· 药咖论坛 ·

深共熔溶剂在药物递送系统中的研究进展

魏玉宁[1]，陶娟[1,2]，杨金龙[1,3*]，戚建平[1**]

（1. 复旦大学药学院 克服递药屏障高端制剂全国重点实验室，上海 201203；2. 江苏护理职业学院中医药学院，江苏 淮安 223001；3. 同济大学附属皮肤病医院，上海 200443）

[摘要] 深共熔溶剂（deep eutectic solvents，DESs）是由氢键供体与受体按一定摩尔比组成的低熔点二元或多元组分体系，因其优异的溶解性能、灵活的结构可设计性及良好的生物相容性，在药物递送领域展现出广阔应用前景。阐述 DESs 的构建原理及其理化性质，系统分析其在药剂学中的主要应用，包括作为增溶剂、吸收促进剂和稳定剂等。综述基于活性药物成分（active pharmaceutical ingredient，API）的深共熔物（API-DES）的研究现状，探讨其在新型载体设计及功能化中的应用，如胶束、反胶束、纳米乳、凝胶、自组装纳米粒及免疫佐剂等，同时展望 DESs 的临床转化前景及其面临挑战与发展方向，旨在为其在药物制剂领域的深入研究和应用提供参考。

[关键词] 深共熔溶剂；药物递送；吸收促进剂；自组装纳米粒；新型载体

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）02-0141-13

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202506260483

Research Progress of Deep Eutectic Solvents in Drug Delivery Systems

WEI Yuning[1], TAO Juan[1,2], YANG Jinlong[1,3], QI Jianping[1]

(1. State Key Laboratory of Advanced Drug Formulations for Overcoming Delivery Barriers, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China; 2. School of Chinese Medicine, Jiangsu College of Nursing, Huai'an 223001, China; 3. Shanghai Skin Disease Hospital, Tongji University, Shanghai 200443, China)

[Abstract] Deep eutectic solvents (DESs), low-melting-point binary or multicomponent systems formed by combining hydrogen bond donors and acceptors at specific molar ratios, have garnered increasing attention as promising platforms for drug delivery owing to their superior solubilizing ability, structural tunability, and biocompatibility. This review presents a comprehensive overview of the design principles and physicochemical characteristics of DESs, with a particular focus on their functional roles as solubilizers, permeation enhancers, and stabilizing agents in pharmaceutical formulations. Special emphasis is placed on active pharmaceutical ingredient (API)-based DESs, which incorporate active pharmaceutical ingredients into DESs, with a critical examination of the potential of DES in the engineering of advanced delivery carriers, such as micelles, reversed micelles, nanoemulsions, gels, self-assembled nanoparticles, and immunoadjuvants, and a prospect of the translational prospects, current limitations, and future research directions, aiming to provide some reference for their in-depth research and application in the field of drug preparations.

[Key words] deep eutectic solvent; drug delivery; permeation enhancer; self-assembled nanoparticle; novel carrier

深共熔溶剂（deep eutectic solvents，DESs）作为一类新兴绿色溶剂，能够满足现代工业对低毒性、良好生物相容性及环境可持续性的迫切需求。“eutectic”一词源于希腊语“eutektos”，意为“易于熔化”，特指一种特殊混合物，其在共熔点（即最低熔点）时呈现特定物态。“deep”指该类溶剂的熔点较相同成分的任意其他配比均更低[1]。DESs 是由氢键供体（hydrogen bond donors，HBDs）和氢键受体（hydrogen bond acceptors，HBAs）混合制备而成，常见制备方法包括加热-搅拌法、研磨法和冷冻干燥法等[2-3]。由于制备过程无副产物生成，无需复杂的反应条件或有机溶剂，DESs 适合低成本、规模化生产。原子经济性指在化学合成过程中，最大限度地将原料转化为目标产物，从而减少副产物或废弃物产生。DESs 制备可实现 100% 的原子经济性，因所有初始组分完全转化为最终产物，无需额外纯化[4-5]。DESs 还具有可设计特性，可通过筛选不同结构与功能的组分精确定制，以满足特定需求，从而在药物递送系统中发挥独特优势。

近年来，凭借优异的溶解能力与高载药性，DESs 已广泛应用于药物递送，并显著提升药物稳定性及生物利用度。经结构优化后，DESs 可作为吸收促进剂，增强药物经皮和胃肠道障碍穿越能力，从而提升其治疗效果[6]。此外，DESs 在疫苗递送领域也展现出良好的应用前景，可诱导强效的体液免疫与细胞免疫反应，有望降低接种频次[7]。另外，DESs 在水相中氢键网络可解离，适用于构建自组装纳米粒体系[8]。随着研究不断推进，DESs 在药物研发与临床治疗中的关键作用日益凸显。本综述阐述了 DESs 的构建原理及其理化性质，系统探讨了其在药剂学中的主要应用及新型载体设计与功能化的

接受日期： 2025-09-08

基金项目： 国家自然科学基金资助项目（No. 82073801）

***通信作者：** 杨金龙，博士后

研究方向： 口服给药系统、HIV 功能性治愈、肿瘤免疫治疗

E-mail： jinlong_yang@tongji.edu.cn；

****通信作者：** 戚建平，教授，博士生导师

研究方向： 生物大分子药物给药系统

E-mail： qijianping@fudan.edu.cn

潜力，旨在为 DESs 在药物递送领域的深入研究与临床转化提供参考。

1 深共熔溶剂的概述

DESs 通常由 HBDs 和 HBAs 按照适当摩尔比例组合形成的二元或多元体系[9]。HBDs 和 HBAs 可以是体积较大、结构非对称的离子型化合物，也可以是非离子型化合物[10]。DESs 的形成机制涉及多种分子间相互作用力的协同效应，主要包括静电相互作用、氢键、范德华力和晶格能等[11]。DESs 熔点降低的机制在于分子间相互作用（尤其是氢键作用）破坏了原有的晶体结构，导致体系中分子排列松散、离子间相互作用减弱以及电荷的发生离域化现象[12-13]。

从分子组成角度，DESs 的通式可表示为 Cat^+X^-zY，其中 Cat^+代表铵盐、磷盐或磺酰铵阳离子，X^-为路易斯碱，Y 为路易斯酸，z 表示与 X^-相互作用的 Y 分子数量[14]。基于组成差异，可将 DESs 划分为 5 种类型（见图 1）：类型Ⅰ为金属氯化物与季铵盐体系；类型Ⅱ为金属盐水合物与季铵盐体系；类型Ⅲ为季铵盐和 HBDs（如酰胺、醇或羧酸）体系；类型Ⅳ为金属卤化物与 HBDs 体系；类型Ⅴ则由非离子型 HBDs 与 HBAs 组成。随着 DESs 研究的深入，更多新型 DESs 相继问世。Choi 等[15]率先以微生物、动物及植物来源的初级代谢物为原料，构建了天然深共熔溶剂（natural deep eutectic solvents，NADESs）。

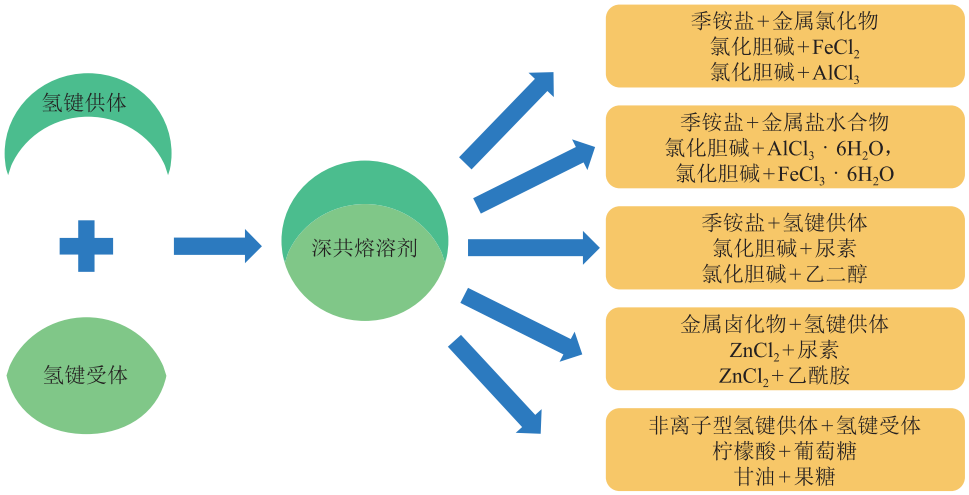


图 1 深共熔溶剂的种类

此外，离子液体（ionic liquids，ILs）是一类与 DESs 性质相近的溶剂体系，其定义为熔点低于 100 ℃的盐[16]。与严格遵循化学计量比、由特定阳离子和阴离子组成的纯化合物 ILs 不同，DESs 本质上是由氢键供体和受体形成的混合物，并不要求严格固定的摩尔比，只是在特定比例下表现出低熔点和最佳物性[17]。表 1 比较了 ILs 与 DESs 的关键特征。ILs 的结构与性质主要由离子键主导，几乎不依赖氢键，这与以氢键为核心的 DESs 形成鲜明差异[18]。二者在理化性质上高度相似，包括制备简便、不易挥发、热稳定性好、溶解能力强及结构可设计性[19]。这些相似之处使得 DESs 被一些学者归类为 ILs 的一个亚类，有时甚至认为这 2 个术语可以互换使用。本综述涉及到的部分应用实例（例如香叶酸-胆碱体系）虽然从严格意义来说定义为 ILs，但其不属于经典的离子液体，因为其中含有非离子型化合物并存在氢键网络，本综述也将其纳入了 DESs 的范围内[20]。

