

· 药咖论坛 ·

多肽口服制剂的研究进展——设计策略与产业化挑战

刘喜[#], 范晓星[#], 黄园^{*}

(四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

【摘要】多肽类药物因特异性较高、药理活性较强且毒性较低,已成为近年来创新研发的重要方向。与注射给药相比,口服是慢性病患者更为理想的给药方式,但消化道复杂的递送环境和生理屏障严重限制了多肽类药物的口服吸收。围绕多肽口服制剂的关键递送障碍,系统综述了近年来主要制剂策略的研究进展,涵盖肠溶包衣材料与酶抑制剂、吸收促进剂联用的组合体系,黏膜黏附与黏液穿透递药系统、纳米递药系统及药械组合递药系统等,重点分析各制剂策略设计依据、应用优势及现阶段局限。在此基础上,进一步讨论功能性辅料监管、药械组合的人因工程设计与长期安全性评估、生产成本及患者可及性等临床转化与产业化问题。最后,对口服多肽递药技术可能的发展方向及其规模化应用的可行路径进行了归纳。

【关键词】多肽类药物;口服给药;递药系统;产业化

【中图分类号】R943

【文献标志码】A

【文章编号】1001-5094(2026)04-0325-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202509190724

Advances in Oral Peptide Formulations—Design Strategies and Industrialization Challenges

LIU Xi, FAN Xiaoxing, HUANG Yuan

(West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Peptide drugs, due to their high specificity, strong pharmacological activity and relatively low toxicity, have become an important direction in the research and development of innovative drugs in recent years. Compared to injections, oral administration is a more ideal way for patients with chronic diseases; however, the complex delivery environment and multiple physiological barriers in the gastrointestinal tract strictly limit the absorption of oral peptides. Focusing on the key delivery barriers of oral peptide formulations, this review summarizes recent advances in oral peptide formulations, including combination products containing enteric-coating materials, enzyme inhibitors and permeation enhancers, mucoadhesive and mucus-penetrating delivery systems, nanodrug delivery systems, and drug-device combination delivery systems, highlighting their design principles, advantages, and current limitations. On this basis, it further discusses major challenges in clinical translation and industrialization, including supervision of functional excipients, human-factor engineering design and long-term safety assessment of drug-device combinations, manufacturing cost, and patient accessibility, and finally outlines the potential directions for future development and feasible routes toward scalable applications of oral peptide delivery technologies.

【Key words】 peptide drug; oral administration; drug delivery system; industrialization

多肽类药物因特异性高、活性较强且安全性较好的特点,已被公认为21世纪药物研发中最具潜力的重要领域之一^[1]。研究预测,2023—2030年全球多肽药物市场将保持快速增长的态势,到2028年市场规模有望达到1325亿美元^[2]。与传统注射给药相比,口服递送方式具有无创、便捷、利于长期治疗的优势,对慢性病患者来说尤其具吸引力。以诺和诺德公司研发的口服司美格鲁肽片剂(Rybelsus[®])为例,该产品自2019年上市以来销售额持续攀升,2023年达到27.26亿美元,占司美格鲁肽所有剂型

销售额的12.8%(销售总额212.01亿美元)。由此可知,口服多肽制剂具有明确的临床需求和显著的商业价值。

尽管如此,多肽药物的口服递送仍面临诸多挑战。一方面,胃酸和消化酶可导致药物分子降解并丧失药理活性;此外,该类物质分子量、亲水性强,难以经细胞旁路途径进入血液循环^[3]。另一方面,药物即便被肠上皮细胞摄取入胞,也易被胞内溶酶体酶再次降解,还可经肠上皮细胞转运体外排至侧腔,最终大幅降低跨上皮转运效率^[4]。目前,全球获批上市的口服多肽类制剂仅占少数,其中真正通过胃肠道吸收入血并发挥全身治疗作用的品种则更为有限,临床适用适应症范围相对狭窄^[5]。因此,如何结合胃肠道的生理特性,在维持多肽药物结构稳定性的同时提高其跨肠吸收屏障转运效率,是现阶段口服多肽制剂研发亟需解决的关键问题。

过去几十年,工业界针对该类递送难题构建了诸多新型技术平台,部分方案已在临床试验阶段取

*贡献等同

接受日期: 2025-09-19

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金资助项目(No. U22A20356)

*通信作者: 黄园,教授,博士生导师

研究方向: 生物大分子黏膜递药系统及亚细胞器靶向递药系统的研究

E-mail: huangyuan0@163.com

得阶段性研究成果^[6]。同时,基于纳米技术的新型药物递送系统和药械组合递药系统持续发展,为改善多肽药物口服吸收效果提供了新的研究思路。但这些新型递送载体材料和递送技术在长期生物安全性、体内转运过程稳定性、工艺放大和成药性评价等方面仍有待完善。基于此,本文重点梳理了目前提高多肽类药物口服生物利用度的制剂优化策略,介绍了相关口服递送技术的最新进展,同时分析了该类药物产业化过程中所面临的主要挑战,并展望未来研究方向。

1 多肽类药物的口服递送策略

1.1 肠溶包衣材料/酶抑制剂/吸收促进剂组合型递药系统

胃部强酸性环境及胃肠道内多种消化酶,是制约多肽类药物结构稳定性与生物活性的主要因素。通过加入碳酸氢钠等 pH 调节剂,可达到中和胃酸并抑制胃蛋白酶活性的效果,但其作用短暂,通常仅用于动物实验,难以实现临床转化。相比之下,肠溶包衣技术可为药物提供简便且有效的保护作用,从而较大程度地减少药物在胃内的暴露。自 20 世纪 90 年代以来,肠溶包衣技术已在工业化制剂生产中广泛应用,口服胰酶和胸腺肽肠溶制剂均为该技术的典型应用实例。

