰岛细胞膜表面胆汁酸受体TGR5,促进GLP-1和内源性胰岛素分泌,调节机体血糖水平。

4.4 中枢神经系统靶向递送

口服给药方式同样能够实现药物向中枢神经系统的靶向递送。常规递送模式下,纳米粒穿透肠道上皮屏障进入体循环,随血流抵达脑部区域后穿越血脑屏障,最终作用于病灶部位。Miao等^[57]构建了 β -葡聚糖修饰、负载替莫唑胺或阿霉素的前药纳米粒,该纳米粒通过 β -葡聚糖靶向肠道M细胞突破肠道上皮屏障,再借助巨噬细胞体内迁移特性跨越血脑屏障,完成脑胶质瘤病灶部位的药物递送。Wang等^[58]近年还发现一类不依赖血液循环的口服纳米粒中枢转运途径。动物实验结果显示,在小鼠体内经灌胃给药后,银纳米粒可在迷走神经和脊神经介导下沿神经通路完成肠道向大脑和脊髓的跨神经元转运,该发现为突破血脑屏障、实现中枢神经系统靶向给药拓展了新的研究方向。

5 结语与展望

多肽药物口服递送具有良好的患者顺应性,然而其临床转化应用面临消化道复杂生理屏障的挑战。通过系统解析药物转运途径并进行理性设计,目前已研发多种递释系统用于屏障跨越,实现多肽药物口服递送。在多肽药物递释系统设计中,需特别关注以下环节:在制剂层面,需对多肽药物进行全面保护,可采用肠溶包衣、酶抑制及耐酸纳米载体制备等技术,规避上消化道恶劣生理环境造成的药物降解;进而通过靶向修饰精准调控细胞摄取路径,优先选用可规避溶酶体降解的小窝蛋白介导的内吞途径,以提升入胞效率并增强胞内转运的可控性;在胞内递送阶段,需引导递送系统的转运命运,如通过载体结构设计实现溶酶体逃逸,或定向至高尔基体等具有分泌功能的细胞器,促进药物高效胞内运输并增强基底侧外排能力。值得关注的是,多肽药物口服递送不仅可实现全身递送,还具备靶向肝脏、脑部、胰腺等消化道外器官的潜力,为拓展多肽药物治疗应用范围提供了新途径。

尽管口服多肽药物递送领域已取得一定进展,但其整体递送效率仍不理想,未来研究方向展望如下:1)关注多肽药物在胃肠道环境中的稳定性问题,目前已有的稳定化措施仍需更多体内实验数据支撑,同时需持续开发高效稳定剂,进一步提升多肽药物在肠道内的结构稳定性;2)受司美格鲁肽片剂及奥曲肽胶囊等成功案例的启发,应持续研发高效、安全的新型吸收促进剂,并阐明其作用机制;3)当前对载体转运机制的认知仍存在明显局限,尤其是不同内吞途径间的交叉影响,体内蛋白冠形成

对载体功能的干扰等问题, 需借助先进成像技术与完善的体内外实验模型, 揭示载体在复杂生物环境中的转运途径与最终命运; 4) 除经典内吞途径外, 新型转运机制的发现将为递释系统设计提供新思路; 5) 口服微针胶囊与智能给药机器人等物理递送装置展现出巨大应用潜力, 例如可清除黏液并增强药物吸收的 RoboCap、自定位针剂药丸 SOMA 及腔内微针注射器 LUMI 等^[59]; 6) 目前器官靶向研究多集中于转运通路的可行性验证, 实际靶向效率仍较低,

未来需充分考虑器官与消化道间可能存在的直接联系, 设计更高效的靶向递释系统。

总之, 口服多肽药物递送已从“屏障克服”阶段, 逐步过渡到“路径精准调控”阶段, 并向“器官靶向”及“提高递送效率以实现临床转化”的新阶段迈进。未来, 在进一步阐明胃肠道生理特征及体内转运机制的基础上, 通过多学科协同优化递释系统设计, 有望显著提升多肽药物口服给药的效率与安全性, 推动其广泛临床应用。

[参考文献]

