口腔黏膜给药

刘天楠[1] 刘江[2] 赵行[2]

1.口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 口腔疾病国家临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院口腔黏膜病科，成都 610041；

2.口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 口腔疾病国家临床医学研究中心 四川大学华西口腔医学院口腔基础医学系，成都 610041

[摘要] 口腔黏膜给药（OMA）可规避肝脏首过代谢与胃肠道降解，具有起效迅速、无创、便捷等优势，是传统口服与注射给药的重要补充与替代途径。但口腔的动态湿润环境，导致给药制剂黏附性不足、药物跨黏膜渗透屏障显著、控释精准性欠佳等问题，反而推动了口腔黏膜给药系统（OMDDS）的发展。本文系统梳理口腔黏膜的结构与生理特性，剖析OMA的核心优势与主要挑战；评述片剂、纳米粒、水凝胶、贴片/膜剂、微针等OMDDS的研发进展与应用现状，并总结其在口腔局部疾病及全身系统性疾病管理中的临床应用。此外，本文围绕人工智能辅助设计、大分子递送突破、标准化评价体系及诊疗一体化等方向，展望OMDDS的未来发展趋势，为新型OMDDS的创新设计与临床转化提供理论参考与研究思路。

[关键词] 口腔黏膜； 给药途径； 无创； 药物递送系统； 黏膜黏附

[中图分类号] R96 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2026143

本文链接 开放科学标识码

Oral mucosal administration

Liu Tiannan[1], Liu Jiang[2], Zhao Hang[2]

1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Oral Medicine, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Basic Science of Stomatology, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: National Natural Science Foundations of China (82571099, 82571160); China Postdoctoral Science Foundation (GZC20241124, 2025M782192); Sichuan University Postdoctoral Interdisciplinary Innovation Fund (1082204112L33); Research and Develop Program, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University (RD-02-202502)

Correspondence: Zhao Hang, E-mail: zhaohangahy@scu.edu.cn

[Abstract] Oral mucosal administration (OMA) can circumvent hepatic first-pass metabolism and avoid gastrointestinal degradation while offering advantages, such as a rapid onset of action, noninvasiveness, and convenience, positioning it as an important complementary and alternative route to conventional oral and parenteral administration. However, the dynamic and moist environment of the oral cavity leads to inadequate formulation adhesion, substantial drug permeation barriers across the mucosa, and suboptimal controlled-release precision. These limitations have driven the development of oral mucosal drug delivery systems (OMDDSs). This paper systematically summariz-

[收稿日期] 2026-04-18

[基金项目] 国家自然科学基金（82571099，82571160）；中国博士后科学基金（GZC20241124，2025M782192）；四川大学博士后交叉学科创新启动基金（1082204112L33）；四川大学华西口腔医院探索与研发项目（RD-02-202502）

[第一作者] 刘天楠，助理研究员，博士，E-mail：ltn2024@scu.edu.cn

[通信作者] 赵行，研究员，博士，E-mail：zhaohangahy@scu.edu.cn

es the structural and physiological characteristics of the oral mucosa and dissects the core advantages and major challenges of OMA. It further comments on the research progress and application status of various OMDDSs, including tablets, nanoparticles, hydrogels, patches/films, and microneedles, as well as their clinical application in the management of local oral diseases and systemic disorders. Finally, it discusses future directions, such as artificial intelligence-assisted design, breakthroughs in macromolecular delivery, standardized evaluation systems, and theranostic integration, to provide theoretical references and innovative insights for the rational design and clinical translation of novel OMDDSs.

[Key words] oral mucosa; administration routes; non-invasive; drug delivery system; mucoadhesion

口服与注射给药是临床主要给药途径[1]，但在临床实践中面临诸多局限。口服给药因方便经济、患者可自行操作等优势成为首选[2-4]，但药物易受胃肠道环境及肝脏首过效应的影响，生物利用度低[5-6]，且不适用于吞咽功能障碍患者[7-8]。注射给药虽具有高效稳定的生物利用度且起效迅速[9]，但侵入性高、操作复杂、患者依从性差[10]。因此，开发无创、高效、可自主给药的非侵入性给药途径，已成为药学与临床医学领域的重要发展方向。

黏膜给药是极具发展前景的无创递药策略，药物可通过鼻腔、肺部、胃肠道、阴道、口腔等黏膜组织吸收，既能规避肝脏首过效应、避免生物大分子降解，还能提升患者用药依从性，现已成为传统给药途径的重要替代研究方向[1,3]。其中，口腔黏膜作为覆盖在口腔内壁的湿润衬里，其血供丰富、通透性高，非角化区通透性可达皮肤的4~4 000倍，可实现药物快速吸收入血[11-12]，并且部位浅表，易于给药和观察，是理想的黏膜给药部位。口腔黏膜给药（oral mucosal administration，OMA）是将治疗药物施用于口腔黏膜，使药物通过口腔黏膜直接进入体循环以实现疾病治疗的给药方式[13]。相较于上述黏膜给药途径，口腔黏膜生理环境温和，酶活性远低于胃肠道，无剧烈酸碱波动，对药物结构破坏小[13]；局部刺激性显著低于鼻黏膜，长期给药安全性更高[14]；同时口腔黏膜环境开放、给药便捷，便于制剂放置与疗效观察，不受私密场景限制，患者接受度与依从性更高[13,15]。此外，口腔黏膜上皮更新快、修复能力强，可降低给药相关损伤风险，兼具局部靶向与全身治疗双重潜力[16]。

尽管OMA优势显著，但口腔的特殊生理环境仍给药物递送带来诸多挑战。口腔处于持续运动状态，咀嚼、言语、吞咽及唾液持续冲刷易造成制剂脱落、药物滞留时间不足[17]；黏液层与上皮紧密连接形成双重渗透屏障，限制了大分子药物的透过[18]；口腔微生物等因素也可能影响药物稳定性与释放行为[19]。基于此，已有多项研究致力于构建更加适配口腔生理特征的口腔黏膜给药系统（oral mucosal drug delivery systems，OMDDS），作为实现OMA的主要技术工具，即以口腔黏膜为给药部位，通过适宜的制剂技术与载体设计，使药物经口腔黏膜渗透吸收进入局部组织或体循环，从而实现局部治疗或全身治疗的一类药物递送系统[20]。近年来OMDDS虽发展迅速，但仍存在湿黏附不足、药物滞留时间短、大分子渗透效率低、控释精准性欠佳，且缺乏统一的性能评价标准与高效的临床转化路径等问题[10,21]。针对上述问题，现有研究多围绕湿黏附材料开发、渗透促进策略、智能控释设计及多功能化集成等方向展开，通过仿生黏附、纳米载体、微针穿透、刺激响应等技术，提升递药系统在动态湿润口腔环境中的滞留、渗透与释药性能[22-24]。

基于上述研究背景与发展需求，本文系统梳理了口腔黏膜的结构与生理特性，对比其相较于其他给药途径的核心优势，明确OMA作为药物递送途径与OMDDS作为实现该途径的技术工具之间的科学内涵；围绕口腔高度动态、湿润、有菌的复杂环境，总结当前OMDDS面临的挑战与优化策略；评述片剂、纳米粒、水凝胶、贴片/膜剂、微针等新型给药系统的研究进展，阐述其在口腔局部疾病与全身系统性疾病中的应用现状，并对未来发展方向进行展望，旨在为适配口腔生理特征的新型给药系统设计与临床转化提供理论参考与思路借鉴（图1）。

1 口腔黏膜的结构特征

口腔黏膜是覆盖在口腔内壁的湿润衬里[25-26]，总面积约200 cm^2[19,27]，根据位置和生理功能可分为咀嚼黏膜、被覆黏膜和特殊黏膜3类[28]，不同区域在结构厚度、角化程度、活动度上存在明显差异，这也为OMDDS的精准设计提供了重要依据（图2）。