除肠溶包衣技术保护外,引入酶抑制剂也是提高多肽类药物结构稳定性的有效策略,该类物质可通过可逆或不可逆方式与消化酶活性位点结合,进而抑制消化酶活性。根据化学结构的差异,常用酶抑制剂可分为非氨基酸类、氨基酸及其衍生物和多肽类。非氨基酸类抑制剂包括胆酸衍生物、二异丙基氟磷酸酯及螯合剂等,该类物质具有较强的抑酶活性,但因分子量小、体内全身分布速度较快,存在明显用药安全隐患,临床应用受限。氨基酸及其衍生物类酶抑制剂普遍存在抑制作用时间较短的问题,难以为所载药物提供持续且稳定的保护作用。多肽类酶抑制剂则可兼顾作用效力与用药安全性。目前,抑肽酶、亮抑肽酶及大豆胰蛋白酶抑制剂等多肽类酶抑制剂均已成功应用于多款在研产品中。另外,调节肠道微环境也同样能降低消化酶活性,例如,柠檬酸等有机酸可显著抑制胰蛋白酶和糜蛋白酶活性,从而降低多肽药物的体内降解速率^[6]。

然而,仅改善药物体内稳定性尚无法满足口服给药需求,有效的肠上皮细胞转运也是提高多肽药物口服吸收水平的关键。吸收促进剂作为临床应用最为成熟的口服促吸收辅料,主要包括表面活性剂、脂肪酸、胆汁盐、pH 调节剂及螯合剂等类型。该类物质能可逆性地调控肠上皮细胞生理结构,通过松

弛细胞紧密连接或增强细胞膜流动性等方式,提高多肽药物跨肠上皮转运效率^[1,4]。截至目前,已有 50 余种促吸收候选物质进入临床前研究。其中,以辛酸钠、癸酸钠及其衍生物为代表的中链脂肪酸类表面活性剂,因具有较好的生物安全性和促渗效果,已正式应用于部分商业化口服制剂。近年来,兼具增溶与渗透增强作用的离子液体也备受关注。Banerjee 等^[7]构建了一种胆碱-香叶酸离子液体递送系统,该系统不仅能降低肠道黏液黏度,还能调节肠上皮细胞的紧密连接,协同增强胰岛素的口服吸收。

现有研究表明,单独使用肠溶材料或酶抑制剂通常难以显著改善多肽类药物口服吸收效果,与吸收促进剂联用更易获得理想给药效果。已上市的代表产品包括诺和诺德的口服司美格鲁肽片剂(Rybelsus[®])和 Chiasma Pharma 的口服奥曲肽胶囊(Mycapssa[®])。Rybelsus[®]采用 Emisphere 公司开发的中链脂肪酸盐 *N*-[8-(2-羟基苯甲酰)氨基]辛酸钠[sodium *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate, SNAC]制备而成。SNAC 既能通过中和胃酸、降低胃蛋白酶活性提高药物稳定性,也能辅助药物实现跨膜转运^[8]。然而,SNAC 并非适用于所有多肽分子。早期口服胰岛素研发项目中,SNAC 虽在细胞实验中展现出一定促吸收能力,但在为期 90 d 的 II 期临床试验中,未能有效改善 2 型糖尿病患者机体糖代谢状态,相关研发项目随即终止。Mycapssa[®]则采用 TPE[®]技术,在肠溶包衣基础上加入辛酸钠,以提高奥曲肽的口服递送效率。除已上市产品外,多种技术平台仍处于持续研发阶段(见表 1),如 Oramed 公司基于蛋白质口服递送技术(POD[™])开发的口服胰岛素软胶囊 ORMD0801。尽管其海外多中心 III 期临床试验未达到预期的主要研究终点,但在部分患者亚群中显示出一定治疗潜力,研发企业拟重新开展 III 期研究(临床试验编号:NCT06731075)。在中国,天汇生物已递交 ORMD0801 的上市申请(受理号: CXSS2300021),该制剂也是目前国内研发进度靠前的口服胰岛素候选药物。

1.2 黏膜黏附与黏液穿透递药系统

肠上皮细胞表面覆盖着较厚的黏液层,这既是机体抵御外来异物侵入的生理防御屏障,也成为阻碍多肽类药物体内吸收的物理屏障。黏液是由富含巯基的黏蛋白交联形成的一种黏弹性水凝胶,其结构内丰富的糖基和疏水区域,易与表面带正电或疏水性较强的递送载体发生相互作用。然而,药物必须先穿透黏液层并到达肠上皮细胞表面,才可能实现后续吸收。针对这一问题,相关研究引入二硫苏

糖醇、*N*-乙酰基-*L*-半胱氨酸和木瓜蛋白酶等黏液溶解剂, 通过破坏黏液网状空间结构促进药物与肠上皮细胞接触, 从而提高药物吸收效率^[4]。但过度清除肠道表层黏液也可能引起肠黏膜组织损伤并增加机体病原体感染风险。因此, 该策略在口服全身性给药研究中的应用相对较少。

表 1 已上市或处于临床试验阶段的多肽类药物口服制剂的技术平台

技术开发公司	递送技术	主要组分/制剂技术	代表产品	适应证	研究进展
Emisphere	Eligen™	SNAC (pH 调节剂、酶抑制剂、吸收促进剂, 约 300 mg/片)*	Rybelsus® (口服司美格鲁肽片)	2 型糖尿病	已上市 (NDA213051)
Chiasma	TPE®	辛酸钠 (吸收促进剂, 质量占比 > 10%) 和肠溶包衣*	Mycapssa® (口服奥曲肽肠溶胶囊)	肢端肥大症	已上市 (NDA208232)
Oramed	POD™	胶囊内容物主体为鱼油, 每 0.5 ~ 0.7 mL 鱼油包含 EDTA (吸收促进剂和酶抑制剂, 约 150 mg)、蛋白酶抑制剂 (约 24 mg), 胶囊进行了肠溶包衣*	ORMD0801 (口服胰岛素肠溶软胶囊)	糖尿病	NMPA NDA (中国天汇生物, CXSS2300021)、Ⅲ期临床 (Oramed 公司, NCT06731075, 2025.12.15 至今)
Merrion Pharmaceuticals	GIPET	癸酸钠盐 (吸收促进剂) 和肠溶包衣	胰岛素	糖尿病	Ⅱ期临床 (诺和诺德公司, NCT02470039, 2015.06.01—2025.12.31)
Enteris Biopharma	Peptelligence®	柠檬酸 (酶抑制剂, 50 ~ 500 mg)、酰基肉碱 (吸收促进剂) 和肠溶包衣*	Ovarest (亮丙瑞林)	子宫内异位症	Ⅱ期临床 (Enteris 生物制药公司, NCT05096065, 2022.03.18—2022.05)