2 深共熔溶剂的原理及设计

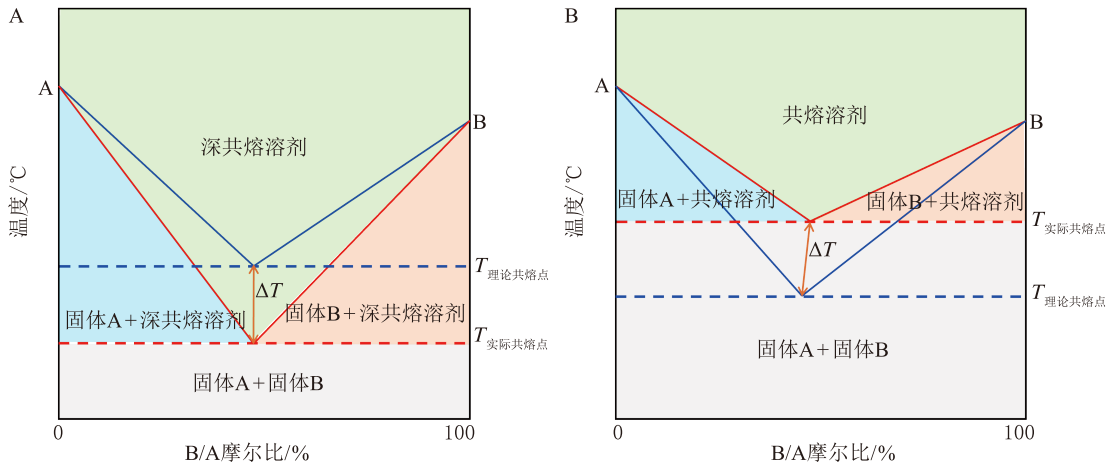
2.1 深共熔溶剂相图

固-液平衡相图是表征二元共熔体系的常用方法，其本质是组成与熔点之间的关系通过相图进行可视化（见图 2），图 2 中主要包含液相线与固相线两条曲线，分别表示 B/A 摩尔比为横坐标时不同相态的边界。液相线界定了混合物完全液化所对应的温度阈值，通常呈现典型的 V 型特征；固相线（通常称为深共熔不变线）则表示混合物维持完全固相状态的温度上限[21]。固-液平衡相图突出显示了 3 个关键熔点：纯组分 A 的熔点、纯组分 B 的熔点以及深共熔组成处的熔点；液-固两线交汇的最低点被定义为“共熔点”，其横坐标为两组分恰好完全相互作用、无过剩组分的摩尔比例，纵坐标则代表该二元体系所能达到的最低熔点[22]。因此，在共熔点处，

体系可在远低于任一纯组分熔点的温度下形成均一液相。若组成偏离该深共熔比例，混合物只能在固-液两线之间部分熔融，从而出现液-固两相共存的区域。

表 1 深共熔溶剂和离子液体的主要性质比较

性质	深共熔溶剂	离子液体
组成	氢键供体和氢键受体	阳离子和阴离子
是否摩尔比固定	否	是
核心差异	混合物	纯化合物
挥发性	低	低
制备方法	加热搅拌法、研磨法、冷冻干燥法（不需要有机溶剂辅助）	酸碱中和反应、季铵化反应、离子交换反应（通常需要有机溶剂辅助）
杂质	产率为100%，原子经济性为100%	一般会产生副产物及废物
溶解能力	强	强
黏度	高	高
易燃性	不燃	不燃
可调节性	可以无限组合	可以无限组合
可回收性和可重复性	良好	良好



蓝色表示理论固相线（虚线）和液相线（实线）；红色表示实际固相线（虚线）和液相线（实线）；ΔT表示理论共熔点与实际共熔点之间的温度差

图 2 深共熔溶剂（A）和共熔溶剂（B）的固-液平衡相图

理想的固-液平衡相图是可通过 Schroeder-van Laar 方程（方程 1）计算获得，据此可预测理想混合物的共熔点（$T_{理想共熔点}$），其前提条件是获知各组分的熔点与熔化焓[23]。相比之下，实际混合物的固相线和液相线温度通过实验测定，并据此绘制摩尔比-熔点关系图，以确定实际共熔点（$T_{实际共熔点}$）。依据理想共熔点和实际共熔点数据，在特定摩尔比下，DESs 由于在液态中形成额外的氢键作用，导致其实际深共熔点低于理想深共熔点（$\Delta T > 0$）；相反，若实际深共熔点与理想深共熔点一致，或高于理想深共熔点，但仍低于各纯组分的熔点，则仅归为“共熔溶剂”（$\Delta T \leqslant 0$）。

$$\ln\left(x_a\gamma_a\right) = \frac{\Delta_{fusH}}{RT_{fus}}\left[1 - \frac{T_{fus}}{T}\right] \quad \text{（方程1）}$$

方程 1 中 x_a 为组分 A 的摩尔分数，γ_a 为组分 A 的活度系数，Δ_{fusH} 为组分 A 的熔化焓，T_{fus} 为组分 A 的熔点，R 为通用气体常数，T 为系统温度。

2.2 深共熔溶剂的性质

2.2.1 熔点　大多数 DESs 熔点低于 100 ℃，且在室温下仍可保持液态。实际应用中，熔点低于 50 ℃的 DESs 尤受关注。DESs 的熔点在很大程度上取决于其组成种类及摩尔比。例如，由苹果酸与甘油构成的 DES，其熔点随着两者摩尔比的调整而相应变化。当两者摩尔比为 1∶2 时，其熔点约为−15 ℃；而两者摩尔比调整为 1∶1 时，熔点进一步下降至约−30 ℃[24]。

2.2.2 黏度　黏度既是量化 DESs 流动阻力的关键物理参数，也直接决定其工艺适用窗口[25]。由于

DESs 的组成分子间存在强烈的分子间相互作用，体系黏度常远高于相应的纯溶剂。这些相互作用使得分子排列更加紧密，增大了流动阻力，从而使黏度大幅升高。大多数 DESs 在室温下呈现相对较高的黏度，从而增加了其工业化应用的技术难度。DESs 的黏度受多重因素协同调控，包括组分的化学特性、摩尔比、温度、含水量及分子结构，通常通过调控含水量或温度可有效调节 DESs 的黏度[26]。引入水分子可有效削弱 DESs 组分间的氢键强度，从而使其黏度显著降低。对于温度调控，主要通过升高温度，分子动能逐渐增加，使得氢键网络稳定性下降，黏度随之显著降低。以柠檬酸-蔗糖 DES 为例，当含水量由 20% 增至 40% 时，其黏度从 600 mPa·s 降至 180 mPa·s [27]。

2.2.3 pH 值　pH 值是 DESs 在实际应用中需要考虑的重要参数。合理调控其酸碱性能够优化 DESs 的性能表现，从而实现预期的反应效果。HBAs 与 HBDs 的固有化学性质对相应 DESs 的酸碱强度具有显著影响。Skulcova 等[28]对 17 种 DESs 的系统研究表明，其 pH 值随温度升高呈线性下降趋势。Turan 等[29]研究表明，当氯化胆碱-甲酸制备的 DES 浓度逐步增加时，果胶提取率相应提升，同时提取液的 pH 值也呈下降趋势。因此，针对目标应用场景精准遴选 pH 匹配的 DESs，对实现工艺优化至关重要。

2.2.4 极性　极性同样是 DESs 实际应用时必须权衡的核心指标之一，其定量评价可采用极性标尺 E_T (30)=28 591.5/λ_{max} 予以量化评估，该参数表征探针染料在特定溶剂中的电子跃迁能量[30]。DESs 的极性特征主要取决于 HBDs 与 HBAs 的协同作用。研究表明，有机酸基 DESs 呈现较强极性特征，氨基酸基 DESs 极性适中，而糖类-多元醇体系 DESs 的极性相对最弱[31]。通常情况下，强极性 DESs 表现出亲水特性，而弱极性 DESs 则倾向于亲脂特性。

2.3 深共熔溶剂内部的化学相互作用

DESs 通常包含至少 1 个 HBA 和 1 个 HBD。HBA 和 HBD 通常源于氨基酸、有机酸、醇类、季铵盐、胺类、两性离子以及金属卤化物等[32]。这种氢键相互作用的强度受到多种因素影响，主要包括各纯组分的分子结构特征及其官能团性质。其中，DESs 组分的分子结构直接决定了相互作用的强度，从而影响其整体的物理化学性质。在分子结构特征中，分子柔性与刚性构成了主要的结构描述参数[33]。对于简单线性分子而言，分子链长越长，柔性越高。另一方面，某些官能团的引入，脂肪族和芳香族环状化合物的存在，均会显著影响分子的柔性特征。

此外，特定官能团的存在对 HBA 与 HBD 的相互作用具有显著调控作用。例如，Migliorati 等[34]深入研究了尿素-氯化胆碱和尿素-丁基三甲基氯化铵 2 种 DESs 体系的结构性质，系统探讨了羟基对其微观行为的调控机制。该研究结果表明，丁基三甲基氯化铵中羟基的缺失增加了氯离子与尿素分子间的氢键作用力。此外，氯化胆碱中羟基的存在诱导混合物发生结构重排，阻碍了阳离子与羟基间氢键的形成。因此，官能团通过调节氢键网络或改变共熔混合物的结构排列来影响 DESs 的熔点。