- [1] Ensign L M, Cone R, Hanes J. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: the gastrointestinal mucus barriers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(6): 557–570.
- [2] Becker H M, Seidler U E. Bicarbonate secretion and acid/base sensing by the intestine[J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2024, 476(4): 593–610.
- [3] Collins J T, Nguyen A, Omole A E, et al. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine* [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- [4] Brinck J E, Sinha A K, Laursen M F, et al. Intestinal pH: a major driver of human gut microbiota composition and metabolism[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(9): 639–656.
- [5] Koepsell H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease[J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2020, 472(9): 1207–1248.
- [6] Wu X, Wu W, Nam J, et al. Intestinal retentive delivery system for improved disease therapy[J]. *J Control Release*, 2025, 384: 113903.
- [7] Neupane R, Karthikeyan C, Piedra V, et al. Novel macropinocytosis inducers selectively modulate intracellular delivery of small and macromolecules in cancer cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 322(Pt 3): 146366.
- [8] McCoubrey L E, Favaron A, Awad A, et al. Colonic drug delivery: formulating the next generation of colon-targeted therapeutics[J]. *J Control Release*, 2023, 353: 1107–1126.
- [9] Vrinda A M, Thangaraju M, Nair S A, et al. Unraveling the role of mucins and gut microbiota in gastrointestinal cancers chemoresistance[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2025, 1880(4): 189385.
- [10] Sato H, Yamada K, Miyake M, et al. Recent advancements in the development of nanocarriers for mucosal drug delivery systems to control oral absorption[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 2708.
- [11] Lu Y, Han S, Zhang S, et al. The role of probiotic exopolysaccharides in adhesion to mucin in different gastrointestinal conditions[J]. *Curr Res Food Sci*, 2022, 5: 581–589.
- [12] Boegh M, García-Díaz M, Müllertz A, et al. Steric and interactive barrier properties of intestinal mucus elucidated by particle diffusion and peptide permeation[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 95(Pt A): 136–143.
- [13] Dolan B, Ermund A, Martínez-Abad B, et al. Clearance of small intestinal crypts involves goblet cell mucus secretion by intracellular granule rupture and enterocyte ion transport[J]. *Sci Signal*, 2022, 15(752): eabl5848.
- [14] Sankova M V, Nikolenko V N, Bolotskaia A A, et al. Paneth cells: recent updates on elucidating therapeutic implications in gastroenterological disease management[J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(42): 9679–9706.
- [15] Saint-Denis E, Frintu B, Goldsmith M, et al. Enteroendocrine cell differentiation: implications for human disease[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2025, 607: 112607.
- [16] Xiong Z, Zhu X, Geng J, et al. Intestinal Tuft-2 cells exert antimicrobial immunity via sensing bacterial metabolite *N*-undecanoylglycine[J]. *Immunity*, 2022, 55(4): 686–700.e7.
- [17] Schneider C, O’Leary C E, Locksley R M. Regulation of immune responses by tuft cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(9): 584–593.
- [18] Azkanaz M, Corominas-Mutra B, Ellenbroek S I J, et al. Retrograde movements determine effective stem cell numbers in the intestine[J]. *Nature*, 2022, 607(7919): 548–554.
- [19] Brookes S J H, Spencer N J, Costa M, et al. Extrinsic primary afferent signalling in the gut[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(5): 286–296.
- [20] Sheridan B S, Lefrançois L. Intraepithelial lymphocytes: to serve and protect[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010, 12(6): 513–521.
- [21] Otani T, Furuse M. Tight junction structure and function revisited[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10): 805–817.
- [22] Mayor S, Pagano R E. Pathways of clathrin-independent endocytosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(8): 603–612.
- [23] 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.
- [24] Laurent Q, Martinet R, Lim B, et al. Thiol-mediated uptake