注: 本表数据更新截至 2025 年 12 月; 相关信息综合自药品说明书及美国食品药品监督管理局审评文件、ClinicalTrials.gov 注册库、已发表的同行评议论文及国际专利文献 4 个主要渠道; *: 该信息来自专利记载或公司新闻发布, 未必反映最终的临床处方构成; SNAC: *N*-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠; TPE®: 瞬时渗透增强; POD™: 蛋白质口服递送; EDTA: 乙二胺四乙酸; GIPET: 胃肠渗透增强技术; NMPA: 国家药品监督管理局; NDA: 新药上市许可申请

基于肠道黏液的生理特性, 研究者逐步发展出黏膜黏附与黏液穿透 2 类递送优化策略。黏膜黏附策略旨在延长制剂在肠道黏膜表面的滞留时间, 以提高药物局部作用浓度。壳聚糖及其巯基化衍生物因带正电荷, 可与黏蛋白发生共价或非共价相互作用而得到广泛应用。Mumuni 等^[9]构建的壳聚糖/蜗牛黏蛋白胰岛素纳米粒在糖尿病模型大鼠体内表现出显著的降糖效果。在壳聚糖结构上进行巯基化修饰后, 材料肠黏附能力提升约 16 倍; 负载奥曲肽的巯基化壳聚糖制剂经口生物利用度较游离药物提高 7.2 倍^[10]。此外, 肠道水凝胶与肠道黏膜贴片也被用于黏膜黏附递送研究, 如 Kumar Chaudhary 等^[11]开发的胰岛素负载型肠道水凝胶可在动物实验模型中实现长达 24 h 的平稳降糖效果。Banerjee 等^[12]制备了一种负载胰岛素的肠道黏膜贴片, 结合离子导入技术可使 1 型糖尿病模型大鼠 3 h 内的血糖水平较基线水平下降 63%, 且未对肠道黏膜造成结构损伤。

与黏膜黏附策略不同的是, 黏液穿透递送系统的目标是减少载体与黏蛋白之间的黏附, 从而使药物快速通过黏液层以完成转运。已有研究证实表面高度亲水且呈电中性的纳米载体更有利于黏液渗透。Yamazoe 等^[13]发现, 脂质体表面聚乙二醇修饰比例约为 10% 时, 其在人工黏液中的渗透性能最佳, 可有效到达底层上皮细胞表面。聚乙烯醇、*N*-

(2-羟丙基) 甲基丙烯酰胺 [*N*-(2-hydroxypropyl) methacrylamide, HPMA] 共聚物等亲水性聚合物均表现出良好的黏液穿透能力。另有研究发现, 纳米粒载体几何形状与力学性质也会改变其在黏液内的扩散效率^[14-15]。与球形纳米粒相比, 棒状纳米粒可借助自身旋转运动加快黏液层穿透速率; 降低脂质纳米粒弹性后, 载体可借助自身形态形变实现肠黏液高效扩散。

值得一提的是, 载体表面强亲水改性虽能增强黏液穿透能力, 但往往会削弱载体与肠上皮细胞膜的相互作用, 从而影响后续跨膜吸收。为此, 研究者借鉴天然病毒表面两性离子结构特征, 设计兼具黏液低黏附特性和细胞亲和性的新型递送载体^[16]。Shan 等^[17]筛选多种两性离子脂质衍生物后发现, 以二月桂酰基卵磷脂包裹的聚乳酸纳米粒可同时具备良好的黏液扩散性和肠上皮细胞摄取能力。此外, 有研究提出核-壳结构设计, 将带正电的促摄取内核与亲水负电性 HPMA 共聚物外壳相结合, 使纳米粒在黏液层中保持高渗透性, 并在载体接近肠上皮细胞时逐步暴露内核结构, 从而促进药物被肠上皮细胞摄取利用^[18]。

总体而言, 单一使用黏膜黏附或黏液穿透技术均难以兼顾口服多肽递送各环节的需求, 该类递送方式仍需与肠上皮细胞促吸收手段联合使用, 才能

实现口服多肽类药物的高效递送。

1.3 纳米递药系统

基于纳米技术构建的药物递送系统是当前攻克多肽类药物口服递送难题的可行研究方向。药物经纳米载体包载后可规避胃肠道强酸性环境及消化酶的降解作用,提高药物稳定性。凭借纳米尺度优势,载体可快速穿透肠道黏液层凝胶网状结构,促进肠上皮细胞完成药物摄取^[19]。纳米递药系统还可整合多种促吸收作用模式,例如载体内部负载吸收促进剂、表面进行功能化修饰等方式,增强其整体跨膜递送能力。目前,口服纳米递药系统的开发备受研究者关注,研发重点集中于制备可实现高效跨膜转运的多功能纳米载体,聚焦主动靶向递送、智能响应型递送系统以及新型生物材料等方向。

1.3.1 主动靶向纳米递药系统 肠上皮细胞表面分布多种受体和转运蛋白,参与机体营养物质吸收和免疫球蛋白跨膜转运过程。在纳米载体表面修饰特异性配体,可借助受体介导内吞途径提高递药系统的细胞摄取效率^[20]。