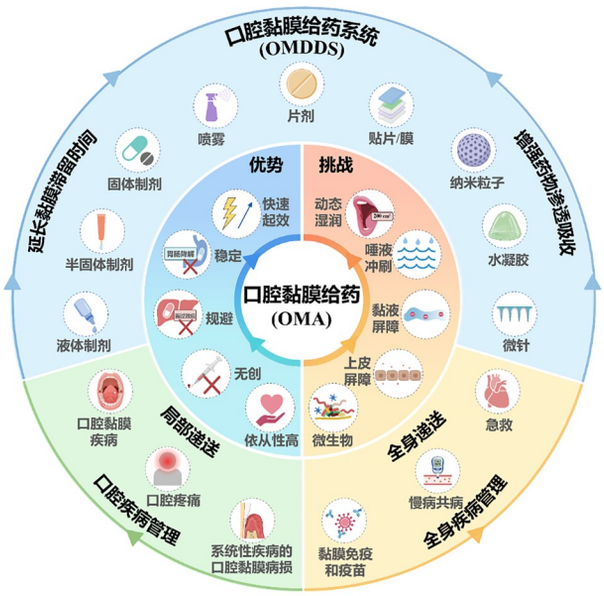


图 1　OMA与OMDDS（用BioRender.com绘制）

Fig 1　OMA and OMDDS (created with BioRender.com)

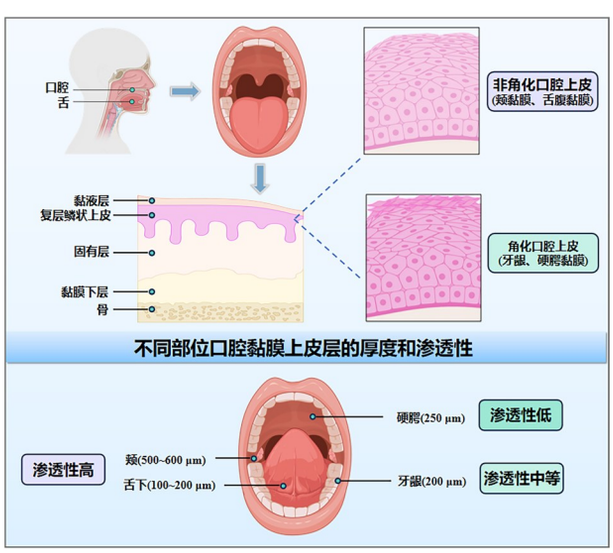


图 2　口腔黏膜的结构特征（用BioRender.com绘制）

Fig 2　Structural characteristics of the oral mucosa (created with BioRender.com)

从组织学结构来看，口腔黏膜由上皮层和固有层构成，部分区域还含有黏膜下层。上皮层可分为角化型和非角化型，非角化黏膜因为没有角质层、细胞间隙较大，通透性比皮肤高，大约是皮肤的4~4 000倍[11-12]，是药物吸收的理想部位。固有层富含毛细血管网和神经末梢，血供丰富，药物经黏膜吸收后能直接进入体循环[14-15]。黏膜下层由疏松结缔组织构成，包含大型血管、淋巴管和腺体，为黏膜提供营养支持和结构弹性[13]。

口腔黏膜的独特微环境决定了OMA的优势与挑战。一方面，唾液持续分泌可维持黏膜湿润，为药物溶解提供良好环境；同时黏膜更新快、愈合能力强，可降低给药相关的黏膜损伤风险，提升长期使用安全性[16]。另一方面，唾液的持续冲刷作用[17]、黏液层的物理阻隔[12]、口腔微生物群落[29]以及酶解系统[30]等，构成了药物递送中需要克服的生理屏障。这些结构和功能特征，共同奠定了OMA的技术基础和研发方向。

2　OMA与传统给药方式的差异

基于口腔黏膜特殊的生理结构，OMA的递送机制与作用模式显著区别于口服及注射给药，由此决定了其独特的临床定位与适用范围，从而成为传统给药途径的重要补充与优化方向。

2.1　OMA与口服给药的比较

口服给药是临床应用最广泛的给药方式，具有便捷、经济、患者依从性高等显著优势，但其局限性也较为突出。药物经胃肠道吸收时，易受胃肠道严苛的酸碱环境、消化酶、肠道菌群及肝脏首过代谢的影响，导致生物利用度偏低，这一现象在蛋白、多肽类药物中尤为明显，其生物利用度常不足10%[5-6]。同时，片剂、胶囊等传统口服固体制剂需依赖吞咽动作，对老年人、儿童以及脑卒中、帕金森病、阿尔茨海默病等合并吞咽障碍的患者极不友好[7]。此外，部分药物对胃肠道黏膜有刺激性，易引发恶心、呕吐等不良反应[8]，进一步限制了其临床适用范围。

与口服给药不同，OMA通过口腔黏膜直接吸收入血，无需经过胃肠道[14,31]，基于药物吸收路径和适用条件的差异，口服给药是目前大多数药物的首选途径，而OMA在以下特定场景中则具有明显优势：首过效应显著、易被胃肠道降解或胃肠刺激性强的药物；吞咽障碍、意识不清等特殊人群；以及需快速起效的急救场景[12]，因此，OMA是传统口服路径的重要补充。

2.2　OMA与注射给药的比较

注射给药能够将药物直接送入血液循环，实现高效且稳定的生物利用度（皮下或静脉注射生物利用度通常可达60%~100%）与快速起效，是临床急救、重症治疗与大分子药物递送的重要方式，但因其侵入性带来诸多问题。注射需由专业医护人员操作，过程复杂且存在感染、出血风险[9]，且伴随疼痛，严重降低患者依从性，不利于长期治疗[10]。长期反复注射还可能导致局部组织损伤、硬结、纤维化，在突发公共卫生事件等特殊场景

下，难以保证用药连续性[32]。

OMA作为一种无创给药方式，有效解决了注射给药因侵入性操作带来的疼痛与依从性差等突出问题。从适用场景而言，注射给药更适用于危重急救、无法经黏膜吸收的药物及需要严格控制血药浓度的治疗；OMA则更适合急性疾病快速缓解、慢性疾病长期管理、疫苗与免疫治疗[33-34]、激素替代及戒烟治疗等，尤其适用于拒绝或无法耐受注射、恐针的患者。

3 OMA的优势与挑战

OMA凭借显著的优势有效弥补了传统给药方式的不足，得以快速发展；而应用中存在的技术难题，也持续推动OMDDS向智能化、高效化、稳定化方向不断优化。

3.1 优势

3.1.1 生物利用度高，治疗效果稳定

基于口腔黏膜的高通透性和直达体循环的解剖特点，OMA能够避开肝脏首过代谢与胃肠道降解。对于首过效应显著的药物，OMA的生物利用度能达到口服给药的10倍以上[31]；对于蛋白多肽类药物，OMA可规避胃肠道暴露，既避免药物被酶解破坏、提升生物利用度、降低剂量波动引发的治疗风险[35-36]，又能减少胃肠道刺激[14]。

3.1.2 无创便捷，患者依从性高

OMA无需吞咽或穿刺，给药过程无创、无痛、可自主完成，尤其适用于儿童、老年人及吞咽功能障碍等特殊群体。这一特点使OMA在慢病管理、居家治疗及公共卫生应急场景中具有突出优势，有助于提高长期治疗的依从性。此外，给药剂型体积小巧、便于携带，能满足随时随地给药的需求，进一步优化了用药体验。

3.1.3 起效迅速，适用场景广泛

药物经口腔黏膜吸收后通常可在数分钟内起效，能够满足心绞痛、急性癫痫、低血糖等急救需求[31]。同时，OMA既适用于口腔局部疾病，如黏膜炎、溃疡、口腔癌的靶向治疗，也能实现全身系统性疾病，如心血管疾病、糖尿病、神经系统疾病的无创给药[12,37-38]，递送对象涵盖小分子化学药、蛋白多肽、疫苗及核酸药物等多种类型。

3.2 主要挑战

尽管OMA具备多重临床优势，但其应用仍受限于口腔特殊生理环境带来的多重技术瓶颈。面对这些实际难题，当前的递送系统研究正从材料选择、结构设计与功能优化等多个层面开展系统性改进，通过针对性的设计思路逐步突破递送障碍，从而提升整体给药效率与稳定性。