为了阐明 DESs 内的化学相互作用，可采用多种分析技术，包括晶体学、质谱法、红外光谱、分子动力学模拟和核磁共振，其中扩散核磁共振技术，如扩散有序光谱受到关注[35]。密度泛函理论等计算方法也被广泛用于深入了解 DESs 的结构特征[36]。例如，有研究人员利用上述技术揭示了基于氯化胆碱 DESs 的内部相互作用，具有电负性的氯离子能够与一个或多个 HBD 形成相互作用。这些相互作用导致负电荷的重新分布，削弱了阳离子胆碱与氯离子间的离子吸引力。氯离子与 HBD 之间的氢键并非影响熔点的唯一相互作用类型，还存在多种其他相互作用，包括阳离子胆碱与 HBD 间的分子间氢键以及不同 HBD 间的相互作用[35]。

3 深共熔溶剂在药剂学中的作用

3.1 增溶剂

活性药物成分（active pharmaceutical ingredients，APIs）的水溶性特性在决定其生物活性方面起关键作用。然而，目前大量已上市或在研的 APIs 在水中具有较差的溶解性，其归类于生物药剂学分类系统的Ⅱ类或Ⅳ类。这种溶解性差是限制其生物利用度和渗透性的关键瓶颈。因此，提高难溶性药物的溶解度与生物利用度已成为当代制药行业的关键研究方向之一。为此，通过理性设计并精准筛选适宜的溶剂体系，有望显著改善药物的溶解行为[37]。然而，传统有机溶剂普遍存在毒性高、易挥发等问题，限制了其在药物制剂开发中的实际应用。以紫杉醇为例，该 API 水溶性极低，广泛应用于多种癌症（如乳腺癌、肺癌、卵巢癌等）的治疗中。然而，紫杉醇注射剂型（TAXOL®）需以聚氧乙烯蓖麻油与乙醇作为主要增溶剂，该类辅料可能诱发严重过敏及其他不良反应[38]。

DESs 被视为提升难溶性 APIs 溶解度的极具前景策略。Lu 等[39]系统评估了多种 DESs 对常见非甾体抗炎药（包括阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、

酮洛芬和萘普生等）的增溶能力。该研究结果表明，布洛芬在氯化胆碱-乙酰丙酸构成的 DES 中的溶解度较在水中提高了 5 470 倍。此外，引入第 3 组分形成三元 DES，可进一步提升溶解性能。例如，酮洛芬在氯化胆碱-乙醇酸-草酸 DES 中溶解度较水中增加了 960 倍。类似地，Dong 等[40]借助真实溶剂似导体屏蔽模型（conductor-like screening model for real solvents，COSMO-RS），从 870 种候选化合物中筛选出潜在的高效 DESs。该实验结果显示，基于 COSMO-RS 筛选出的 16 种 DESs 均可显著提高甲氨蝶呤的溶解度，其中乙二醇-草酸和乙二醇-丙二酸体系的增溶倍数分别达到了 864 倍和 676 倍。

APIs 在 DESs 中的溶解过程受多种分子间作用力的协同调控，包括氢键、范德华力和 π-π 相互作用等[41−42]。这些作用力在 APIs 的溶解过程中具有决定性作用。例如，许多 APIs 含有能够形成氢键的官能团，如羟基、氨基和羰基；而 DESs 包含氢键供体和受体，部分体系也含有阳离子或阴离子成分，从而可通过氢键与 APIs 发生相互作用，打破其固态结构中的分子间作用力。此外，DESs 的独特结构可增强溶质分子的极化能力，强化分散力，提高非极性药物分子的溶解度。当 APIs 中存在芳香环或共轭体系时，其与 DESs 的 π-π 相互作用尤为显著，富含 π 电子结构的 DESs 可通过 π-π 堆积协同增强溶解效果。通过合理设计具有特定组成的 DESs 体系，可有效调控其与 APIs 之间的分子间相互作用，从而显著提升难溶药物的溶解性与生物利用度。Mokhtarpour 等[43]通过动态光散射、偏光显微镜及 Hansen 溶解度参数等手段，系统阐明了胆碱类 DESs 与 APIs 之间的相互作用机制，结果表明非共价相互作用是提升药物溶解度的核心驱动力。

3.2 吸收促进剂

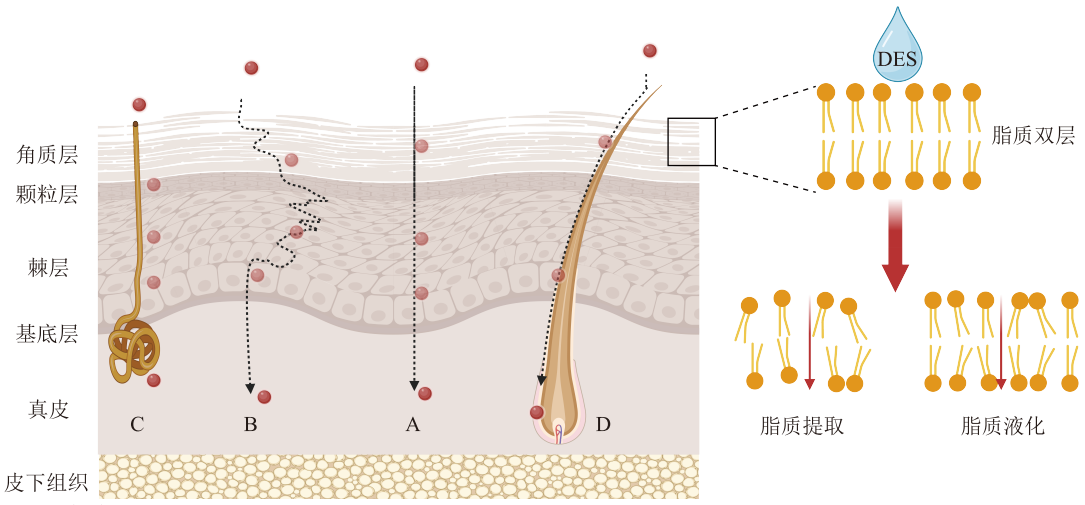
3.2.1 透皮吸收促进剂　透皮给药具有多种优势，如避免肝脏首过消除、减少不良反应及提高患者依从性，因此在临床实践中得到广泛应用[44]。从解剖学角度看，皮肤可分为表皮、真皮和皮下组织 3 个层次。其中，表皮层由角质层、颗粒层、棘层和基底层组成[45]。人类皮肤的角质层厚度约 10 ~ 15 μm，作为一种天然的疏水性保护屏障，其致密结构呈现独特的砖墙状，阻碍药物的渗透[46]。为了突破角质层屏障，已开发出多种技术以改善药物渗透性，包括新型制剂、物理渗透促进法和化学渗透促进剂（chemical permeation enhancers，CPEs）。其中，CPEs 因其操作简便、成本低廉，已成为最常用的策略。

基于 CPEs 的结构和作用机制，DESs 为开发兼具高渗透效率、低刺激性与低毒性的新型透皮促进剂提供了新思路[47−48]。例如，Xie 等[49]制备了不同摩尔比例的胆碱-香叶酸 DES 溶解两性霉素 B，成功将其溶解度提高近千倍，且胆碱-香叶酸体系展现出最佳的吸收促进效果，同时具有优越的抗真菌活性和良好的生物相容性。Li 等[50]合成了 4 种基于胆碱的 DESs，显著提高了环孢素 A 的皮肤渗透性和滞留能力，同时可维持其化学性质和结构的稳定性。其中，胆碱-山梨酸体系在缓解银屑病症状、降低表皮厚度及抑制肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白介素（interleukin，IL）-22 和 IL-17 等炎症因子表达等方面，显示出优于倍他米松乳膏组的显著疗效。此外，Li 等[51]采用不同碳链长度的脂肪酸与氧化苦参碱合成 DESs，并通过差示扫描量热法、傅里叶变换红外光谱、核磁共振以及分子动力学模拟等手段证明，DESs 的形成是由强氢键相互作用主导的。同时，DESs 增强了氧化苦参碱和槲皮素的皮肤渗透性，且其效果受脂肪酸碳链长度的影响，其中由月桂酸组成的 DES 表现出最显著的增强效果。

深入理解 DESs 在促进透皮递送中的作用机制对于提高药物递送效率具有重要意义。药物主要通过皮肤结构完成渗透，具体包括细胞内途径和细胞间途径。细胞内途径指药物穿越角质层细胞，直接到达活性表皮层。然而，该途径主要适用于极性化合物或小分子，这是由于角质层细胞的低渗透性及药物在传输过程中需经历多个亲水/疏水分配过程所致。相比之下，细胞间途径依赖角质层细胞间隙中的脂质基质介导药物转运[52]。疏水性药物多通过细胞间途径渗透至活性表皮。多数情况下，药物分子可通过这 2 种途径协同渗透。此外，皮肤附属结构如汗腺和毛囊也可作为辅助药物递送路径。DESs 可通过多种机制增强药物的透皮能力（见图 3）：1）脂质液化，通过提升脂质基质的流动性以促进渗透；2）脂质提取，形成暂时性微通道，促进药物扩散[6, 53−54]。此外，DESs 通过破坏角蛋白结构削弱皮肤屏障功能，从而提高渗透性[55]。