近年来,笔者课题组基于小肠内源营养物质吸收通路,构建了一系列仿生型主动靶向纳米递药系统。例如,在聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒表面修饰 25-羟基胆固醇以模拟胆固醇体内吸收途径,可靶向至肠上皮顶侧膜尼曼-匹克 C1 类蛋白以介导其内吞,并通过 ATP 结合盒转运体 A1 实现基底侧单向外排入血,从而显著提高利拉鲁肽的经口生物利用度^[21]。对 *db/db* 糖尿病模型小鼠连续给药 28 d 后,其降糖效果与皮下注射给药方式相当。课题组进一步基于氨基酸转运蛋白及寡肽转运蛋白 1 高表达特征构建的仿生递送系统,可将利拉鲁肽的经口生物利用度提高至 10% 以上,并显著改善实验动物胰腺及肝脏物质代谢水平^[22]。

除肠道吸收上皮细胞外,特殊上皮细胞如微皱褶细胞 (microfold cell, M 细胞) 由于内吞能力较强,也常被用于主动靶向递送。虽然 M 细胞在小肠上皮细胞中占比仅约 1%,但药物经该类细胞转运可直达肠相关淋巴组织,为多肽口服给药提供了一种可规避肝脏首过代谢的可行路径^[23]。Song 等^[24]采用荆豆凝集素 1 与 pH 响应型聚合物构建了一种具有 M 细胞靶向性的载胰岛素纳米复合物,该复合物显著降低了糖尿病模型小鼠的血糖水平。He 等^[25]开发了一种适配体修饰脂质体,其可在体外 M 细胞模型中将艾塞那肽的跨膜转运效率较未修饰脂质体提高约 2 倍。Jia 等^[26]构建了二肽修饰固体脂质纳米粒,证实其可通过 M 细胞介导的淋巴转运途径,提高胰岛素和艾塞那肽的体内生物利用度。

值得注意的是,主动靶向递送并不等同于高效吸收。纳米载体入胞后的转运途径与顶侧外排行为均显著影响最终的跨膜转运效率。多数主动靶向纳米递送系统入胞后经内体-溶酶体途径进行转运,最终易滞留于晚期内体或溶酶体内部,极易引发多肽药物的二次降解。笔者课题组在研究模拟酚酸类物质吸收途径递送司美格鲁肽时发现,药物在溶酶体中的富集会显著限制其转运效率,联用溶酶体逃逸剂后,药物的体内吸收水平明显提高^[27]。进一步研究表明,与单纯干预溶酶体生理过程相比,调控早期或晚期内体转运进程可能更有利于提高跨膜转运效率^[28]。由于肠上皮细胞受体呈现顶侧富集、基底侧低表达的极化分布特征,入胞后的纳米载体常发生顶侧逆向外排,大幅降低其基底侧出胞效率。Xiao 等^[29]发现,天然二萜类化合物毛喉素通过上调顶侧膜单羧酸转运蛋白 -1 (monocarboxylate transporter 1, MCT-1) 的表达以提高丁酸修饰纳米粒的细胞摄取,同时促进 MCT-1 与小窝蛋白结合,使入胞后的纳米粒“劫持”该复合物并激活小窝蛋白转运路径,MCT-1 的基底侧分布也随即增加,从而显著提高司美格鲁肽的基底侧出胞比例,有效改善其降糖效果。

尽管通过调控纳米载体胞内转运行为可在一定程度上改善多肽类药物的口服吸收效果,但相关策略仍面临诸多问题,如溶酶体逃逸剂的安全剂量范围、长期给药的安全性以及制剂制备工艺稳定性等。此外,主动靶向配体的原料来源、生产成本、表面修饰均一性以及个体间受体表达差异,均会对纳米载体的递送性能和临床转化构成挑战。因此,主动靶向纳米递药系统的开发亟需在制备工艺标准化和质量控制方面进一步完善。

1.3.2 智能响应型纳米递药系统 智能响应型纳米递药系统主要依赖载体材料对特定生理信号的敏感性,实现药物在不同部位或病理状态下的精准释放。在口服递送领域,常见的生理信号包括 pH 值、葡萄糖浓度以及体内酶活性。胃肠道内存在天然的 pH 梯度,具体而言,胃部、小肠和结肠 pH 分别为 1.5~3.5, 5.5~7.4, 5.0~8.0。这一 pH 梯度为 pH 响应型递送载体提供了理想的释药触发条件^[30]。Wang 等^[31]构建了一种透明质酸/聚(甲基丙烯酸二甲氨基乙酯)自组装纳米粒,该纳米粒兼具黏膜黏附性与 pH 响应性,可显著提高胰岛素稳定性并延长其在小肠的滞留时间,可将口服制剂生物利用度提升至 14.62%。

葡萄糖响应型递药系统的设计灵感来源于胰腺的“按需分泌”功能,即血糖水平上升时加快药物

释放进程,而血糖水平回落时减缓释药速率,从而实现更贴合生理需求的血糖控制。Zhang等^[32]基于含苯硼酸基团的两性离子聚合物构建了葡萄糖响应型纳米粒,并装填于肠溶胶囊内进行体内递送,结果显示该给药系统可使1型糖尿病模型小鼠体内胰岛素经口生物利用度达14.2%。Ji等^[33]设计的含氟苯硼酸基团嵌段共聚物可与胰岛素-锌离子六聚体自组装形成蠕虫状胶束,该体系可快速穿透肠道组织并在肝脏部位蓄积形成胰岛素储库,能够根据血糖浓度变化调控药物释放节奏,在小鼠及实验猪体内均表现出优异的血糖调控效果。

酶响应型策略可利用肠道特异性酶诱导纳米载体发生结构改变或表面电荷转换,从而提高药物肠道吸收效率。Wu等^[34]构建了一种小肠碱性磷酸酶(intestinal alkaline phosphatase, IAP)响应型仿病毒纳米递药系统,该系统具有良好的黏液穿透性,在到达肠上皮细胞表面时可经IAP催化发生电荷反转,显著提升肠上皮细胞对药物载体的摄取效率,进而提高胰岛素在1型糖尿病模型大鼠体内的经口生物利用度。