3.2.1 黏附性不足，药物滞留时间短

口腔是持续动态的生理环境，咀嚼、言语、吞咽及唾液持续冲刷会导致制剂易脱落、药物易流失。目前多数递送系统依赖简单的湿黏附机制，在湿润、运动、高流动环境中黏附强度不足，难以维持长效给药所需的滞留时间，成为限制疗效的关键瓶颈[17]。此外，饮食、疾病等引起的口腔pH波动，还会进一步影响药物稳定性与滞留效果[10]。选用具有强湿黏附特性的材料，增强材料与黏膜表面的结合力，减少唾液影响，是解决这一问题的关键切入点。

3.2.2 渗透屏障显著，大分子药物递送受阻

口腔黏膜存在双重渗透屏障：黏液层的黏弹性凝胶结构会物理阻隔药物扩散，同时黏蛋白的负电荷还可能与带电药物发生相互作用，进一步阻碍渗透[22,35]，上皮细胞间的紧密连接则严格限制亲水性药物与大分子药物的旁细胞转运，导致这类药物透膜效率极低，难以达到有效治疗浓度[18,21]。针对这一挑战，应考虑在递送系统设计时采用渗透增强策略，从而提高药物渗透效率。

3.2.3 控释能力有限，剂量精准性欠佳

口腔环境复杂多变，药物释放速率难以精准调控。部分系统易出现突释，可能引发局部刺激或全身不良反应；另一部分则释放过慢，无法快速达到有效浓度[17,21]。同时，不同个体在唾液量、黏膜厚度、微生物组成等方面差异显著，导致药物释放与吸收存在明显个体差异，影响治疗效果的一致性与稳定性[19]。针对这一难题，设计可响应口腔微环境信号的智能释放系统，如利用病变组织低pH、高活性氧、高表达酶类以及体温等内源性信号，实现药物的定点、定时、定量释放，是实现精准控释的关键。

3.2.4 缺乏标准化性能评价体系

材料黏附性、渗透性及生物相容性的评估是OMDDS开发的重要基础，对于材料的筛选及其作用机制研究也具有重要意义。以黏附性评价为例，研究者采用的测试方法包括拉伸测试、剪切测试、剥离测试及翻转法等，不同方法测得的力学参数（拉伸强度、剪切强度、黏附能）无法直接横向比较，如Zhang等[39]使用拉伸测试来评价水凝胶的黏附性能，拉伸强度最高达160 kPa；而Singh等[40]则选择了剪切强度测试来评估水凝胶的黏附性能，

剪切强度为7~17 kPa；这2种力学维度并不相同。离体组织的来源也存在显著差异，猪颊黏膜、犬口腔黏膜、鼠黏膜等均有使用，而不同物种黏膜的角化程度与通透性差异显著，进一步加剧了结果的不一致性。渗透性评价同样面临方法不统一的问题。目前常用的检测手段包括Franz扩散池、Flow-through流通池及Ussing灌流室等，但不同检测方法所得结果差异显著[41]。对于体外细胞模型，单层细胞培养、3D组织工程黏膜模型及离体组织模型各有应用，但模型之间的相关性和预测能力尚缺乏系统验证[42-43]。这些因素共同导致目前缺乏统一的、符合口腔生理条件的质量评价体系。

4　不同OMDDS体系

为应对OMA面临的多重挑战，使递送系统更好适应口腔动态湿润、有菌、机械活动频繁的特殊环境，研究人员围绕剂型设计、材料改性、功能优化开展了大量研究，逐步形成以片剂、纳米粒、水凝胶、贴剂/膜剂、微针为核心的多元化剂型体系，各类剂型通过针对性设计实现优势互补（图3、表1）。

4.1　片剂

片剂是OMA中应用最早、最成熟的剂型之一，经过结构优化与黏附改性后，至今仍在临床广泛使用。口腔黏膜用片剂多设计为小巧扁平的椭圆形，直径5~8 mm[44]，通过脱水黏附或聚合物黏附作用，可在黏膜表面快速软化、贴合，直至完全溶解释药，具备剂量精准、使用方便、成本较低等突出优势。

在体系构建中，片剂通常以具有黏膜亲和性的高分子材料作为基质，能够在湿润环境中保持适度黏着力；同时采用单侧非接触层疏水化处理，减少药物在唾液中的扩散损失，使药物更多地向黏膜方向定向释放[45]。部分新型片剂还引入与口腔微环境互相响应的释药机制，使药物释放节奏与局部生理特征相匹配，进一步提升对特定口腔疾病的治疗效果[46]。片剂可灵活放置于颊黏膜、舌下、牙龈等多个区域，通过选择不同给药部位分别满足快速起效或长效维持的治疗需求[47]。

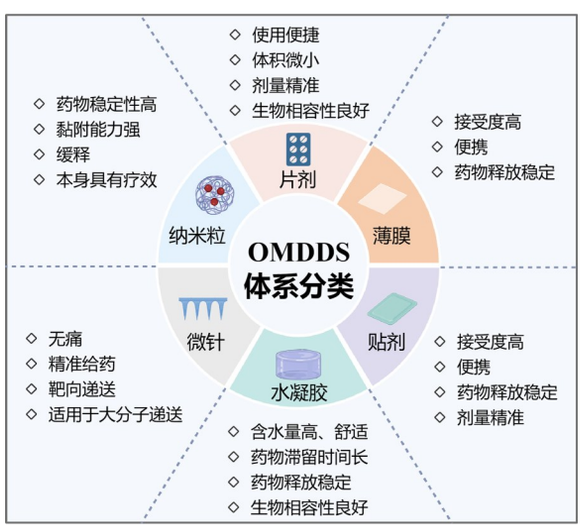


图 3　OMDDS的不同制剂分类（用BioRender.com绘制）

Fig 3　Different formulations for OMDDSs (created with BioRender.com)

表 1　主要OMDDS剂型特征对比

Tab 1　Comparison of characteristics of main oral mucosal drug delivery system dosage forms

剂型	黏附机制	载药能力	控释性能	临床成熟度
片剂	吸附理论（氢键、范德华力等）与润湿理论	载药量较高，适合剂量精准的小分子药物	溶蚀或扩散释放，部分引入环境响应机制	应用最早、最成熟，FDA已批准多种口腔黏膜片剂
纳米粒子	吸附理论（氢键、疏水作用）与电荷理论	载药量相对较低，但比表面积大，适合包裹蛋白/核酸等	可通过粒径、表面性质调控实现平稳缓释	临床前研究丰富，临床转化有限
水凝胶	润湿理论、扩散理论与吸附理论	亲水性三维网络可容纳小分子、多肽、蛋白等多种药物	扩散或溶蚀释放；响应型（pH、酶、氧化应激）可实现按需释放	部分产品上市，多数处于临床前研究
贴片/膜剂	吸附理论（氢键、范德华力）、润湿理论	成膜性好，药物分布均匀，可多层负载	释放稳定，可通过3D打印、静电纺丝精准调控微观结构	部分上市，逐渐成熟
微针	物理嵌合（非化学黏附理论）	针尖涂层或基质内装载，适合大分子及难吸收药物	穿透后溶解或扩散释放；集成式纤维微针支持爆发和持续释放的双模控释	临床研究逐渐增多，上市产品较少

4.2　纳米粒子

纳米粒子是一类尺寸介于纳米尺度的胶体载体，凭借微小尺寸与大比表面积优势，在口腔黏膜递送中展现出良好的应用潜力。根据组成材料的不同，这类载体可分为脂质基纳米粒、聚合物纳米粒、金属纳米粒和杂化纳米粒等多种类型[48]，能够适配不同理化性质药物的装载需求。

纳米载体具有高比表面积和高载药能力[49]，

可将药物包裹于内部或吸附于表面，在口腔环境中有效减少酶解与稀释带来的损失，提升药物稳定性[50-54]。其表面易于进行化学修饰或功能改性，可增强粒子在黏膜表面的停留能力，或实现对病变组织的定向富集[22,55]。通过调控粒径、表面性质与内部结构，纳米粒子还可实现药物的持续、平稳释放，延长作用时长[56-57]。部分载体材料本身还兼具抗炎、抗菌等生物学效应，可与所载药物形成协同作用，进一步提升治疗效果[58-59]。