3.2.2 胃肠道吸收促进剂　凭借良好的依从性与便捷性，口服递送已成为临床上首选的给药途径。然而，人体消化系统存在多重复杂的生理屏障，如胃酸性环境、酶促降解、肠道黏液层和上皮细胞膜，这些因素显著限制了口服药物的吸收[56]。胃内酸性环境及胃肠道中的酶促降解是口服药物面临的主要挑战之一。胃内的酸性环境（pH 1~3）会激活胃蛋白酶，导致药物结构破坏、活性丧失。肠上皮表面黏液层不仅构成物理屏障，其持续分泌与更新阻碍了 APIs 的吸收。更为关键的是，肠上皮屏障乃口服

递送最难逾越的关卡：肠上皮由负责吸收的肠上皮细胞、分泌溶菌酶的潘氏细胞、分泌黏液的杯状细胞、转运外源颗粒和微生物的 M 细胞以及分泌激素的肠内分泌细胞等功能细胞共同构成[57]。最新的研究表明，具有良好生物相容性和促吸收特性的 DESs 能够有效克服这些障碍。



本图由Biorender创建（https://app.biorender.com/）
A：细胞内/经细胞通路；B：细胞间/旁细胞通路；C：经附属结构通路（汗腺）；D：经附属结构通路（毛囊）

图 3 深共熔溶剂经皮递送活性药物成分的机制图

维 A 酸可用于治疗急性早幼粒细胞白血病和急性髓系白血病，但其水溶性差，口服生物利用度较低。Xuan 等[58]合成维 A 酸-胆碱 DES，其表观溶解度较水溶液明显提高；为提高其在胃肠道中的稳定性，研究人员进一步合成了维 A 酸-胆碱与香叶酸-胆碱的混合型 DES。该混合体系的累积释放率达 97%，维 A 酸的血药浓度峰值提高了 3.6 倍，口服生物利用度较维 A 酸混悬液显著提高。

此外，*N*-(8-[2-羟基苯甲酰基]-氨基)辛酸钠（SNAC）因成功应用于胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）类似物司美格鲁肽的口服制剂（RYBELSUS®）而备受关注。SNAC 的作用机制在于液化胃上皮细胞膜，营造有利于药物吸收的微环境，并局部升高 pH 以抑制蛋白酶活性，从而增强司美格鲁肽的胃部吸收[56]。尽管如此，司美格鲁肽的口服生物利用度仍偏低，仅为 0.4%～1%[59]。为改善口服制剂的起效时间，片剂需快速崩解，以同时提高 APIs 和 CPEs 的溶出速率。然而，CPEs 通常剂量较大且疏水性强，若不引入多种辅料，难以实现理想释放。相比之下，液体制剂可绕过崩解-溶出过程，实现更快起效。基于此，Rebollo 等[60]利用 SNAC 的阴离子部分（NAC）与胆碱构建 DES，并通过胃部吸收途径实现 GLP-1 类似物的口服递送。体外研究表明，该液体制剂在相同体积下可容纳更高量的 CPEs，且 APIs 和 CPEs 释放速率更快。体内研究进一步显示，胆碱-NAC 制剂在大鼠和麻醉犬中具有优于片剂的肽类吸收速度。

基于 DESs 的肠道吸收促进剂通过调节胃肠道黏液的性质，能够显著加速 APIs 跨黏膜转运。Peng 等[61]研究证实，基于胆碱的 DESs 显著提高了阳离子性葡聚糖在黏蛋白溶液中的扩散速率。与磷酸盐缓冲液对照组相比，胆碱与马来酸体系使阳离子性葡聚糖在黏蛋白溶液中的扩散速率提高了 4 倍以上。该类 DESs 还能够降低黏液的黏度，同时对原生黏液凝胶结构的影响较小。在与 Caco-2 和 HT29-MTX-E12 细胞共同培养的分泌黏液模型中，体外研究进一步表明，DESs 可显著促进阳离子型分子在黏液环境中的渗透转运。Kakati 等[62]系统阐释了 DESs 与黏蛋白之间的分子作用机制（如静电作用、范德华力、立体效应和氢键作用），并揭示了其在增强蛋白质（如白蛋白和抗体）穿越黏液屏障方面的潜在应用价值。DESs 通过电荷屏蔽效应解聚黏蛋白网络，降低其对药物蛋白的结合亲和力，进而显著提高蛋白质的扩散性。微流变学、原子力显微镜、量子化学和芯片模拟实验一致表明，DESs 能够调控黏液的微结构，进而促进药物在黏液环境中的运输。此外，DESs 也可以通过增强细胞膜的流动性、破坏细胞膜完整性或打开细胞间的紧密连接来增强肠道上皮的药物转运[63]。

3.2.3 鼻腔吸收促进剂 鼻腔给药以非侵入、操作简捷、起效迅速及组织损伤小等优势，成为药物递送领域最具潜力的途径之一[64]。从解剖结构上看，

鼻腔可划分为 3 个功能区域：鼻前庭、呼吸区和嗅觉区。其中，嗅觉区借助嗅神经及嗅球与大脑建立直接通道，绕过血脑屏障，实现药物高效靶向递送至中枢神经系统，尤其适合神经系统相关疾病治疗[65]。此外，鼻腔通过鼻中隔分隔为左右腔室，其黏膜层血管丰富，有助于药物迅速吸收入血并避免肝脏首过效应，从而显著提高生物利用度[66]。因此，该途径特别适用于胃肠道不稳定且首过效应显著的药物分子。鼻腔给药还能提高患者依从性和用药便捷性，有效规避了针刺相关风险、血源性感染及注射器处理等问题，因而在临床研究与应用中引发广泛关注。

然而，传统鼻腔制剂在实际应用中仍存在诸多挑战。首先，受限于鼻腔黏液纤毛清除机制，药物难以在鼻腔内长时间停留，从而影响其有效吸收[67]。此外，鼻腔容积有限（平均约 200 μL），限制了单次给药剂量[68]。其次，大分子药物难以穿透鼻黏膜屏障，需借助渗透促进剂以增强通透性[69]。为克服上述瓶颈，近年来 DESs 因其优越的黏附性与透膜能力，被广泛认为是一种极具应用潜力的创新递药策略[70]。尤为重要的是，DESs 还具有显著的增溶能力，可在有限体积内溶解并携带更高剂量的药物，有效缓解因鼻腔容积受限而带来的给药剂量限制，从而为高负载、高效递药提供可行路径[13]。

蛋白质和肽类等生物制剂由于其相对分子质量大、结构复杂、对胃肠道环境（如酸性 pH 和消化酶）敏感，其口服易降解、吸收差，当前仍以皮下或静脉注射为主[71-72]。然而，侵入式给药途径患者依从性普遍较差。针对该问题，Dong 等[73]合成了胆碱-柠檬酸和胆碱-香叶酸 2 种 DESs，并系统评估其作为鼻腔递送载体的可行性。在胰岛素诱导的 1 型糖尿病大鼠模型中，该 DES/胰高血糖素制剂可迅速且稳定地逆转急性低血糖，且不会引发反跳性高血糖。此外，长期鼻腔使用 DESs，可能对鼻黏膜产生轻微刺激，并诱发可逆性炎症反应，通常在 5～7 d 内可自发恢复。细胞模型、离体鼻黏膜模型及分子动力学模拟进一步阐明了促渗机制：其阴离子的亲水基团可与胰高血糖素发生非共价结合，而其亲脂结构则暴露于分子外部，增强了整体亲脂性，从而提高跨细胞膜转运效率；同时，DESs 可瞬时打开细胞间紧密连接，协同促进胰高血糖素胞间转运。

3.3 稳定剂

许多 APIs 在水性介质中不稳定，易与水发生反应。该问题在酯类药物中尤为突出，以阿司匹林为例，其在水介质中迅速水解为水杨酸与乙酸。鉴于阿司匹林在水介质中不稳定性，迄今尚未被开发为溶液制剂；即使在最适 pH 条件下，其半衰期也不足 2 周。然而，当阿司匹林溶解于由氯化胆碱和丙二醇组成的 DES 中时，其稳定性显著提高[74]。DESs 所提供的非共价相互作用为阿司匹林开发液体口服制剂提供了具有前景的替代策略。与水溶液相比，当 *β*-内酰胺类抗生素亚胺培南与克拉维酸共同溶解于由甜菜碱与尿素构成的 DES 中时，其稳定性也显著提升[75]。*β*-内酰胺类药物在水性介质中稳定性较差，主要由于其四元环结构易发生开环反应，进而导致抗菌活性丧失；由甜菜碱与尿素构成的 DES 能够有效保持亚胺培南与克拉维酸组合的药效活性。

此外，DESs 在稳定核酸、多肽及蛋白质等结构易变的生物大分子方面也展现出显著潜力。该类大分子的高级结构由氢键、疏水作用及范德华力等弱作用力协同维持，对温度、pH、离子强度等环境因素极为敏感，易发生变性或聚集。以治疗性单克隆抗体为例，其常见给药途径为静脉输注或皮下注射，但易诱发全身性炎症反应、输注相关不良反应，且因注射疼痛及针头恐惧影响患者依从性。为此，Angsantikul 等[76]设计并合成了由胆碱和乙醇酸构成的 DES，作为抗体经胃肠道递送的潜在平台。该 DES 不仅可维持 TNF-α 抗体的构象稳定性，还显著增强其在体外模型中的细胞旁路转运能力，并有效降低肠道黏液的黏滞性。