- [J]. *JACS Au*, 2021, 1(6): 710–728.
- [25] 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.
- [26] Wang S, Zhang J, Zhou H, *et al.* The role of protein corona on nanodrugs for organ-targeting and its prospects of application [J]. *J Control Release*, 2023, 360: 15–43.
- [27] Yang D, Liu D, Qin M, *et al.* Intestinal mucin induces more endocytosis but less transcytosis of nanoparticles across enterocytes by triggering nanoclustering and strengthening the retrograde pathway[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(14): 11443–11456.
- [28] Song X, Li R, Deng H, *et al.* Receptor mediated transcytosis in biological barrier: the influence of receptor character and their ligand density on the transmembrane pathway of active-targeting nanocarriers[J]. *Biomaterials*, 2018, 180: 78–90.
- [29] Wu R, Wu Z, Xing L, *et al.* Mimicking natural cholesterol assimilation to elevate the oral delivery of liraglutide for type II diabetes therapy[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(5): 653–665.
- [30] Zhang R, Deng H, Lin Y, *et al.* A common strategy to improve transmembrane transport in polarized epithelial cells based on sorting signals: guiding nanocarriers to TGN rather than to the basolateral plasma membrane directly[J]. *J Control Release*, 2021, 339: 430–444.
- [31] Tuvia S, Pelled D, Marom K, *et al.* A novel suspension formulation enhances intestinal absorption of macromolecules *via* transient and reversible transport mechanisms[J]. *Pharm Res*, 2014, 31(8): 2010–2021.
- [32] Mabbott N A, Donaldson D S, Ohno H, *et al.* Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium[J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(4): 666–677.
- [33] Subramanian D A, Chin A, Shi Y, *et al.* Identification and validation of cyclic peptides with mucin-selective, location-specific binding in the gastrointestinal tract[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(15): 14693–14706.
- [34] 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.
- [35] Xiao P, Wang H, Liu H, *et al.* Milk exosome-liposome hybrid vesicles with self-adapting surface properties overcome the sequential absorption barriers for oral delivery of peptides[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(32): 21091–21111.
- [36] Zhang Y, Wang Y, Li X, *et al.* Ligand-modified nanocarriers for oral drug delivery: challenges, rational design, and applications[J]. *J Control Release*, 2022, 352: 813–832.
- [37] Xiao X, Zhang L, Ni M, *et al.* Enhanced oral and pulmonary delivery of biomacromolecules *via* amplified transporter targeting[J]. *J Control Release*, 2024, 370: 152–167.
- [38] Shan W, Zhu X, Liu M, *et al.* Overcoming the diffusion barrier of mucus and absorption barrier of epithelium by self-assembled nanoparticles for oral delivery of insulin[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(3): 2345–2356.
- [39] 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.
- [40] Bannunah A M, Vllasaliu D, Lord J, *et al.* Mechanisms of nanoparticle internalization and transport across an intestinal epithelial cell model: effect of size and surface charge[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(12): 4363–4373.
- [41] Zheng N, Li J, Xu C, *et al.* Mesoporous silica nanorods for improved oral drug absorption[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(6): 1132–1140.
- [42] Xiao P, Yuan H, Liu H, *et al.* Modulating the elasticity of milk exosome-based hybrid vesicles to optimize transepithelial transport and enhance oral peptide delivery[J]. *J Control Release*, 2025, 380: 36–51.
- [43] Yang D, Feng Y, Yuan Y, *et al.* Protein coronas derived from mucus act as both spear and shield to regulate transferrin functionalized nanoparticle transcellular transport in enterocytes[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(10): 7455–7472.
- [44] 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.
- [45] Xing L, Zheng Y, Yu Y, *et al.* Complying with the physiological functions of Golgi apparatus for secretory exocytosis facilitated oral absorption of protein drugs[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(6): 1707–1718.
- [46] Banerjee A, Ibsen K, Brown T, *et al.* Ionic liquids for oral insulin delivery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(28): 7296–7301.
- [47] Lin P Y, Chen K H, Miao Y B, *et al.* Phase-changeable nanoemulsions for oral delivery of a therapeutic peptide: toward targeting the pancreas for antidiabetic treatments using lymphatic transport[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(13): 1809015.
- [48] Han R, He H, Lu Y, *et al.* Oral targeted drug delivery to post-gastrointestinal sites[J]. *J Control Release*, 2024, 370: 256–276.
- [49] Li W, Yang X, Wang M, *et al.* Development of a cascade-targeting oral vaccine *via* glycoprotein 2 on intestinal microfold cells for cancer immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2025, 25(13): 5165–5173.
- [50] Zhang Z, Qi J, Lu Y, *et al.* Peroral targeting of drug micro or nanocarriers to sites beyond the gastrointestinal tract[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(4): 2590–2598.
- [51] Kaur R, Shaikh T B, Priya Sripadi H, *et al.* Nintedanib solid lipid nanoparticles improve oral bioavailability and ameliorate pulmonary fibrosis *in vitro* and *in vivo* models[J]. *Int J Pharm*, 2024, 649: 123644.

- [52] Zhang L, Peng H, Feng M, *et al.* Yeast microcapsule-mediated oral delivery of IL-1 β shRNA for post-traumatic osteoarthritis therapy[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 336–346.
- [53] Zhou X, Zhang X, Han S, *et al.* Yeast microcapsule-mediated targeted delivery of diverse nanoparticles for imaging and therapy via the oral route[J]. *Nano Lett*, 2017, 17(2): 1056–1064.
- [54] 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.
- [55] Lee J S, Han P, Chaudhury R, *et al.* Metabolic and immunomodulatory control of type 1 diabetes via orally delivered bile-acid-polymer nanocarriers of insulin or rapamycin[J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(9): 983–997.
- [56] Lei T, Yang Z, Jiang C, *et al.* Mannose-integrated nanoparticle hitchhike glucose transporter 1 recycling to overcome various barriers of oral delivery for Alzheimer's disease therapy[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(4): 3234–3250.
- [57] Miao Y B, Chen K H, Chen C T, *et al.* A noninvasive gut-to-brain oral drug delivery system for treating brain tumors[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(21): e2202282.
- [58] Wang X, Cui X, Wu J, *et al.* Peripheral nerves directly mediate the transneuronal translocation of silver nanomaterials from the gut to central nervous system[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(27): eadg2252.
- [59] Xia D, Wood-Yang A J, Prausnitz M R. Clearing away barriers to oral drug delivery[J]. *Sci Robot*, 2022, 7(70): eade3311.



【专家介绍】王学清: 北京大学药学院研究员、博士生导师, 药剂学系副主任。主要研究方向为纳米药物跨生物屏障的转运机制与生物学效应。先后主持国家自然科学基金5项、北京市自然科学基金3项; 以学术骨干身份参与973计划、国家重点研发计划、国家自然科学基金重点项目等省部级及国家级重点课题10余项。以第一作者或通信作者身份在 *ACS Nano*、*Nano Today*、*Adv Drug Deliv Rev*、*Bioact Mater*、*Biomaterials*、*J Control Release* 等期刊发表学术论文70余篇, 获授权国家发明专利8项, 荣获国家级、省部级科研奖励7项。现任国家药品监督管理局医疗器械技术审评外聘专家、北京市科委入库科技评审专家。

(责任编辑: 邢爱敏)