然而，部分材料的潜在风险也不容忽视。部分金属纳米粒子已被报道具有潜在毒性，可通过诱导氧化应激、炎症反应及DNA损伤等机制，产生神经、免疫及生殖毒性，如TiO_2纳米粒子会诱导活性氧和细胞因子释放到神经系统，破坏血脑屏障，导致中枢神经系统功能障碍；ZnO纳米粒子会诱导免疫毒性，导致小鼠肺纤维化；Cu纳米粒子会抑制脾脏的免疫功能[60]。多巴胺修饰体系也已被报道存在多种潜在毒性，如多巴胺的自氧化会产生活性氧，这是含多巴胺结构材料潜在毒性的重要来源[61]；Sun等[62]也发现使用聚多巴胺纳米粒子会抑制斑马鱼幼体周围运动神经元的轴突生长，诱导斑马鱼产生神经毒性等，因此在选择材料时需评估材料的长期安全影响。

4.3 水凝胶

水凝胶由天然或合成高分子经交联作用形成三维网状结构，具有高含水量、良好生物相容性与组织亲和性，在湿润的口腔环境中具备天然的适配优势。根据交联方式与响应特性，水凝胶可分为化学交联、物理交联以及环境响应型等不同类别，在口腔黏膜局部递送中应用广泛[24,63]。

水凝胶在湿润状态下保持良好的柔软度与贴合性，可随黏膜表面形态自适应铺展，有效抵抗唾液冲刷，延长药物在局部的停留时间[64-65]。其疏松多孔的网络结构可容纳小分子、多肽、蛋白等多种类型药物，并以扩散或溶蚀方式实现平稳释放[66-67]。响应型水凝胶可根据口腔内pH[68]、氧化应激水平[69]、酶含量等信号变化调整自身结构，实现药物在特定微环境中的按需释放，提高治疗精准性。以透明质酸、壳聚糖、海藻酸钠等为代表的天然高分子水凝胶，还可在递送药物的同时减轻局部炎症[70-71]、促进黏膜修复[63,72]，为口腔损伤类疾病提供一体化解决方案[73]。近年，多种新型水凝胶不断出现，使体系更能适应口腔复杂的力学环境。

4.4 贴片/膜剂

贴片与膜剂是一类薄片状、易于定位放置的黏膜给药制剂，通常由承载药物的功能层与提供支撑的基底层共同组成。体系多选用成膜性好、生物相容性高的聚合物作为基质，可根据使用部位加工为不同形状与尺寸，兼具使用便捷、剂量可控、释放稳定等特点[74-75]。

为提升在口腔湿润环境中的使用效果，这类体系常从界面作用与结构设计两方面进行优化。通过增强接触界面的黏合能力，使贴剂或膜剂在黏膜表面保持稳定附着，比如多巴胺修饰的聚乳酸-羟基乙酸共聚物膜剂在颊黏膜的黏附强度能达到（38.72±10.94）kPa[22]。同时在非接触侧采用乙基纤维素、聚乳酸等低水溶性材料，减少唾液渗透与药物逃逸，提高药物向黏膜转运的效率[45]。随着制备技术的发展，3D打印、静电纺丝等先进工艺被逐步引入，可实现载体微观结构的精准调控，进一步提升药物分布均匀性与释放稳定性，为个性化局部治疗提供新的可能[76-77]。

4.5 微针

微针是一类以微米级针状结构为核心的递送装置，长度通常在50~500 μm之间，依据结构与作用方式可分为实心微针、表面载药微针、可溶解微针与空心微针等类型，材质涵盖聚合物、硅、金属等多种材料。其核心价值在于能够以微创方式突破黏膜表层屏障，为药物转运提供直接通道，尤其适合大分子与难吸收药物的递送[23,78]。

微针的穿透深度可控，仅作用于黏膜表层而不触及神经与血管，可在无痛状态下完成药物输送[79]。通过物理穿刺形成瞬时通道，可显著提升药物跨膜效率，改善传统方式下大分子难以吸收的问题，如胰岛素微针贴片经猪腭部和颊黏膜直接递送胰岛素，递送效率与皮下注射相当[80]。可溶解微针在穿透黏膜后逐渐降解，将所载药物平稳释放至组织内，涂层微针通过表面药物涂层的溶解实现快速起效，空心微针则可实现液体制剂的精准输送[81-83]。近年来，兼具环境响应、靶向富集[84]、成像示踪等多功能的复合微针不断出现，可在给药同时实现感染监测、炎症调控或肿瘤协同治疗[85]，进一步拓展了口腔黏膜递送的应用范围。

上述各类剂型在黏附性、载药能力及控释性能上各具优势，然而这些优势的实现均以材料的选择与改性为基础，而材料本身的安全性，包括细胞毒性、局部刺激性、免疫原性及长期降解产物的生物相容性，直接决定了OMDDS的临床转化潜力。不同类型制剂因材料组成、结构设计和作

用方式的差异，其安全性风险也呈现显著异质性。为便于系统比较，笔者将各类OMDDS的主要安全性问题、典型风险来源及改良策略进行了归纳（表2）。

表 2 主要OMDDS剂型安全性对比

Tab 2 Comparison of safety of main oral mucosal drug delivery system dosage forms

剂型	主要安全性问题	常见风险因素	改良策略
片剂	局部刺激、辅料过敏	药物及辅料的直接接触刺激	表面pH控制在6.5~7.5；离体组织学检查确认无刺激
纳米粒子	细胞毒性、氧化应激、遗传毒性	金属/金属氧化物纳米粒，如ZnO、CuO等浓度依赖性细胞毒性；化学修饰体系，如多巴胺自氧化产生活性氧	优选FDA批准的生物可降解材料；表面功能化修饰降低毒性
水凝胶	交联剂/引发剂残留毒性、免疫原性	化学交联剂，如戊二醛；自由基聚合引发剂残留；天然高分子，如明胶的潜在免疫原性	优选天然可降解材料；采用物理交联或动态共价交联替代化学交联
贴片/膜剂	局部刺激、过敏反应、黏膜损伤	活性药物成分，如氯己定引起黏膜着色、味觉改变、浅表上皮脱屑；增塑剂等辅料致敏	表面pH调控至接近中性以减少刺激；离体组织学检查评估黏膜刺激；进行试验评估过敏反应
微针	物理损伤、感染、材料降解产物毒性	穿刺造成的微创及潜在感染风险；金属/硅材料残留	选用生物可降解聚合物；严格无菌控制

5 OMA的临床应用场景

随着递送系统不断优化，OMA的应用范围已从最初的口腔局部治疗，逐步扩展到全身多系统疾病的管理，临床价值不断提升，应用场景日益丰富。

5.1 口腔局部疾病的靶向治疗

OMA在口腔局部疾病治疗中具备天然优势，可实现药物局部高浓度富集、精准靶向病变、减少全身不良反应，是目前较为成熟、应用较为广泛的应用方向。然而，不同口腔疾病的病理本质与上皮屏障状态存在差异，这决定了OMDDS的设计不能一概而论，必须依据病变的特征进行针对性设计。

5.1.1 口腔黏膜炎症与溃疡

复发性阿弗他溃疡、化疗/放疗相关口腔黏膜炎等是临床常见疾病，其核心病理特征为上皮屏障的物理性破坏，暴露的神经末梢导致剧烈疼痛，同时局部炎症微环境中ROS和促炎因子大量蓄积。溃疡或糜烂状态下上皮屏障缺失，毛细血管网直接暴露于创面，这虽然在一定程度上有利于药物渗透，但同时也导致药物易被组织间液和唾液快速冲刷清除，且强效药物，如糖皮质激素等经破损黏膜入血的风险显著增加，因此，针对此类病变的递送系统设计应更加重视强湿黏附与原位物理屏障构建。OMDDS通过递送抗炎、镇痛、促修复药物，能够快速缓解疼痛、减轻炎症、促进创面愈合[86]。如唾液淀粉酶响应型颊片通过淀粉基质的酶解作用触发阿普斯特持续释放，能显著改善化疗相关性口腔黏膜炎的治疗效果[46]；水凝胶贴剂负载利多卡因与表皮生长因子，可实现疼痛控制与创面修复的协同作用，同时利用水凝胶的冷却效应提供即时舒适感[87]，为难治性黏膜损伤提供新方案。