4 活性药物成分的深共熔物

APIs 既可作为氢键受体，也可作为氢键供体，直接参与 DESs 的构建，由此形成的体系称为活性药物成分的深共熔物（API-DES）。相较于传统 DESs，API-DES 不仅保留了低挥发性、优异溶解能力及高度可设计性等共性优势，更以高载药、低辅料、工艺简化的独特价值而备受关注。目前，经美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）和欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）批准上市的 API-DES，仅限于由可卡因衍生的局部麻醉剂[33]。目前，已有 4 种此类制剂实现商业化应用。该类首个制剂 EMLA®乳膏于 1992 年获得 FDA 批准，由利多卡因与普鲁卡因以 1∶1 比例组成，主要用于局部麻醉[77]。EMLA®也可以透皮贴剂形式使用。此后，推出了 2 种利多卡因/替卡因的局部麻醉剂，分别为 SYNERA®贴剂和 PLIAGLIS®乳膏。自 2019 年起，利多卡因/普鲁卡因喷雾剂 FORTACIN®获批用于治疗原发性早泄。深共熔现象使固体活性成分在室温下转变为液体状态，从而简化其制剂工艺，提升生物利用度。例如，将利多卡因和普鲁卡因按等摩尔

比例混合，可使其熔点由各自的 68 ℃与 37 ℃显著降低至 18 ℃。

脂肪酸被广泛认为与 APIs 共同形成 DESs 的理想共组分。例如，癸酸是一种饱和脂肪酸，具有 10 碳链结构，其与普萘洛尔和利培酮联用，以提升其生物利用度[78−79]。普萘洛尔为经典 β-受体阻滞剂，临床用于治疗高血压；利培酮属一线抗精神病药，用于治疗精神分裂症及双相障碍。二者口服生物利用度均受首过效应限制而偏低。为规避首过效应，经皮给药因其无创性和便捷性展现了良好的应用前景。通过与活性成分形成 API-DES，癸酸显著促进药物的皮肤给药并增强其经皮渗透性。

此外，有机酸也可与极性较强的 APIs 形成 API-DES，拓展其在药物递送系统中的应用潜力。以硝基咪唑类抗生素甲硝唑为例，其作为治疗细菌性阴道病的一线药物，临床上常以口服片剂形式连续用药 7 d。然而，传统的口服治疗方案存在依从性差、不良反应频发及系统性抗生素暴露增加等问题，长期使用还可能加剧细菌耐药性的发生与传播。为改善给药方式，Li 等[80]以甲硝唑与马来酸按 1∶1 比例构建 API-DES，并将其负载于聚己内酯基质中制备成固体阴道缓释制剂。该缓释制剂在 7 d 内实现持续释放，为替代传统口服治疗提供了新思路。

5 基于深共熔溶剂的新型载体设计及功能化

5.1 胶束与反胶束

传统非离子型表面活性剂虽常用于胶束（micelles）制剂的构建，但因生物相容性差、降解困难而限制其临床转化。作为一类新型替代材料，两亲性 DESs 兼具优异的热稳定性、生物相容性及生物可降解性，展现出良好的药用开发前景。Ali 等[81]将油酸-胆碱 DES 与司盘 20 协同构建深共熔胶束载体，二者均具生物相容性；紫杉醇可通过多重氢键和 π-π 相互作用，稳定地包埋于该 DES 胶束结构中。该 DES 胶束体系对紫杉醇的递送效率显著优于传统制剂，分别较基于 Tween 80 和乙醇的制剂高出约 4 倍和 6 倍。此外，Shimul 等[82]同样采用油酸-胆碱胶束体系，成功装载槲皮素、木犀草素与橙皮苷等黄酮类化合物，该 DES 胶束体系能显著改善其水溶性，并增强其抗氧化与抗菌活性，从而展现出替代化学防腐剂的潜力。

除了常规胶束体系外，反胶束（reversed micelles，RMs）也逐渐成为该领域的研究热点之一。反胶束通常在非极性溶剂中自组装形成典型核-壳纳米结构，内部“核”为被表面活性剂极性头基包覆的水相区域，外层“壳”则由疏水链段构成。以 DESs 替代传统两性分子，可实现对生物活性分子和大量难溶性药物的有效负载。与基于超分子结构的空腔或多孔型包载机制不同，DES-RM 主要依赖载体与药物之间的分子间相容性。Li 等[83]利用苦参碱与月桂酸构建两亲性 DES，凭借非共价作用力在油相中实现自组装形成 DES-RM。结合红外光谱、电导率测定与分子动力学模拟研究显示，该 DES-RM 自组装过程表现为苦参碱聚集形成亲水核，而月桂酸构建外部疏水壳层。该体系无需额外添加表面活性剂/助表面活性剂即可保持稳定性，避免了化学渗透促进剂常见的皮肤刺激与毒副作用；其壳层成分（月桂酸）与皮肤脂质具有良好的相容性，有助于提高与皮肤的融合性及屏障渗透效率，从而显著增强药物的经皮递送性能。此外，纳米尺度结构赋予 RMs 更高的组织渗透性与滞留能力，从而提高药物局部生物利用度。

5.2 纳米乳

纳米乳（nanoemulsions，NEs）是一类透明、各向同性且热力学稳定的微观非均相分散体系，通常由互不相溶的极性/非极性液体借助表面活性剂及助表面活性剂的协同稳定作用形成。传统 NEs 所采用的溶剂对多种化学物质溶解能力有限，且常伴随毒性高、刺激性强及生物相容性差等问题。为克服上述限制，近年来有研究提出以 DESs 替代传统溶剂，构建生物相容性的深共熔纳米乳（DES-NE）体系。

Safaat 等[84]开发的深共熔溶剂/油型纳米乳（DES/O）制剂，采用胆碱-油酸 DES 为表面活性剂，司盘 20 为助表面活性剂，胆碱-丙酸 DES 作为非水极性内相，并以肉豆蔻酸异丙酯为油相；将不同烷基链长度的脂质用于修饰几丁质酶，使其溶解于胆碱-丙酸 DES 中，可有效抑制几丁质酶在 DES/O 纳米乳体系中的聚集。该 DES/O 体系展现出优异的皮肤渗透性，并在体外抗真菌谱中表现出显著的局部抑菌活性。该 NEs 也可作为胰岛素的透皮递送载体，显著提升其经皮渗透能力，其通过脂质液化机制破坏角质层脂质的有序排列结构，从而促进胰岛素的细胞间运输[85]。在糖尿病小鼠的体内透皮递药实验中，相比传统表面活性剂配方，低剂量（50 IU·kg^{-1}）胰岛素纳米乳液可显著降低血糖水平，且具有更高的系统性生物利用度，其血药浓度可维持较长时间（半衰期超过 24 h），而皮下注射的半衰期仅为 1.32 h。

5.3 凝胶

凝胶（gels）是一种具有三维高分子网络结构的半固体，因其生物相容性佳、释药可控且制备工艺灵活，已成为递送系统的重要载体。深共熔凝胶

（DES-Gel）通常由 DESs 与凝胶基质组成，兼具高塑性、可调控力学性能、非挥发性、热稳定性、溶解能力强及生物相容性好等优势，可突破传统生物材料的局限[86−87]。凭借 DESs 的高溶解能力与凝胶网络的结构特性，DES-Gel 能够高效负载难溶性小分子和大分子药物。

DES-Gel 依据其组成差异分为 3 类[88−89]：1）以 DESs 作为唯一溶剂，添加聚合物或单体形成凝胶，用于替代传统溶剂（如去离子水）；2）先将单体转化为 DESs，再经聚合反应制得凝胶，DESs 既可作为聚合物组分，也可作为氢键受体；3）DESs 可作为构建超分子 DES-Gel 的溶剂，其内部的可逆非共价相互作用可驱动凝胶的自组装。此外，DES-Gel 也可按交联方式分为以下 3 类：依赖非共价相互作用形成的超分子 DES-Gel、通过化学反应实现共价交联 DES-Gel、兼具物理和化学交联机制的复合型 DES-Gel[90−92]。

药物释放精准可控是 DES-Gel 的核心优势。首先，DES-Gel 的三维网络孔径和连通性可调，直接决定药物扩散动力学。DES 与凝胶基体互穿形成多级孔道，孔径与连通度可精细设计，从而精准控制释药速率。缓释需求可通过缩小孔径、降低连通度以延长扩散路径实现。Li 等[93]将抗氧化纳米铈载于介孔二氧化硅，兼具抗氧化能力及巨噬细胞表型调控功能；进一步负载甲氨蝶呤后，表面引入柠檬酸作为 HBD；柠檬酸与 HBA（L-精氨酸）及增稠剂卡波姆 940 共同加热，制得性能稳定的 DES-Gel。该凝胶借助 DES 促渗作用，将功能化纳米粒递送至真皮深层，实现类风湿性关节炎病灶部位的靶向聚集与持续释药。