总体而言,智能响应型纳米递药系统通过对pH、葡萄糖及酶类等生理信号的精准识别与响应,能够实现药物的按需释放与高效递送。然而,目前该类递送系统的实际作用效果很大程度上依赖于响应材料的感应能力及体内生理信号的稳定性,这对响应材料的分子设计、药物包封工艺及制剂均一性均提出了更高的要求。另外,不同个体的胃肠道微环境存在一定差异,如进食状态可能导致胃内pH变化,这也对递送系统的疗效稳定性带来了挑战。因此,开发具有更高灵敏度的响应材料并建立配套的生理信号检测评价方法,可有效推动该类递送系统向临床应用方向发展。

1.3.3 生物来源纳米递药系统 近年来,外泌体和微生物载体生物来源纳米递药系统逐步得到研究应用。相较于传统合成载体,该类材料通常具有较好的生物相容性和胃肠道稳定性。更重要的是,其还可利用内源性转运通路,显著提升多肽类药物的口服递送效率^[35]。

外泌体是由活细胞分泌的天然纳米囊泡,粒径为30~150 nm,在生物分子转运和细胞间信息交流过程中发挥重要作用^[36]。其中,乳源外泌体来源广泛、制备成本较低且安全性良好,在口服递送中显示出独特优势。Wu等^[37]将胰岛素负载于牛乳外泌体中,显著提高药物在1型糖尿病模型大鼠体内的经口生物利用度,药效学评价显示其降糖效果优于皮下注射制剂;进一步研究发现,乳源外泌体不仅

具有耐酸性与良好的黏液穿透能力,其还能结合肠上皮转运体,同时实现内体/溶酶体逃逸,利用多条途径促进多肽药物吸收。Ni等^[38]在此基础上优化乳源外泌体的载药方式(如孵育-超声联合策略),可在保障药物装载水平的同时保留囊泡膜蛋白生理活性,可将胰岛素经口生物利用度提升至6.4%,显著改善胰岛素在1型糖尿病模型小鼠体内的降糖效果。将乳源外泌体进行功能化改造可进一步拓展其应用潜力。Li等^[39]通过在乳源外泌体表面修饰转铁蛋白提升其小肠吸收效率,成功实现成纤维细胞生长因子21的口服递送。Xiao等^[40]通过将天然牛乳外泌体与功能化脂质体融合,成功构建了一种具有自适应表面特性的杂化囊泡,该载体显著提高了司美格鲁肽的载药效率,并将其经口生物利用度提升至8.7%。此外,植物来源外泌体因免疫原性较低,且兼具抗炎作用,也被视为新型口服递送系统的候选载体,但目前将其用于全身给药的相关研究仍处于探索阶段^[41-42]。

除外泌体外,微藻、酵母及芽孢等生物来源载体同样受到研究者的关注。Ren等^[43]基于小球藻构建了一种胰岛素递送系统,该系统能够抵御胃肠道的严苛环境,并实现pH响应性的药物释放,在1型糖尿病模型小鼠体内降糖效果优于皮下注射制剂。Sabu等^[44]利用酵母细胞壁表面的 β -葡聚糖,特异性靶向M细胞,促使胰岛素经肠道淋巴通路进入血液循环。Liang等^[45]构建的益生菌芽孢递送载体同样可增强胰岛素在肠道中的稳定性,提升体内吸收水平。

生物来源纳米递药系统来源广泛,具有规模化生产潜力。但其临床应用仍面临诸多挑战,如分离纯化工艺复杂、批次间质量差异大、长期用药安全性尚不明确等。针对该类递药系统,未来研究需聚焦于开发高效制备工艺、建立质量控制标准并开展系统性毒理学评估。

1.4 药械组合递药系统

药械组合是近年新兴的口服多肽递送方式,将药物与医疗器械集成,可弱化药物自身理化性质带来的递送限制,实现高效、精准给药,适用于多肽、蛋白质、抗体及核酸等多种生物活性分子。例如,肠道缺乏痛觉感受器,结合微针良好的黏膜穿透性、微创给药特点及可控释药性能,肠道微针给药系统成为该类递送方式中最具应用前景的代表^[46]。

美国麻省理工学院Robert Langer团队围绕该方向进行了系列探索。其最早开发的自定向微米涂布器模拟豹龟翻身原理,可在胃内自主定位,并通过弹簧驱动胰岛素微针插入胃黏膜组织,在大鼠和实

验猪体内实现与皮下注射相当的降糖效果^[47]。随后开发的液态药物自定向涂布器解决了液态制剂难以成型固化的技术难题,已成功用于阿达木单抗、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、重组人胰岛素等多肽与蛋白质类药物以及肾上腺素等小分子药物的口服递送^[48]。在此基础上,该团队进一步研制出腔内展开式微针注射器,其在肠溶条件下释放展开臂并贴附肠壁,在猪体内测得经口生物利用度超过皮下注射途径的 10%,可用于疫苗、抗体、激素类药物及核酸类药物递送。另一种机器人胶囊通过内置微型马达能够突破黏液屏障,大动物实验结果显示,该装置可将胰岛素的肠道渗透能力提升约 20 倍、经口生物利用度提升约 40 倍^[49]。

除以上研究成果外,其他药械组合递送方案也被相继报道。Zhang 等^[50]开发了一种磁响应微针机器人,在外部磁场引导下可定向插入肠黏膜组织,可在 1 型糖尿病实验猪体内平稳调控血糖水平。美国 Rani Therapeutics 公司研发的 RaniPill 制剂,可借助肠道内气体膨胀作用驱动可溶性微针刺入肠上皮组织,实现多肽和蛋白质类药物的高效递送。动物实验数据显示,该载体递送胰岛素的经口生物利用度可达 50% 以上。最新临床研究表明,该载体用于递送奥曲肽时,人体体内血药浓度可达注射制剂的 70% 左右^[6]。

2 现有递送系统临床转化与成药性评价

口服多肽制剂的开发一直是药学领域的研究重点,研究者虽已开发出多种递送方式以突破胃肠道多重生理屏障,但多数研究仍停留于基础实验层面,真正进入临床试验或获批上市的产品屈指可数。