5.1.2 口腔感染性疾病

口腔念珠菌病、牙周炎、疱疹性龈口炎等，其病原体定植于黏膜表面或牙周袋内，上皮屏障相对完整。给药系统通过递送抗菌药物、抗病毒药物，提高局部药物浓度，增强杀菌或抗病毒效果[88-89]。由于感染部位的炎性渗出和唾液冲刷较为严重，制剂的长效强黏附与靶向富集能力尤为关键。例如，壳聚糖修饰的氟康唑纳米粒通过正电荷与带负电荷的黏膜表面产生静电相互作用，增强黏膜黏附与细胞摄取，能显著提升口腔念珠菌病的治疗效率[89]。牙周局部应用甲硝唑负载水凝胶，可实现药物在龈沟液中的长效释放，持续抑制牙周致病菌生长，同时避免全身抗生素使用带来的肠道菌群紊乱风险[88,90]。

5.1.3 口腔潜在恶性疾患与口腔癌

对于口腔白斑病、口腔扁平苔藓等口腔潜在恶性疾患与口腔鳞状细胞癌，病变涉及上皮全层乃至固有层，且常伴随上皮异常增生或基底细胞液化变性。在此类疾病中，上皮屏障虽大致完整但已发生结构和生化改变，如细胞间连接异常、基底膜增厚或局部纤维化，导致药物被动扩散效率低下。因此，递送系统的核心挑战除“表面黏附”外，也包括“深层渗透与靶向蓄积”。OMDDS能实现化疗药物、光动力治疗药物、免疫调节剂的靶向递送，减少对正常组织的损伤[91-92]。微针、纳米载体等可通过物理破膜或细胞旁路开

放增强组织渗透，提升治疗效果。如微针递送姜黄素类似物AC17治疗口腔鳞状细胞癌，能突破上皮屏障将药物直接释放至肿瘤间质，提高肿瘤局部药物浓度，降低全身毒性[93]；聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒负载光动力药物5-氨基乙酰丙酸，用于口腔白斑病的光动力治疗，可显著提升病变组织的药物富集与治疗效果[94]。此外，对于已发生纤维化的黏膜下病变，需联合使用渗透促进剂以疏松致密的细胞外基质[95]，为后续治疗药物的进入创造条件。

5.2 系统性疾病的无创治疗

凭借吸收快、生物利用度高、无创便捷等特点，OMA已成功拓展至全身疾病治疗，成为慢病管理、急救、免疫治疗的新选择。

5.2.1 急性发作疾病的急救

心绞痛、急性癫痫、低血糖等急症需要快速起效，舌下片、喷雾、膜剂等可在数分钟内起效，为急救提供无创新途径[14]。舌下黏膜上皮薄、血供极为丰富，是急救给药的首选部位。但舌下区域的有效吸收面积小，唾液冲刷速率高，药物滞留时间通常不足10 min，因此该途径对药物的理化性质有严格要求，剂量低、脂溶性好、无需助溶的小分子药物更适合舌下快速起效。如硝酸甘油舌下片/喷雾通过舌下黏膜快速吸收，3 min内就能缓解心绞痛症状[31]，这得益于其极低的相对分子质量和适宜的脂溶。葡萄糖舌下片可为低血糖患者提供一种无需吞咽的便捷给药途径，尤其适用于存在吞咽困难或意识障碍者[14]；咪达唑仑颊黏膜膜剂用于儿童急性癫痫发作，可快速控制惊厥症状[15]。对于老年患者或干燥综合征患者，唾液分泌减少可能影响膜剂/片剂的溶解速率，此时喷雾剂型可能是更为可靠的替代选择。

5.2.2 慢性疾病的长期管理

糖尿病、慢性疼痛、阿尔茨海默病、高血压等慢病需要长期稳定给药，OMDDS可实现持续释药、平稳血药浓度，显著提升依从性[14,35]。与舌下给药不同，颊黏膜面积较大、通透性适中，更适合缓控释制剂的放置。例如，胰岛素口腔喷雾通过纳米粒载体保护药物免受酶解，实现糖尿病的长期治疗[35]；盐酸美金刚口溶膜用于阿尔茨海默病相关痴呆的治疗，能提高患者用药依从性[96]；丁丙诺啡颊片用于慢性疼痛管理，通过长效释放维持镇痛效果[14]。然而慢性疾病患者的黏膜状态并非恒定，糖尿病患者因晚期糖基化终末产物积聚，黏膜组织僵硬度增加[97]、微血管灌注减少[98]，可显著降低大分子药物的渗透系数；长期服用抗胆碱能药物的患者唾液流率下降[99]，可能改变聚合物基质的溶胀与释药动力学。因此，面向慢病管理的OMDDS研发中，应加强对特定患者群体的体外模拟释放研究，并在临床试验中纳入唾液流率、黏膜厚度等协变量分析，以准确评估真实病理情况下的疗效差异。

5.2.3 疫苗与免疫治疗

口腔黏膜是重要的免疫器官，可激发黏膜与全身双重免疫应答，在流感、人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）、肝炎等疫苗递送中极具潜力。口腔黏膜上皮中含有朗格汉斯细胞和树突状细胞，这两类抗原提呈细胞既能激活效应T细胞，又天然具备免疫耐受倾向，以防止对食物抗原引发过度的炎症反应。因此，口腔黏膜疫苗的成功关键在于如何打破耐受性默认状态，这往往需要共递送强效黏膜佐剂，如使用Toll样受体（Toll-like receptors，TLR）激动剂或霍乱毒素B亚单位来诱导Th1/Th17应答。有研究证实，舌下流感疫苗成功诱导了特异性免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G和IgA抗体，显著提高了小鼠抵御致死性流感病毒攻击的存活率[34]；HPV疫苗微针贴片通过口腔黏膜免疫，能有效预防口腔与宫颈HPV感染[33]。此外，由于黏膜免疫可诱导“共同黏膜免疫系统”应答，口腔接种产生的IgA浆细胞可归巢至呼吸道、肠道及生殖道黏膜，这使其在防治多种黏膜传播型传染病方面具有独特优势。此外，舌下免疫治疗已用于过敏性鼻炎的治疗，通过舌下给药诱导免疫耐受，安全性和有效性显著优于皮下免疫治疗[14]。

5.2.4 其他全身应用

激素替代治疗、戒烟治疗、止吐治疗等，均可通过OMA实现便捷、无创的长期给药，进一步拓展其临床适用范围[14,100]。

6 总结与展望

OMA作为一种无创、高效且患者依从性良好的给药途径，在临床应用中已显现出可观应用潜力，有望为特殊人群给药与精准治疗提供新的解决思路[22,24]。近年来，随着多学科交叉融合，纳米粒子、水凝胶、贴剂/膜剂、微针等新型OMDDS不断涌现，通过结构设计与功能改性，有效解决了传统给药系统黏附性不足、药物滞留时间不足和渗透困难等问题，推动了OMA在口腔局部疾病

与系统性疾病治疗中的应用[13,101]。随着关键技术的持续突破与临床转化研究的深入推进，OMA有望在更多适应证中得到验证，尤其在老龄化背景下，为老年、吞咽障碍及慢病共病等特殊人群提供更友好、可及的给药选择。

然而，OMA领域仍然面临诸多挑战，生理屏障精准突破需优化，大分子药物的透膜效率与生物利用度有待提升[21,36]；给药系统长期生物相容性和安全性需进一步验证，部分新型材料的黏膜刺激性和免疫原性尚未明确[102-103]；缺乏标准化性能评价体系，不同研究采用的黏附性、渗透性、生物相容性评价方法尚未统一，导致研究结果难以横向比较[104-105]，这些原因共同导致了OMDDS的临床转化受限，推进速度较慢[1,10]。

未来，OMA的研究与开发应聚焦于以下方向，以推动其应用于更多场景。

1）人工智能（artificial intelligence，AI）驱动的OMDDS智能化设计：AI技术有望显著改变OMDDS的研发范式。通过机器学习算法，可预测候选分子的物理化学性质、生物活性及自组装能力，从而高效筛选出适合口腔黏膜递送的基本构建单元。进一步，AI系统可整合患者的个体化生理数据，包括口腔微生物组成、唾液分泌节律、黏膜厚度、炎症水平及日常咀嚼频率，动态优化给药系统的释放动力学，实现真正意义上的个性化精准治疗[76-77,106-107]。例如，利用深度学习模型训练不同核苷水凝胶的组装行为，能够实现对新型凝胶因子的理性设计。