此外，DES-Gel 还可被设计为原位凝胶剂。导管栓塞术是一种微创介入技术，广泛用于治疗出血性病变、动静脉畸形、动脉瘤及实体性肿瘤。栓塞剂作为核心材料需精确输送以闭合病变或受损血管，其理化性能直接决定疗效。液态栓塞剂主要包括剪切稀释型与原位凝胶型 2 类[94−95]。剪切稀释型强度过高难通微导管，过低则易被血流冲散导致再通；原位凝胶型则借助溶剂置换、pH 变化、温度或光照等外部刺激，于体内原位凝胶化。Zhou 等[96]以氯化胆碱-甘油 DES 溶解硫辛酸（LA）粉末并加热聚合生成聚硫辛酸（PLA），氯化胆碱可与 PLA 羧基形成强氢键，抑制解聚。该体系遇水后，DES 大部分被置换，少量氯化胆碱仍与 PLA 氢键结合维持网络，最终形成稳定 PLA 水凝胶而非 LA 单体。进一步掺入镓铟锡液态金属（liquid metal，LM）纳米粒，构建 PLA/LM/DES 体系，兼具放射不透性，可于术中实时示踪；其机械强度、血液/细胞相容性及体内安全性均优于市售液态栓塞剂（ONYX®）。

5.4 自组装纳米粒

与传统有机溶剂相比，DESs 不仅能有效溶解亲水性化合物（如核酸），同时对疏水性化合物（如脂质）也表现出良好的溶解能力，在一定程度上突破了“相似相溶”这一经典溶剂理论的适用范围[97]。目前研究认为，DESs 的溶解行为主要受其组分中 HBD 与 HBA 的类型及其相互作用方式影响，具体涉及氢键、范德华力及静电相互作用等多重非共价力的协同作用[24, 98]。然而，DESs 促进溶质溶解的机制仍未被完全阐明，相关理论体系仍处于不断发展和完善阶段。

Zhang 等[99]基于 DESs 的双亲性溶解优势，以香叶酸与胆碱合成 DES，进而溶解亲水性小干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA）与亲脂性 1, 2- 二油酰 -3- 三甲铵丙烷（1, 2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane，DOTAP），构建得到均匀的复合体系。该 DES 兼具溶剂与促渗双重功能，鼻内给药后，该体系被鼻黏液稀释，氢键网络破裂，诱导 DOTAP 与 siRNA 原位自组装形成阳离子型纳米粒。分子动力学模拟及荧光共振能量转移研究表明，该 DES 复合体系可在递送过程中实现原位动态自组装，其机制主要源于阳离子脂质 DOTAP 在静电作用驱动下优先富集于带负电荷的 siRNA 链端，进而形成类脂质体或脂质纳米粒结构。与此同时，该 DES 中的组分在水相环境中表现出差异化行为：部分胆碱分子嵌入 siRNA 的骨架结构中，增强其构象稳定性；部分香叶酸则镶嵌于 DOTAP 聚集域间隙，有助于维持纳米结构的完整性与稳定性。此外，游离态香叶酸在水相中自发组装为胶束状，具备进一步负载 siRNA 的能力，从而为递送系统提供潜在的结构与功能双重补充。

Wei 等[8]针对传统微流控法制备脂质纳米粒面临的高成本与有机溶剂依赖等问题，利用果糖与丙三醇合成的 DES 可同时溶解脂质成分与核酸药物，并通过水浴超声和涡旋等简便物理混合方法，成功制备出即用型脂质纳米粒。对比上述 2 种制备工艺后发现，即用型脂质纳米粒在理化性质及质粒（plasmid DNA，pDNA）、siRNA 与 mRNA 的递送效率方面，与传统脂质纳米粒相当；在细胞摄取和内体逃逸能力方面表现出一定差异，这可能归因于 DES 中果糖和丙三醇参与了即用型脂质纳米粒的形成。

5.5 免疫佐剂功能性载体

佐剂在现代疫苗中发挥关键作用，其核心功能

包括：1）增强疫苗诱导的免疫反应强度和持久性；2）减少抗原用量与接种次数；3）调控免疫应答的类型与强度[100-102]。为开发更高效的传染病及肿瘤疫苗，拓展现有佐剂平台已成为关键环节。如何在诱导强烈局部免疫反应与可控的低全身毒性之间实现最优平衡，是佐剂设计所面临的核心挑战之一。

DESs 因其独特的理化特性与生物功能，是极具潜力的新型疫苗佐剂[103]。DESs 作为佐剂，还可改善药物递送效率、提高生物分子稳定性及增强治疗效果。Goetz 等[104]以胆碱与山梨酸合成 DES，并采用卵清蛋白（OVA）及重组血凝素作为抗原模型，系统评价其在小鼠体内的佐剂活性。该研究显示，相较于 MF59 类似物 AddaVax，胆碱-山梨酸佐剂显著增强了抗原特异性 T 细胞应答，并有效促进了 Th1 型免疫极化；将该佐剂载入季节性 FluBlok 疫苗后，不仅显著提升了抗体水平与抗原特异性 T 细胞应答，还有效改善了该疫苗趋向 Th2 型免疫偏倚。

Ukidve 等[105]以人体内天然丰富的代谢物胆碱与乳酸合成 DES，并以 OVA 为模型抗原。该胆碱-乳酸佐剂可有效分布抗原、维持其完整性，在注射部位诱导显著抗原呈递细胞浸润，从而激发强烈免疫应答。此外，该佐剂可吸附于氢氧化铝表面而不影响其制剂稳定性，也可与 CpG 联用并保持自身结构完整。这一发现凸显了 DESs 佐剂平台的多样性，可与现有佐剂联合应用，以诱导更广谱的免疫应答。

6 结语与展望

DESs 具备稳定性高、制备简便、生物可降解性、极性范围广、成本低廉及毒性较低等优势。DESs 不仅可替代对环境或人体健康有害的传统溶剂，还凭借其多功能特性广泛用于改善药物理化性质与开发新型剂型。DESs 可显著提高药物的溶解性、渗透性及稳定性，因此能通过透皮、口服、鼻内等多种给药途径，有效递送 APIs。此外，部分 APIs 可与其他辅料按特定摩尔比形成 API-DES，从而简化制剂工艺并显著提高其生物利用度。在新型药物载体的设计与功能化研究中，DESs 已广泛应用于胶束、反胶束、纳米乳、凝胶、自组装纳米粒及具有免疫佐剂功能的载体系统。

尽管 DESs 在药物递送领域展现出显著优势，但其临床转化进程中仍存在诸多亟待解决的关键问题。首先，目前尚无单一 DES 体系能普遍适用于不同类型 APIs 的增溶需求，其筛选与设计须基于特定 APIs 的理化特征及临床治疗要求进行优化。然而，由于缺乏系统性的构效关系理论框架，DESs 与 APIs 间的分子相互作用机制尚难以准确预测。其次，DESs 的安全性评价体系尚不完善，尽管其组分多为公认安全物质，但其在不同给药途径下的体内毒理学特征及长期安全性仍需深入系统评估。最后，相关标准化体系建设滞后，随着 DESs 应用范围的扩展，亟需建立完善的质量控制标准和监管法规体系，以保障其制备工艺的标准化和临床应用的安全性。综上所述，尽管上述问题的存在制约了 DESs 的临床转化进程，但随着相关研究的深入推进和技术体系的不断完善，DESs 在药物递送领域的应用前景仍值得期待。

[参考文献]

[1] Hansen B B, Spittle S, Chen B, *et al*. Deep eutectic solvents: a review of fundamentals and applications[J]. *Chem Rev*, 2021, 121(3): 1232-1285.

[2] Ferreira S S, Lamarca R S, Silva L S, *et al*. Green approaches for preparation of natural deep eutectic solvents for determination of As, Cd, and Pb in plant samples by ICP-MS[J]. *ACS Omega*, 2025, 10(24): 26118-26128.

[3] Popovic B M, Micic N, Potkonjak A, *et al*. Novel extraction of polyphenols from sour cherry pomace using natural deep eutectic solvents-ultrafast microwave-assisted NADES preparation and extraction[J]. *Food Chem*, 2022, 366: 130562.

[4] Zhu H, Zhong Y, Yan L, *et al*. Deep eutectic solvents as sustainable media for multicomponent sulfonylation: an efficient strategy to synthesize (hetero)aryl sulfones[J]. *Green Chem*, 2024, 26(3): 1387-1392.

[5] Mondal S, Syed U T, Pinto E, *et al*. Sustainable production of nanoemulsions by membrane-assisted nanoemulsification using novel aroma-based hydrophobic deep eutectic solvents for enhanced antifungal activities[J]. *J Clean Prod*, 2024, 444: 141167.

[6] Li L, Wu X, Wu J, *et al*. Transdermal delivery of Fn14 siRNA using a novel composite ionic liquid for treatment of psoriasis-like skin lesions[J]. *J Control Release*, 2024, 365: 818-832.

[7] Zhao Z, Tanner E E L, Kim J, *et al*. Ionic liquid-enabled topical delivery of immunomodulators[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(6): 2783-2790.

[8] Wei Y, Kong W, Dong Z, *et al*. Developing a ready-to-use lipid nanoparticle technology for nucleic acid delivery based on deep eutectic solvents[J]. *Nano Lett*, 2025, 25(1): 166-176.

[9] Długosz O, Banach M. Green methods for obtaining deep eutectic solvents (DES)[J]. *J Clean Prod*, 2024, 434: 139914.

[10] Yeow A T H, Hayyan A, Hayyan M, *et al*. A comprehensive review on the physicochemical properties of deep eutectic solvents[J]. *Results Chem*, 2024, 7: 101378.

[11] Karas L J, Wu C H, Das R, *et al*. Hydrogen bond design principles[J]. *WIREs Comput Mol Sci*, 2020, 10(6): e1477.

[12] Jahanbakhsh Bonab P, Rastkar Ebrahimzadeh A, Jahanbin Sardroodi J. Insights into the interactions and dynamics of a

DES formed by phenyl propionic acid and choline chloride[J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 6384.