各类现有递送方式中,联用肠溶材料、酶抑制剂、吸收促进剂的组合型递送系统临床转化最为成功。Mycapssa[®]与 Rybelsus[®]的获批上市对于口服多肽药物制剂领域而言具有里程碑式的意义。基于该技术路线开发的多款候选药物也相继进入临床研究,如诺和诺德公司研发的口服胰岛素(临床试验编号:NCT02470039)。该类组合递送系统具有较强的研发基础、相对成熟的生产工艺及较好的质量可控性,临床推进速度相对较快。然而,该类制剂走向实际应用仍面临诸多挑战。

其一,长期用药安全风险尚未明确。尽管多数吸收促进剂和蛋白酶抑制剂在动物实验中仅产生短期可逆作用,但在高剂量、反复给药条件下,此类物质对人体肠黏膜造成的远期影响尚不明确。现有研究多聚焦于吸收促进剂或酶抑制剂的作用机制,而对人体药物暴露量、可接受日摄入量(acceptable

daily intake, ADI)、局部刺激阈值以及肠屏障功能的可逆性恢复时程等关键成药指标报道不足,这已成为药品审批阶段的重要关注点。以聚山梨酯类吸收促进剂为例,该类物质通常被认为具有较好的安全性,但已有研究及安全性报道提示,在特定给药途径,或高暴露条件下(如静脉给药、超阈值剂量、新生儿长期用药等)仍需关注其潜在安全性问题。例如,聚山梨酯经局部给药或肌内注射后可能引发过敏反应^[51];早期维生素 E 静脉注射制剂 E-Ferol 的安全性事件中,早产儿静脉输注含聚山梨酯 20、聚山梨酯 80 的该制剂后出现严重不良反应,即因聚山梨酯日暴露量高达 100~548 mg·kg⁻¹所致^[52]。此外,食品领域相关研究显示,长期摄入乳化剂聚山梨酯 80 可削弱肠道黏液屏障功能,促使肠道菌群发生异位定植,进而诱发慢性低度炎症反应^[53]。基于此,世界卫生组织将该类辅料的 ADI 设定为 25 mg·kg⁻¹。然而,现行《药用辅料手册》多聚焦聚山梨酯 80 在注射制剂中的毒性表现,针对其作为口服吸收促进剂时,对肠屏障完整性及肠道微生物稳态的长期影响尚缺少系统研究。现有相关研究结论大多参考食品领域研究成果。

其二,药物递送的有效性不足。基于该技术开发的相关产品在临床试验阶段测得的口服生物利用度普遍低于 5%,已上市产品 Rybelsus[®]与 Mycapssa[®]的口服生物利用度均不足 2%。该类产品的递送效果高度依赖药物分子的自身理化性质,例如 SNAC 的促渗作用主要适用于具有特定电荷分布或疏水特性的多肽分子^[8]。此外,过低的生物利用度通常也意味着需依靠更高的给药剂量以维持有效暴露水平,既增加了原料药消耗,也可能进一步增加慢病长期治疗成本与工业化生产压力,从而对口服多肽药物的临床可及性与经济适用性产生重要影响。

其三,药物辅料监管标准尚不统一。目前,吸收促进剂等功能性辅料尚未形成统一的国际标准,审批环节多采用“个案评估”模式。且除疗效外,辅料在机体内的分布、代谢、排泄特征及长期安全性均需纳入质量控制体系,以逐步建立完善的辅料安全评价数据库。

相比之下,纳米递药技术为多肽口服给药提供了较有前景的新思路。纳米载体可提升多肽分子结构稳定性,并通过黏液调控、联合包载及表面功能化修饰,显著提升多肽口服吸收效率。目前有多款口服多肽纳米制剂进入临床研究阶段,如 NOD Pharmaceuticals 研发的 Nodlin[™](胰岛素-磷酸钙纳米粒)、Oshadi Icp(二氧化硅纳米粒)及 Diasome

公司研制的 HDV-I (肝靶向纳米系统), 均展现出实际应用潜力。但需明确的是, 纳米递送载体在制剂成型与工业化量产层面仍存在明显短板。当前研究多聚焦于纳米递药系统的递送效率与体内药效, 而对其体内代谢特征、长期安全性、批次质量稳定性及规模化生产的可行性等方面开展的研究偏少。此外, 多肽原料药本身价格较高, 而部分纳米制剂仍存在包载率偏低、载药量有限及制备过程损耗较大等问题, 易导致原料浪费, 并进一步增加生产成本与商业化压力。推动纳米给药技术临床转化亟需建立通用的成药性评价体系及质量控制方法, 覆盖理化特性、生物学性能、药代动力学特征、安全性及生产工艺可行性等多个层面。国内已发布多项纳米药物研究技术指导原则, 体现了监管层面对该研究方向的扶持态度, 但针对口服多肽纳米制剂的成熟研发路线和生产规范仍有待进一步完善。

药械组合递送模式也为多肽高效给药提供了全新路径, 在提升口服生物利用度方面具有显著优势。但该类系统作用效果更易受个体生理条件干扰, 如胃排空速率、肠道蠕动强度及黏液层厚度均会影响给药效果。同时, 微针等侵入性器械的长期使用所带来的肠道局部损伤风险仍需充分评估。此外, 该类系统通常涉及较复杂的给药操作与器械触发过程, 其临床转化还需进一步关注人因工程问题, 即通过优化器械结构、操作流程及使用界面, 降低患者误操作风险并提高不同人群间的操作一致性与用药依从性。尤其对于老年慢病患者而言, 器械操作便利性与给药稳定性可能直接影响长期治疗效果。目前药械组合口服给药产品多处于实验室研发或早期临床试验阶段, 其长期用药安全性与临床有效性仍有待验证。

3 结语与展望

随着多肽药物临床应用需求的持续增长, 口服多肽递药系统近年来取得了显著进展。针对多肽在

胃肠道中稳定性差、跨膜吸收能力偏弱两大难点, 研究者相继开发了肠溶包衣材料、酶抑制剂、吸收促进剂联用模式, 纳米递药系统和药械组合新技术。其中, 部分技术方案已成功应用于奥曲肽、司美格鲁肽等上市产品, 也有多种递送方式逐步进入临床研究阶段。