2）突破大分子药物的黏膜递送屏障：当前OMA主要适用于脂溶性小分子药物，而对于治疗糖尿病、生长激素缺乏、酶缺陷等疾病所需的大分子药物，其口腔黏膜渗透性极差。未来研究应致力于构建序贯式OMDDS：首先释放渗透调节剂（如壳聚糖衍生物、胆盐或细胞穿透肽），可逆性开放上皮细胞紧密连接；随后释放负载胰岛素、生长激素或核酸药物的纳米载体或微针制剂，以实现大分子的高效跨膜转运[36,80,108-110]。

3）构建临床可转化的疾病模型与评价体系：目前，口腔黏膜疾病（如口腔扁平苔藓、复发性阿弗他溃疡）及伴有口腔表现的全身性疾病（如炎症性肠病、寻常型天疱疮）的动物模型缺乏口腔黏膜病变的再现性，严重制约了OMDDS的临床前药效评价。未来应利用组织工程与类器官技术，开发具有人源化口腔上皮结构和免疫微环境的3D疾病模型，并结合活体成像与微透析技术，实现药物在黏膜组织中的动态分布与代谢监测。

同时，亟需建立国际公认的OMDDS性能评价标准，明确OMDDS性能评价的报告标准，包括黏附时间、黏附强度、渗透系数、释药曲线及生物相容性等核心指标，并规定各指标的推荐测试条件，如模拟唾液流速0.5~1 mL/min、温度37 ℃、离体组织首选猪颊黏膜等，以提升研究结果的重复性与可比性，为临床转化提供依据[104-105]。OMA与其他黏膜给药途径具有一定的相似性，这些黏膜给药途径的临床经验和标准化评价内容可供OMA借鉴。其中皮肤给药途径的临床成熟度较高、监管体系较为完善，其标准化评价以体外释放试验和体外透皮试验为核心，还包括黏附性评价及刺激性评价，目前已发布相关指导原则。此外，其他黏膜给药途径，如鼻黏膜给药以及阴道黏膜给药等，在体外释放/渗透模型、黏附性、刺激性评价方法及生物等效性研究路径等方面的成熟经验，也均可为OMA标准化评价体系的构建提供重要参考。

4）多功能诊疗一体化OMDDS的开发：未来的OMDDS有望突破单一药物载体的局限，或逐步向诊疗一体化方向发展。若集成柔性传感器、微流控芯片或荧光探针，OMDDS具备实时监测口腔局部pH、活性氧水平、炎症因子等的潜力，并依据检测反馈信号实现药物按需释放。

5）加速临床转化与监管科学创新：诸多OMDDS在实验室研究中均表现出良好应用潜力，但目前实现商业化上市的产品仍较为稀缺。未来应推动科研机构、药企与监管部门开展前置协同研究，建立清晰的OMDDS产品分类标准（药物、医疗器械或组合产品），并制定针对性的安全性评价规范。同时，开发连续化、可放大的生产工艺（如3D打印、热熔挤出），缓解高端生物材料成本偏高的问题，并建立基于真实世界数据的上市后监测体系，以确保OMDDS的长期安全性与有效性。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

[1] Brako F, Boateng J. Transmucosal drug delivery: prospects, challenges, advances, and future directions[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2025, 22(4): 525-553.

[2] Li S, Zhang H, Chen K, et al. Application of chitosan/alginate nanoparticle in oral drug delivery systems: pros-

pects and challenges[J]. Drug Deliv, 2022, 29(1): 1142-1149.

[3] Kumar A, Kumar A. Smart pharmaceutical formulations of biopolymeric materials in buccal drug delivery[J]. Biomed Mater Devices, 2025, 3(2): 741-749.

[4] Chu JN, Traverso G. Foundations of gastrointestinal-based drug delivery and future developments[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(4): 219-238.

[5] 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.

[6] Solanki VR, Parmar VK. Recent advances in development of buccal formulations: from small to macromolecules[J]. AAPS PharmSciTech, 2025, 26(5): 156.

[7] Logrippo S, Ricci G, Sestili M, et al. Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place[J]. Clin Interv Aging, 2017, 12: 241-251.

[8] Jindal AB, Bhide AR, Salave S, et al. Long-acting parenteral drug delivery systems for the treatment of chronic diseases[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2023, 198: 114862.

[9] Goyal AK, Singh R, Chauhan G, et al. Non-invasive systemic drug delivery through mucosal routes[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2018, 46(sup2): 539-551.

[10] Liu J, Sun J, Hu J, et al. Biomaterial-based drug delivery strategies for oral mucosa[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2025, 251: 114604.

[11] Li H, Yu Y, Faraji Dana S, et al. Novel engineered systems for oral, mucosal and transdermal drug delivery[J]. J Drug Target, 2013, 21(7): 611-629.

[12] Hearnden V, Sankar V, Hull K, et al. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64 (1): 16-28.

[13] Rathbone MJ, SenelS, Pather I. Oral mucosal drug delivery and therapy[M]. New York, USA: Springer New York, 2015.

[14] Lam JK, Xu Y, Worsley A, et al. Oral transmucosal drug delivery for pediatric use[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 73: 50-62.

[15] Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications[J]. Clin Pharmacokinet, 2002, 41(9): 661-680.

[16] Bergmeier LA. Oral mucosa in health and disease: a concise handbook[M]. Cham, Switzerland: Springer Cham, 2018.

[17] Bácskay I, Arany P, Fehér P, et al. Bioavailability enhancement and formulation technologies of oral mucosal dosage forms: a review[J]. Pharmaceutics, 2025, 17 (2): 148.

[18] Şenel S. An overview of physical, microbiological and immune barriers of oral mucosa[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 7821.

[19] Morales JO, McConville JT. Novel strategies for the buccal delivery of macromolecules[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2014, 40(5): 579-590.

[20] Mahmud H, Himi AS, Rana MS, et al. Challenges, approaches & applications of orotransmucosal drug delivery system[J]. J Pharm Res Int, 2024, 36(12): 32-53.

[21] Karki S, Malhotra S, Ijaz M, et al. Oromucosal films for peptide delivery: formulation strategies using permeation enhancers and polymers[J]. Drug Deliv Transl Res, 2026, 16(7): 2382-2419.

[22] Hu S, Pei X, Duan L, et al. A mussel-inspired film for adhesion to wet buccal tissue and efficient buccal drug delivery[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1689.

[23] Henry S, McAllister DV, Allen MG, et al. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery[J]. J Pharm Sci, 1998, 87(8): 922-925.

[24] Lu P, Ruan D, Huang M, et al. Harnessing the potential of hydrogels for advanced therapeutic applications: current achievements and future directions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 166.

[25] Marsh PD, Do T, Beighton D, et al. Influence of saliva on the oral microbiota[J]. Periodontol 2000, 2016, 70(1): 80-92.

[26] Bandi SP, Bhatnagar S, Venuganti VVK. Advanced materials for drug delivery across mucosal barriers[J]. Acta Biomater, 2021, 119: 13-29.

[27] Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery[J]. J Control Release, 2011, 153(2): 106-116.

[28] Sofi HS, Abdal-Hay A, Ivanovski S, et al. Electrospun nanofibers for the delivery of active drugs through nasal, oral and vaginal mucosa: current status and future perspectives[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 111: 110756.

[29] Špiljak B, Somogyi Škoc M, Rezić Meštrović I, et al. Targeting the oral mucosa: emerging drug delivery platforms and the therapeutic potential of glycosaminogly-

cans[J]. Pharmaceutics, 2025, 17(9): 1212.

[30] Sohi H, Ahuja A, Ahmad FJ, et al. Critical evaluation of permeation enhancers for oral mucosal drug delivery[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2010, 36(3): 254-282.

[31] Fu Q, Huang C, Yuan Y, et al. Assessment of pharmacokinetics and safety with bioequivalence of the nitroglycerin sublingual tablets of two formulations in Chinese healthy subjects: a bioequivalence study[J]. Drugs R D, 2025, 25(3): 263-274.

[32] Lam JKW, Cheung CCK, Chow MYT, et al. Transmucosal drug administration as an alternative route in palliative and end-of-life care during the COVID-19 pandemic [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 160: 234-243.