[13] Sharma A, Park Y R, Garg A, *et al*. Deep eutectic solvents enhancing drug solubility and its delivery[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(17): 14807−14819.

[14] Gao Y, Fan M, Cheng X, *et al*. Deep eutectic solvent: synthesis, classification, properties and application in macromolecular substances[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 278: 134593.

[15] Choi Y H, van Spronsen J, Dai Y, *et al*. Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology?[J]. *Plant Physiol*, 2011, 156(4): 1701−1705.

[16] Lin R, Qian J, Zhang J, *et al*. Ionic liquids as transdermal drug carriers: a review of recent advancements[J]. *J Mol Liq*, 2025, 429: 127595.

[17] Abranches D O, Coutinho J A P. Everything you wanted to know about deep eutectic solvents but were afraid to be told[J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2023, 14: 141−163.

[18] Dhiman D, Alhammadi M, Kim H, *et al*. Designer solvents for pharmaceutics: role of ionic liquids/deep eutectic solvents in pharmaceutical formulations[J]. *Adv Ther*, 2024, 7(8): 2400090.

[19] Tanner E E L, Curreri A M, Balkaran J P R, *et al*. Design principles of ionic liquids for transdermal drug delivery[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(27): e1901103.

[20] Banerjee A, Ibsen K, Brown T, *et al*. Reply to Rogers and gurau: definitions of ionic liquids and deep eutectic solvents [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(47): E11000−E11001.

[21] Nazar M, Hussain S M S, Kamal M S. Deep eutectic solvents: comprehensive review and future directions on synthesis and oilfield applications[J]. *Energy Fuels*, 2024, 38(12): 10653−10672.

[22] Alhadid A, Mokrushina L, Minceva M. Modeling of solid-liquid equilibria in deep eutectic solvents: a parameter study [J]. *Molecules*, 2019, 24(12): 2334.

[23] Abdelquader M M, Li S, Andrews G P, *et al*. Therapeutic deep eutectic solvents: a comprehensive review of their thermodynamics, microstructure and drug delivery applications[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 186: 85−104.

[24] Li H, Yang K, Yang Y, *et al*. Natural deep eutectic solvents (NADES) in drug delivery systems: characteristics, applications, and future perspectives[J]. *Int J Pharm*, 2025, 675: 125509.

[25] El Achkar T, Greige-Gerges H, Fourmentin S. Basics and properties of deep eutectic solvents: a review[J]. *Environ Chem Lett*, 2021, 19(4): 3397−3408.

[26] Roosta A, Haghbakhsh R, Duarte A R C, *et al*. Deep eutectic solvent viscosity prediction by hybrid machine learning and group contribution[J]. *J Mol Liq*, 2023, 388: 122747.

[27] Rachmaniah O, Wilson E G, Choi Y H, *et al*. Pressurized natural deep eutectic solvent extraction of galanthamine and related alkaloids from *Narcissus pseudonarcissus*[J]. *Planta Med*, 2022, 88(9/10): 814−825.

[28] Skulcova A, Russ A, Jablonsky M, *et al*. The pH behavior of seventeen deep eutectic solvents[J]. *BioResources*, 2018, 13 (3): 5042−5051.

[29] Turan O, Isci A, Yılmaz M S, *et al*. Microwave-assisted extraction of pectin from orange peel using deep eutectic solvents[J]. *Sustain Chem Pharm*, 2024, 37: 101352.

[30] Omar K A, Sadeghi R. Physicochemical properties of deep eutectic solvents: a review[J]. *J Mol Liq*, 2022, 360: 119524.

[31] Gullón P, Gullón B, Romaní A, *et al*. Smart advanced solvents for bioactive compounds recovery from agri-food by-products: a review[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2020, 101: 182−197.

[32] Omar K A, Sadeghi R. Database of deep eutectic solvents and their physical properties: a review[J]. *J Mol Liq*, 2023, 384: 121899.

[33] Oyoun F, Toncheva A, Henríquez L C, *et al*. Deep eutectic solvents: an eco-friendly design for drug engineering[J]. *ChemSusChem*, 2023, 16(20): e202300669.

[34] Migliorati V, Sessa F, D'Angelo P. Deep eutectic solvents: a structural point of view on the role of the cation[J]. *Chem Phys Lett*, 2019, 737: 100001.

[35] Amoroso R, Hollmann F, Maccallini C. Choline chloride-based DES as solvents/catalysts/chemical donors in pharmaceutical synthesis[J]. *Molecules*, 2021, 26(20): 6286.

[36] Naseem Z, Shehzad R A, Ihsan A, *et al*. Theoretical investigation of supramolecular hydrogen-bonded choline chloride-based deep eutectic solvents using density functional theory[J]. *Chem Phys Lett*, 2021, 769: 138427.

[37] Hu Y, Liang P, Wang Z, *et al*. Exploring the mechanism of solubilization and release of isoliquiritigenin in deep eutectic solvents[J]. *Int J Pharm*, 2023, 644: 123298.

[38] Pedro S N, Freire C S R, Silvestre A J D, *et al*. The role of ionic liquids in the pharmaceutical field: an overview of relevant applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8298.

[39] Lu C, Cao J, Wang N, *et al*. Significantly improving the solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs in deep eutectic solvents for potential non-aqueous liquid administration[J]. *Med Chem Commun*, 2016, 7(5): 955−959.

[40] Dong Y, Jiao Y, Liu F, *et al*. Enhancement of solubilization and transdermal delivery of methotrexate in microemulsions with natural deep eutectic solvents screened by COMSO-RS[J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2025, 717: 136798.

[41] Curreri A M, Mitragotri S, Tanner E E L. Recent advances in ionic liquids in biomedicine[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(17): e2004819.

[42] Zhang W X, Gao Y R, Xue R, *et al*. Liquid formulations based on ionic liquids in biomedicine[J]. *Mater Today Phys*, 2023, 30: 100925.

[43] Mokhtarpour M, Shekaari H, Zafarani-Moattar M T, *et al*. Solubility and solvation behavior of some drugs in choline based deep eutectic solvents at different temperatures[J]. *J Mol Liq*, 2020, 297: 111799.

[44] Wang C, Wang Y, Lan X, *et al*. Multidimensional delivery strategies for liposomal transdermal drug delivery systems[J]. *ACS Mater Lett*, 2025, 7(5): 1795−1806.

[45] Albayati N, Talluri S R, Dholaria N, *et al*. AI-driven innovation

in skin kinetics for transdermal drug delivery: overcoming barriers and enhancing precision[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17 (2): 188.

[46] Kawai M, Ibaraki H, Takashima Y, *et al*. Development of a liquid crystal formulation that can penetrate the stratum corneum for intradermal delivery of small interfering RNA[J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(3): 1038−1047.

[47] Yang D, Liu C, Ding D, *et al*. The molecular design of drug-ionic liquids for transdermal drug delivery: mechanistic study of counterions structure on complex formation and skin permeation[J]. *Int J Pharm*, 2021, 602: 120560.

[48] Sharma H, Kumar Sahu G, Kaur C D. Development of ionic liquid microemulsion for transdermal delivery of a chemotherapeutic agent[J]. *SN Appl Sci*, 2021, 3(2): 215.

[49] Xie B, Jiang Q, Zhu F, *et al*. Transdermal delivery of amphotericin B using deep eutectic solvents for antifungal therapy[J]. *Chin Chem Lett*, 2025, 36(5): 110508.

[50] Li Y, Yu Q, Lu Y, *et al*. Choline-based ionic liquids enhance the dermal delivery of cyclosporine a for potential treatment of psoriasis[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(5): 1693−1706.

[51] Li B, Xiao T, Guo S, *et al*. Oxymatrine-fatty acid deep eutectic solvents as novel penetration enhancers for transdermal drug delivery: formation mechanism and enhancing effect[J]. *Int J Pharm*, 2023, 637: 122880.

[52] Antunes E, Cavaco-Paulo A. Stratum corneum lipid matrix with unusual packing: a molecular dynamics study[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 190: 110928.

[53] Qi Q M, Duffy M, Curreri A M, *et al*. Comparison of ionic liquids and chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery[J]. *Adv Funct Materials*, 2020, 30(45): 2004257.

[54] Jain A, Shakya A K, Prajapati S K, *et al*. An insight into pharmaceutical challenges with ionic liquids: where do we stand in transdermal delivery?[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1454247.

[55] Liu T, Zhang D, Pan Z, *et al*. Lysine-based ionic liquid enables peptides to reverse skin photoaging: from leaves to roots[J]. *Adv Funct Materials*, 2023, 33(22): 2300723.

[56] Tao J, Yang J, Zhao M, *et al*. Emerging trends in permeation-enhancing technologies for oral peptide delivery[J]. *Chin Chem Lett*, 2025: 111170.

[57] Zeng H, Ma M, Peng X, *et al*. Oral delivery strategies for biological drugs[J]. *Small Methods*, 2025, 9(7): e2401355.

[58] Xuan J, Wu X, Li L, *et al*. Improving oral absorption of tretinoin by ionic liquids technology[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 95: 105534.

[59] Li Y, Liu F, Che J, *et al*. Sodium glycocholate liposome encapsulated semaglutide increases oral bioavailability by promoting intestinal absorption[J]. *Int J Pharm*, 2024, 665: 124669.

[60] 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.

[61] Peng K, Gao Y, Angsantikul P, *et al*. Modulation of gastrointestinal mucus properties with ionic liquids for drug delivery[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(13): e2002192.