该研究领域虽已取得诸多进展, 但在实际发展过程中仍面临多重挑战。其一, 各类制剂的整体吸收效率仍偏低, 现有递送手段易受药物分子自身理化性质制约, 尚未建立通用性强、递送效率稳定的标准化给药平台。其二, 纳米递药系统和药械组合新技术在成药性评价、质量可控性及规模化生产方面仍存在不足, 制约了其临床转化。其三, 体内药效评价体系尚不完善, 传统细胞实验模型和动物体内实验难以准确反映人体胃肠道复杂生理环境, 导致临床前研究结果无法准确预测药物在人体的真实吸收情况。此外, 饮食状态、疾病背景及肠道菌群构成等因素对多肽体内吸收的影响仍缺乏深入研究。目前, 口服多肽制剂的适应证主要集中于代谢性疾病, 未来需进一步探索更多疾病领域。

总体而言, 当前研究者已开发了多种口服递送技术共同推动口服多肽药物的产业化。其中, 传统联用递送方式奠定了商业化应用基础, 纳米递药技术逐步推进临床转化, 药械组合等新兴技术也展现出良好的应用前景。未来研究应重点关注以下方向: 1) 建立更具预测性的体内外评价体系; 2) 通过多学科交叉融合, 发展智能化递送系统; 3) 优化现有技术组合, 探索吸收促进剂、酶抑制剂与新型递药系统的协同增效作用; 4) 构建具有多层级靶向作用的多功能递送系统, 拓展药物临床适应证范围; 5) 加强基础研究与临床转化衔接, 建立标准化的制备工艺和质量控制体系。将机制研究与产业化开发相结合, 有望推动口服多肽药物从实验室研究走向临床应用, 为患者提供更加安全、便捷、高效的治疗方案。

【参考文献】

- [1] Öngören B, Kara A, Serrano D R, *et al.* Novel enabling strategies for oral peptide delivery[J]. *Int J Pharm*, 2025, 681: 125888.
- [2] Niu Y, Qin P, Lin P. Advances of deep Neural Networks (DNNs) in the development of peptide drugs[J]. *Future Med Chem*, 2025, 17(4): 485-499.
- [3] Asano D, Takakusa H, Nakai D. Oral absorption of middle-to-large molecules and its improvement, with a focus on new modality drugs[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 16(1): 47.
- [4] Zeng H, Ma M, Peng X, *et al.* Oral delivery strategies for biological drugs[J]. *Small Meth*, 2025, 9(7): 2401355.
- [5] Fetse J, Kandel S, Mamani U F, *et al.* Recent advances in the development of therapeutic peptides[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(7): 425-441.
- [6] Jiao Q, Huang Y, He J, *et al.* Advances in oral biomacromolecule therapies for metabolic diseases[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(2): 238.
- [7] 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.
- [8] Bohley M, Leroux J C. Gastrointestinal permeation enhancers beyond sodium caprate and SNAC—what is coming next?[J].

- Adv Sci*, 2024, 11(33): 2400843.
- [9] Mumuni M A, Kenechukwu F C, Ofokansi K C, *et al.* Insulin-loaded mucoadhesive nanoparticles based on mucin-chitosan complexes for oral delivery and diabetes treatment[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 229: 115506.
- [10] Maria S, Sarwar H S, Sohail M F, *et al.* Synthesis and characterization of pre-activated thiolated chitosan nanoparticles for oral delivery of octreotide[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 58: 101807.
- [11] Kumar Chaudhary H, Singh P, Niveria K, *et al.* pH-sensitive semi-interpenetrating network of microcrystalline cellulose and methacrylic acid hydrogel for the oral delivery of insulin [J]. *Int J Pharm*, 2024, 662: 124452.
- [12] Banerjee A, Chen R W, Arafin S, *et al.* Intestinal iontophoresis from mucoadhesive patches: a strategy for oral delivery [J]. *J Control Release*, 2019, 297: 71–78.
- [13] Yamazoe E, Fang J Y, Tahara K. Oral mucus-penetrating PEGylated liposomes to improve drug absorption: differences in the interaction mechanisms of a mucoadhesive liposome[J]. *Int J Pharm*, 2021, 593: 120148.
- [14] Yang Y, Nie D, Liu Y, *et al.* Advances in particle shape engineering for improved drug delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(2): 575–583.
- [15] Yu Y, Xing L, Li L, *et al.* Coordination of rigidity modulation and targeting ligand modification on orally-delivered nanoparticles for the treatment of liver fibrosis[J]. *J Control Release*, 2022, 341: 215–226.
- [16] Subramanian D A, Langer R, Traverso G. Mucus interaction to improve gastrointestinal retention and pharmacokinetics of orally administered nano-drug delivery systems[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 362.
- [17] Shan W, Zhu X, Tao W, *et al.* Enhanced oral delivery of protein drugs using zwitterion-functionalized nanoparticles to overcome both the diffusion and absorption barriers[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(38): 25444–25453.
- [18] Liu M, Zhang J, Zhu X, *et al.* Efficient mucus permeation and tight junction opening by dissociable “mucus-inert” agent coated trimethyl chitosan nanoparticles for oral insulin delivery [J]. *J Control Release*, 2016, 222: 67–77.
- [19] Zizzari A T, Pliatsika D, Gall F M, *et al.* New perspectives in oral peptide delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(4): 1097–1105.
- [20] Zheng Y, Luo S, Xu M, *et al.* Transepithelial transport of nanoparticles in oral drug delivery: from the perspective of surface and holistic property modulation[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(9): 3876–3900.
- [21] 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.
- [22] Wu R, Fan X, Wu L, *et al.* Enhanced oral drug delivery by mimicking natural amino acid and oligopeptide absorption route[J]. *Nano Res*, 2025, 18(2): 94907082.
- [23] Qi J, Zhuang J, Lv Y, *et al.* Exploiting or overcoming the dome trap for enhanced oral immunization and drug delivery[J]. *J Control Release*, 2018, 275: 92–106.
- [24] Song J G, Lee S H, Han H K. Development of an M cell targeted nanocomposite system for effective oral protein delivery: preparation, *in vitro* and *in vivo* characterization[J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 15.
- [25] He Y, Huang Y, Xu H, *et al.* Aptamer-modified M cell targeting liposomes for oral delivery of macromolecules[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 222: 113109.
- [26] Jia F, Fan X, Wu L, *et al.* Enhanced lymphatic transportation of SLN by mimicking oligopeptide transportation route[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2025, 20(3): 101019.
- [27] Wang Y, Ni M, Huang M, *et al.* Regulation of nanoparticle exocytosis direction *via* receptors transfer: a novel strategy to enhance therapeutic efficacy of semaglutide[J]. *Int J Pharm*, 2025, 674: 125439.
- [28] Wang L, Li Y, Liu X, *et al.* Escape sites from the endo-lysosomal trafficking route manipulate exocytosis of nanoparticles in polar epithelium[J]. *Biomater Sci*, 2024, 12(10): 2660–2671.
- [29] 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.
- [30] Hou K, Wu Z X, Chen X Y, *et al.* Microbiota in health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 135.
- [31] Wang S, Meng S, Zhou X, *et al.* pH-responsive and mucoadhesive nanoparticles for enhanced oral insulin delivery: the effect of hyaluronic acid with different molecular weights [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 820.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Wu J, Zheng Y, Liu M, *et al.* Biomimetic viruslike and charge reversible nanoparticles to sequentially overcome mucus and epithelial barriers for oral insulin delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(12): 9916–9928.
- [35] Mazahir F, Yadav A K. Recent progress in engineered extracellular vesicles and their biomedical applications[J]. *Life Sci*, 2024, 350: 122747.
- [36] Yang C, Xue Y, Duan Y, *et al.* Extracellular vesicles and their engineering strategies, delivery systems, and biomedical applications[J]. *J Control Release*, 2024, 365: 1089–1123.
- [37] Wu L, Wang L, Liu X, *et al.* Milk-derived exosomes exhibit versatile effects for improved oral drug delivery[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 2029–2042.
- [38] Ni M J, Xing L Y, Wang Y T, *et al.* Bioengineered milk-derived extracellular vesicles implementing high drug loading and membrane integrity for efficient oral drug delivery [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2025, 20(5): 101093.
- [39] Li X, Yu D, Chen X, *et al.* A strategy for oral delivery of