[33] Ingrole RSJ, Shakya AK, Joshi G, et al. Floss-based vaccination targets the gingival sulcus for mucosal and systemic immunization[J]. Nat Biomed Eng, 2026, 10(2): 370-389.

[34] Fukasaka M, Asari D, Kiyotoh E, et al. A lipopolysaccharide from pantoea agglomerans is a promising adjuvant for sublingual vaccines to induce systemic and mucosal immune responses in mice via TLR4 pathway[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126849.

[35] Wang Y, Li H, Rasool A, et al. Polymeric nanoparticles (PNPs) for oral delivery of insulin[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 1.

[36] Chen G, Kang W, Li W, et al. Oral delivery of protein and peptide drugs: from non-specific formulation approaches to intestinal cell targeting strategies[J]. Theranostics, 2022, 12(3): 1419-1439.

[37] Sankar V, Hearnden V, Hull K, et al. Local drug delivery for oral mucosal diseases: challenges and opportunities [J]. Oral Dis, 2011, 17(Suppl 1): 73-84.

[38] Sattar M, Sayed OM, Lane ME. Oral transmucosal drug delivery−current status and future prospects[J]. Int J Pharm, 2014, 471(1/2): 498-506.

[39] Zhang D, Zhuang P, Wang Y, et al. A dynamic wet-adhesive hydrogel loaded with ROS-responsive liposomes for chemotherapy-induced oral mucositis treatment[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2026, 258: 115254.

[40] Singh J, Tan NCS, Mahadevaswamy UR, et al. Bacterial cellulose adhesive composites for oral cavity applications[J]. Carbohydr Polym, 2021, 274: 118403.

[41] Addicks WJ, Flynn GL, Weiner N. Validation of a flow-through diffusion cell for use in transdermal research[J]. Pharm Res, 1987, 4(4): 337-341.

[42] Macartney RA, Das A, Imaniyyah AG, et al. *In vitro* and *ex vivo* models of the oral mucosa as platforms for the validation of novel drug delivery systems[J]. J Tissue Eng, 2025, 16: 20417314241313458.

[43] Mazzinelli E, Favuzzi I, Arcovito A, et al. Oral mucosa models to evaluate drug permeability[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(5): 1559.

[44] Gilhotra RM, Ikram M, Srivastava S, et al. A clinical perspective on mucoadhesive buccal drug delivery systems[J]. J Biomed Res, 2014, 28(2): 81-97.

[45] Nafee NA, Ismail FA, Boraie NA, et al. Mucoadhesive delivery systems. I. Evaluation of mucoadhesive polymers for buccal tablet formulation[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2004, 30(9): 985-993.

[46] Zhang Y, Wang T, Dong X, et al. Salivary amylase-responsive buccal tablets wipe out chemotherapy-rooted refractory oral mucositis[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11 (11): e2308439.

[47] Shinkar DM, Dhake AS, Setty CM. Drug delivery from the oral cavity: a focus on mucoadhesive buccal drug delivery systems[J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2012, 66 (5): 466-500.

[48] Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, et al. Liposome: classification, preparation, and applications[J]. Nanoscale Res Lett, 2013, 8(1): 102.

[49] Macedo AS, Castro PM, Roque L, et al. Novel and revisited approaches in nanoparticle systems for buccal drug delivery[J]. J Control Release, 2020, 320: 125-141.

[50] Ourique AF, Pohlmann AR, Guterres SS, et al. Tretinoin-loaded nanocapsules: preparation, physicochemical characterization, and photostability study[J]. Int J Pharm, 2008, 352(1/2): 1-4.

[51] Ngo HV, Tran PHL, Lee BJ, et al. The roles of a surfactant in zein-HPMC blend solid dispersions for improving drug delivery[J]. Int J Pharm, 2019, 563: 169-173.

[52] Tran PHL, Duan W, Lee BJ, et al. Current designs of polymer blends in solid dispersions for improving drug bioavailability[J]. Curr Drug Metab, 2018, 19(13): 1111-1118.

[53] Aldeeb MME, Wilar G, Suhandi C, et al. Nanosuspension-based drug delivery systems for topical applications [J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 825-844.

[54] Giovino C, Ayensu I, Tetteh J, et al. An integrated buccal delivery system combining chitosan films impregnated with peptide loaded PEG-b-PLA nanoparticles[J]. Col-

loids Surf B Biointerfaces, 2013, 112: 9-15.

[55] Pornpitchanarong C, Rojanarata T, Opanasopit P, et al. Catechol-modified chitosan/hyaluronic acid nanoparticles as a new avenue for local delivery of doxorubicin to oral cancer cells[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020, 196: 111279.

[56] Fang CL, Al-Suwayeh SA, Fang JY. Nanostructured lipid carriers (NLCs) for drug delivery and targeting[J]. Recent Pat Nanotechnol, 2013, 7(1): 41-55.

[57] Beloqui A, del Pozo-Rodríguez A, Isla A, et al. Nanostructured lipid carriers as oral delivery systems for poorly soluble drugs[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2017, 42: 144-154.

[58] Harugade A, Sherje AP, Pethe A, et al. Chitosan: a review on properties, biological activities and recent progress in biomedical applications[J]. React Funct Polym, 2023, 191: 105634.

[59] Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, et al. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1831.

[60] Xiong P, Huang X, Ye N, et al. Cytotoxicity of metal-based nanoparticles: from mechanisms and methods of evaluation to pathological manifestations[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(16): e2106049.

[61] Kim S, Kim YJ, Park KH, et al. Dopamine-modified hyaluronic acid (DA-HA) as a novel dopamine-mimetics with minimal autoxidation and cytotoxicity[J]. Redox Biol, 2024, 76: 103320.

[62] Sun M, Cao Y, Sun Q, et al. Exposure to polydopamine nanoparticles induces neurotoxicity in the developing zebrafish[J]. NanoImpact, 2021, 24: 100353.

[63] Muir VG, Burdick JA. Chemically modified biopolymers for the formation of biomedical hydrogels[J]. Chem Rev, 2021, 121(18): 10908-10949.

[64] Zhang W, Bao B, Jiang F, et al. Promoting oral mucosal wound healing with a hydrogel adhesive based on a phototriggered s-nitrosylation coupling reaction[J]. Adv Mater, 2021, 33(48): e2105667.

[65] Yu Y, Zhang M, Li J, et al. Adhesive and antioxidant hydrogel with glucose/ROS dual-responsive drug release for diabetic oral mucosal wound healing[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2025, 11(4): 2321-2337.

[66] Sepantafar M, Maheronnaghsh R, Mohammadi H, et al. Engineered hydrogels in cancer therapy and diagnosis [J]. Trends Biotechnol, 2017, 35(11): 1074-1087.

[67] Conde J, Oliva N, Zhang Y, et al. Local triple-combination therapy results in tumour regression and prevents recurrence in a colon cancer model[J]. Nat Mater, 2016, 15 (10): 1128-1138.

[68] Zhao H, Feng H, Liu J, et al. Dual-functional guanosine-based hydrogel integrating localized delivery and anticancer activities for cancer therapy[J]. Biomaterials, 2020, 230: 119598.

[69] Wang X, Yuan Z, Tao A, et al. Hydrogel-based patient-friendly photodynamic therapy of oral potentially malignant disorders[J]. Biomaterials, 2022, 281: 121377.

[70] Liu T, Du Y, Yan Y, et al. pH-responsive dual-functional hydrogel integrating localized delivery and anti-cancer activities for highly effective therapy in PDX of OSCC [J]. Mater Today, 2023, 62: 71-97.

[71] Wang Z, Zhang Y, Yin Y, et al. High-strength and injectable supramolecular hydrogel self-assembled by monomeric nucleoside for tooth-extraction wound healing[J]. Adv Mater, 2022, 34(13): e2108300.

[72] Allen ME, Hindley JW, Baxani DK, et al. Hydrogels as functional components in artificial cell systems[J]. Nat Rev Chem, 2022, 6(8): 562-578.

[73] Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic acid: a key ingredient in the therapy of inflammation[J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1518.

[74] Yan Y, Yan W, Wu S, et al. Oral patch/film for drug delivery-current status and future prospects[J]. Biopolymers, 2024, 115(6): e23625.