[62] Kakati N, Paul N, Dubey S, *et al*. Microrheology of ionic liquid doped mucus for an efficient delivery of protein-based oral drugs[J]. *Small*, 2025, 21(14): e2500403.

[63] Jiang L, Sun Y, Lu A, *et al*. Ionic liquids: promising approach for oral drug delivery[J]. *Pharm Res*, 2022, 39(10): 2353−2365.

[64] Hou H, Li Y, Xu Z, *et al*. Applications and research progress of traditional Chinese medicine delivered *via* nasal administration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 113933.

[65] Li J, Zhang H, Jiang Y, *et al*. The landscape of extracellular vesicles combined with intranasal delivery towards brain diseases[J]. *Nano Today*, 2024, 55: 102169.

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

[67] Maniyamgama N, Bae K H, Chang Z W, *et al*. Muco-penetrating lipid nanoparticles having a liquid core for enhanced intranasal mRNA delivery[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(11): e2407383.

[68] Kiyono H, Ernst P B. Nasal vaccines for respiratory infections [J]. *Nature*, 2025, 641(8062): 321−330.

[69] Wu H, Li C, Yuan H, *et al*. Brain delivery strategies for biomacromolecular drugs: intranasal administration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 6463−6487.

[70] Bai D, Wang Z, Xiao Y, *et al*. Transdermal delivery of elastin peptide assisted by betaine-based deep eutectic solvent to ameliorate skin photoaging[J]. *Biomater Adv*, 2024, 163: 213965.

[71] Chen G. Advances in the oral delivery of protein and peptide drugs[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(5): 616.

[72] Baral K C, Choi K Y. Barriers and strategies for oral peptide and protein therapeutics delivery: update on clinical advances [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(4): 397.

[73] Dong Z, Zhang L, Li G, *et al*. Mechanism and performance of choline-based ionic liquids in enhancing nasal delivery of glucagon[J]. *J Control Release*, 2024, 375: 812−828.

[74] Liu Y, Wu Y, Liu J, *et al*. Deep eutectic solvents: recent advances in fabrication approaches and pharmaceutical applications[J]. *Int J Pharm*, 2022, 622: 121811.

[75] Shah P A, Chavda V, Hirpara D, *et al*. Exploring the potential of deep eutectic solvents in pharmaceuticals: challenges and opportunities[J]. *J Mol Liq*, 2023, 390: 123171.

[76] Angsantikul P, Peng K, Curreri A M, *et al*. Ionic liquids and deep eutectic solvents for enhanced delivery of antibodies in the gastrointestinal tract[J]. *Adv Funct Materials*, 2021, 31(44): 2002912.

[77] Al-Hassany L, Linstra K M, Meun C, *et al*. Decreased role of neuropeptides in the microvascular function in migraine patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 384: 117172.

[78] Al-Akayleh F, Adwan S, Khanfar M, *et al*. A novel eutectic-based transdermal delivery system for risperidone[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 22(1): 4.

[79] Kalantri S, Vora A. Eutectic solutions for healing: a comprehensive review on therapeutic deep eutectic solvents (TheDES)[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2024, 50(5): 387−400.
[80] Li S, Culkin A, Jones D S, *et al*. Development of polycaprolactone-based metronidazole matrices for intravaginal extended drug delivery using a mechanochemically prepared therapeutic deep eutectic system[J]. *Int J Pharm*, 2021, 593: 120071.
[81] Ali M K, Moshikur R M, Wakabayashi R, *et al*. Biocompatible ionic liquid-mediated micelles for enhanced transdermal delivery of paclitaxel[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13 (17): 19745−19755.
[82] Shimul I M, Moshikur R M, Nabila F H, *et al*. Formulation and characterization of choline oleate-based micelles for co-delivery of luteolin, naringenin, and quercetin[J]. *Food Chem*, 2023, 429: 136911.
[83] Li B, Jiao S, Guo S, *et al*. Deep eutectic solvent self-assembled reverse nanomicelles for transdermal delivery of sparingly soluble drugs[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 272.
[84] Safaat M, Saputra H, Santoso P, *et al*. Topical delivery of artificial lipidated antifungal proteins for the treatment of subcutaneous fungal infections using a biocompatible ionic liquid-based microemulsion[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(2): 3062−3071.
[85] Islam M R, Uddin S, Chowdhury M R, *et al*. Insulin transdermal delivery system for diabetes treatment using a biocompatible ionic liquid-based microemulsion[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(36): 42461−42472.
[86] Low Z X, Wang H. Challenges in membrane-based liquid phase separations[J]. *Green Chem Eng*, 2021, 2(1): 3−13.
[87] Kawai S, Ishikawa A, Ishida S I, *et al*. On-surface synthesis of porphyrin-complex multi-block co-oligomers by defluorinative coupling[J]. *Angew Chem*, 2022, 134(3): e202114697.
[88] Zhang H, Tang N, Yu X, *et al*. Strong and tough physical eutectogels regulated by the spatiotemporal expression of non-covalent interactions[J]. *Adv Funct Materials*, 2022, 32(41): 2206305.
[89] Xiang B, Liu Y, Mei S, *et al*. High-conductivity and elasticity interface consisting of Li-Mg alloy and Li_3N on silicon for robust Li-ion storage[J]. *Energy Storage Mater*, 2024, 69: 103416.
[90] Cheng Y, Qu Z, Jiang Q, *et al*. Functional materials for subcellular targeting strategies in cancer therapy: progress and prospects[J]. *Adv Mater*, 2025, 37(31): e2305095.
[91] Li L, Su H, Zhou L, *et al*. Single-atom Ce targeted regulation SnS/SnS_2 heterojunction for sensitive and stable room-temperature ppb-level gas sensor[J]. *Chem Eng J*, 2023, 472: 144796.
[92] Feng W, He F, Chen X, *et al*. Optimizing the CeO_2-MnO_2 interface *via* H_2O_2 etching for surface lattice oxygen activation in the plasma catalytic degradation of trimethylamine[J]. *Chem Eng J*, 2024, 488: 150804.
[93] Li M, Cui H, Cao Y, *et al*. Deep eutectic solvents: hydrogels for the topical management of rheumatoid arthritis[J]. *J Control Release*, 2023, 354: 664−679.
[94] Liu M, Sun Y, Zhou Y, *et al*. A novel coacervate embolic agent for tumor chemoembolization[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13 (19): e2304488.
[95] Liu M, Wang Y, Chen Y, *et al*. Solvent exchange induced *in situ* formed hydrogel as liquid embolic agents[J]. *Adv Funct Materials*, 2023, 33(45): 2305153.
[96] Zhou Y, Liu M, He C, *et al*. Innovative liquid embolic agents based on deep eutectic solvent: rapid gelation *in situ via* solvent exchange with water for endovascular embolization[J]. *Bioact Mater*, 2025, 48: 550−563.
[97] Huang W, Wu X, Qi J, *et al*. Ionic liquids: green and tailor-made solvents in drug delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(5): 901−908.
[98] Aguilar N, Bol-Arreba A, Atilhan M, *et al*. Theoretical insights into flavonol solubilization by deep eutectic solvents[J]. *ACS Food Sci Technol*, 2023, 3(11): 1931−1947.
[99] Zhang L, Dong Z, Yu S, *et al*. Ionic liquid-based *in situ* dynamically self-assembled cationic lipid nano complexes (CLNs) for enhanced intranasal siRNA delivery[J]. *Chin Chem Lett*, 2024, 35(7): 109101.
[100] Banstola A, Jeong J H, Yook S. Immunoadjuvants for cancer immunotherapy: a review of recent developments[J]. *Acta Biomater*, 2020, 114: 16−30.
[101] Ren D, Xiong S, Ren Y, *et al*. Advances in therapeutic cancer vaccines: harnessing immune adjuvants for enhanced efficacy and future perspectives[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2024, 23: 1833−1843.
[102] 王晋苏, 董婧雯, 黄莹, 等 . 免疫佐剂及自佐剂递送系统研究进展[J]. *药学进展*, 2024, 48(6): 421−436.
[103] Curreri A M, Dunne M, Bibbey M G, *et al*. Localization of intramuscular mRNA delivery using deep eutectic-lipid nanocomposites[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(20): e2400327.
[104] Goetz M J, Park K S, Joshi M, *et al*. An ionic liquid-based adjuvant for modulating cellular and humoral immune responses[J]. *J Control Release*, 2024, 376: 632−645.
[105] Ukidve A, Cu K, Goetz M, *et al*. Ionic-liquid-based safe adjuvants[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(46): e2002990.



[专家介绍] 戚建平：复旦大学药学院副院长，药剂学教授，博士生导师。担任上海市药学会药品监管科学专委会副主任委员、中国颗粒学会青年理事、中国医药生物技术协会纳米生物技术委员会委员等。兼任*Int J Pharm*，*Chin Chem Lett*，*Pharmaceuticals*等多个SCI期刊编委。

主要研究方向为生物技术药物递送系统，针对多肽和蛋白质的口服、鼻腔及长效给药系统，核酸药物新型递送系统及材料的研究与开发，建立“生物大分子药物递送”校企联合实验室。主持国家自然科学基金、上海市自然基金及上海市科委国际合作等多项科研项目。在*Sci Adv*，*J Control Release*，*Acta Pharm Sin B*，*Nano Lett*等杂志发表论文100余篇。

（责任编辑：康银花）