- FGF21 for mitigating inflammation and multi-organ damage in sepsis[J]. *Int J Pharm*, 2024, 656: 124115.
- [40] 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.
- [41] Liu F, Meng F, Yang Z, *et al.* Exosome-biomimetic nanocarriers for oral drug delivery[J]. *Chin Chem Lett*, 2024, 35(9): 109335.
- [42] Sundaram K, Mu J, Kumar A, *et al.* Garlic exosome-like nanoparticles reverse high-fat diet induced obesity *via* the gut/brain axis[J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 1220–1246.
- [43] Ren C, Zhong D, Qi Y, *et al.* Bioinspired pH-responsive microalgal hydrogels for oral insulin delivery with both hypoglycemic and insulin sensitizing effects[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(14): 14161–14175.
- [44] Sabu C, Raghav D, Jijith U S, *et al.* Bioinspired oral insulin delivery system using yeast microcapsules[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 103: 109753.
- [45] Liang J, Bai M, Bi Y, *et al.* Heyndrickxia coagulans spore-based nanoparticle generator for improved oral insulin delivery and hypoglycemic therapy[J]. *J Control Release*, 2025, 378: 103–115.
- [46] Gopal K, Mahmood S, Sofian Z M, *et al.* Microneedle innovations in oral therapeutics: transforming protein and peptide delivery[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2025, 26(5): 146.
- [47] Abramson A, Caffarel-Salvador E, Khang M, *et al.* An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules[J]. *Science*, 2019, 363(6427): 611–615.
- [48] Abramson A, Frederiksen M R, Vegge A, *et al.* Oral delivery of systemic monoclonal antibodies, peptides and small molecules using gastric auto-injectors[J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(1): 103–109.
- [49] Srinivasan S S, Alshareef A, Hwang A V, *et al.* RoboCap: robotic mucus-clearing capsule for enhanced drug delivery in the gastrointestinal tract[J]. *Sci Robot*, 2022, 7(70): eabp9066.
- [50] Zhang X, Chen G, Fu X, *et al.* Magneto-responsive microneedle robots for intestinal macromolecule delivery[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(44): e2104932.
- [51] Coors E A, Seybold H, Merk H F, Mahler V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005, 95(6): 593–599.
- [52] Alade S L, Brown R E, Paquet A. Polysorbate-80 and E-Ferol toxicity [J]. *Pediatrics*, 1986, 77(4): 593–597.
- [53] Chassaing B, van de Wiele T, De Bodt J, *et al.* Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression *ex vivo* potentiating intestinal inflammation[J]. *Gut*, 2017, 66(8): 1414–1427.



【专家介绍】黄园：四川大学华西药学院药剂学教授，博士、硕士研究生导师，教育部长江学者特聘教授、国家自然科学基金青年科学基金项目（A类）获得者、国家“万人计划”科技创新领军人才。

黄园教授主要从事生物大分子黏膜递药系统及亚细胞器靶向递药系统的研究。先后荣获国家科技进步奖二等奖（排名第6）、教育部自然科学一等奖（排名第1）、四川省技术发明奖一等奖（排名第1）等多项省部级及以上科研奖项。先后主持国家自然科学基金、国家重点研发计划和重大新药创制专项等多项国家级科研项目。以第一作者或通信作者身份在 *Nat Commun*、*Sci Adv*、*ACS Nano*、*Adv Drug Deliv Rev*、*Adv Funct Mater*、*Angew Chem Int Ed*、*Acta Pharm Sin B* 等权威期刊发表学术论文100余篇，2020—2024年连续5年入选 Elsevier 中国高被引学者榜单；获授权中国发明专利12项。担任 *Asian J Pharm Sci* 副主编等。

（责任编辑：邢爱敏）