[75] Shipp L, Liu F, Kerai-Varsani L, et al. Buccal films: a review of therapeutic opportunities, formulations & relevant evaluation approaches[J]. J Control Release, 2022, 352: 1071-1092.

[76] Zhang J, Lu A, Thakkar R, et al. Development and evaluation of amorphous oral thin films using solvent-free processes: comparison between 3D printing and hot-melt extrusion technologies[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(10): 1613.

[77] Tian Y, Orlu M, Woerdenbag HJ, et al. Oromucosal films: from patient centricity to production by printing techniques[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2019, 16(9): 981-993.

[78] Hegde NR, Kaveri SV, Bayry J. Recent advances in the administration of vaccines for infectious diseases: microneedles as painless delivery devices for mass vaccination[J]. Drug Discov Today, 2011, 16(23/24): 1061-1068.

[79] Di Carla Santos S, Fávaro-Moreira NC, Abdalla HB, et al. A crossover clinical study to evaluate pain intensity from microneedle insertion in different parts of the oral cavity[J]. Int J Pharm, 2021, 592: 120050.

[80] Caffarel-Salvador E, Kim S, Soares V, et al. A microneedle platform for buccal macromolecule delivery[J]. Sci Adv, 2021, 7(4): eabe2620.

[81] Ma Y, Boese SE, Luo Z, et al. Drug coated microneedles for minimally-invasive treatment of oral carcinomas: development and *in vitro* evaluation[J]. Biomed Microdevices, 2015, 17(2): 44.

[82] Gill HS, Prausnitz MR. Coating formulations for microneedles[J]. Pharm Res, 2007, 24(7): 1369-1380.

[83] Gratieri T, Alberti I, Lapteva M, et al. Next generation intra- and transdermal therapeutic systems: using non- and minimally-invasive technologies to increase drug delivery into and across the skin[J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 50(5): 609-622.

[84] Liu Y, He C, Qiao T, et al. Coral-inspired hollow microneedle patch with smart sensor therapy for wound infection[J]. Adv Funct Mater, 2024, 34(24): 2314071.

[85] Sang Z, Zhu T, Qu X, et al. A hyaluronic acid-based dissolving microneedle patch loaded with 5-aminolevulinic acid for improved oral leukoplakia treatment[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2025, 245: 114216.

[86] Zhu T, Yu X, Yi X, et al. Lidocaine-loaded hyaluronic acid adhesive microneedle patch for oral mucosal topical anesthesia[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(4): 686.

[87] He S, Bai J, Liu Y, et al. A polyglutamic acid/tannic acid-based nano drug delivery system: antibacterial, immunoregulation and sustained therapeutic strategies for oral ulcers[J]. Int J Pharm, 2023, 648: 123607.

[88] Alvarez Echazú MI, Olivetti CE, Anesini C, et al. Development and evaluation of thymol-chitosan hydrogels with antimicrobial-antioxidant activity for oral local delivery[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 81: 588-596.

[89] Rençber S, Karavana SY, Yılmaz FF, et al. Development, characterization, and *in vivo* assessment of mucoadhesive nanoparticles containing fluconazole for the local treatment of oral candidiasis[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11: 2641-2453.

[90] Ivanovski S, Vaquette C, Gronthos S, et al. Multiphasic scaffolds for periodontal tissue engineering[J]. J Dent Res, 2014, 93(12): 1212-1221.

[91] Das S, Bhattacharya K, Blaker JJ, et al. Beyond traditional therapy: mucoadhesive polymers as a new frontier in oral cancer management[J]. Biopolymers, 2023, 114 (9): e23556.

[92] Wang D, Wang Y, Zhang S, et al. Tetrahedral-DNA-nanostructure-modified engineered extracellular vesicles enhance oral squamous cell carcinomas therapy by targeting GPX4[J]. ACS Nano, 2025, 19(9): 9351-9366.

[93] Rodu B, Russell CM. Performance of a hydroxypropyl cellulose film former in normal and ulcerated oral mucosa[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1988, 65(6): 699-703.

[94] Costa Idos S, Abranches RP, Garcia MT, et al. Chitosan-based mucoadhesive films containing 5-aminolevulinic acid for buccal cancer's treatment[J]. J Photochem Photobiol B, 2014, 140: 266-275.

[95] Xu HQ, Guo ZX, Yan JF, et al. Fibrotic matrix induces mesenchymal transformation of epithelial cells in oral submucous fibrosis[J]. Am J Pathol, 2023, 193(9): 1208-1222.

[96] Loke YH, Phang HC, Gobal G, et al. Application of cocoa butter for formulation of fast melt tablets containing memantine hydrochloride[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2024, 50(10): 845-855.

[97] Goh SY, Cooper ME. Clinical review: the role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(4): 1143-1152.

[98] Wadowski PP, Kautzky-Willer A, Gremmel T, et al. Sublingual microvasculature in diabetic patients[J]. Microvasc Res, 2020, 129: 103971.

[99] Michail A, Almirza M, Alwaely F, et al. Anticholinergic burden of medications is associated with dry mouth and reflected in minor labial gland secretion[J]. Arch Oral Biol, 2023, 156: 105824.

[100] Selmin F, Khalid GM, Musazzi UM, et al. Relevance of production method on the physical stability and *in vitro* biopharmaceutical performances of olanzapine orodispersible film[J]. Int J Pharm, 2021, 603: 120697.

[101] Wang S, Jiang L, Meng S, et al. Hollow mesoporous silica nanoparticles-loaded ion-crosslinked bilayer films with excellent mechanical properties and high bioavailability for buccal delivery[J]. Int J Pharm, 2022, 624: 122056.

[102] Bayer IS. Recent advances in mucoadhesive interface

materials, mucoadhesion characterization, and technologies[J]. Adv Mater Interfaces, 2022, 9(18): 2200211.

[103] Xie Y, Xianyu Y, Wang N, et al. Functionalized gold nanoclusters identify highly reactive oxygen species in living organisms[J]. Adv Funct Mater, 2018, 28(14): 1702026.

[104] Alaei S, Omidian H. Mucoadhesion and mechanical assessment of oral films[J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 159: 105727.

[105] Alaei S, Omidi Y, Omidian H. *In vitro* evaluation of adhesion and mechanical properties of oral thin films[J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 166: 105965.

[106] Zhang J, Vo AQ, Feng X, et al. Pharmaceutical additive manufacturing: a novel tool for complex and personalized drug delivery systems[J]. AAPS PharmSciTech, 2018, 19(8): 3388-3402.

[107] Zhang J, Feng X, Patil H, et al. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets[J]. Int J Pharm, 2017, 519(1/2): 186-197.

[108] Bashir S, Fitaihi R, Abdelhakim HE. Advances in formulation and manufacturing strategies for the delivery of therapeutic proteins and peptides in orally disintegrating dosage forms[J]. Eur J Pharm Sci, 2023, 182: 106374.

[109] Malhotra S, Lijnse T, Cearbhaill EO, et al. Devices to overcome the buccal mucosal barrier to administer therapeutic peptides[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2025, 220: 115572.

[110] Cao X, Chen G. Advances in microneedles for non-transdermal applications[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2022, 19(9): 1081-1097.

·专家简介·



赵行，四川大学华西口腔医学院研究员，博士研究生导师。研究方向为口腔药物新制剂与靶向递送系统的应用基础研究。教育部重要人才计划青年项目（2018年）获得者。目前已发表高水平论文50余篇，包括*Nat Commun*、*PNAS*、*Adv Mater*、*J Dent Res*等。主持国家自然科学基金优秀青年基金/面上项目、国家重点研发计划课题、四川省科技厅重点项目等国家/省部级项目10余项，在研经费累计500余万元。申请国家发明专利50项（授权30项，含5项美国专利），完成成果转化5项，转化金额1 280万并获得国家Ⅱ类医疗器械证1项。成果获华夏医学科技奖二等奖（排一）、四川省自然科学一等奖（排三）、中华口腔医学会科技奖三等奖（排一）等奖项。兼任中华口腔医学会口腔材料专业委员会常务委员、四川省口腔医学会口腔生物学专业委员会主任委员和国际牙医师学院Fellow。

（本文编辑　张玉楠）