· 药咖论坛 ·

多肽类胰高血糖素样肽-1 受体激动剂口服递送新技术的研究进展

周正乐[1]，李剑[2]，丁杨[1*]，周建平[1**]，韩国臣[1***]

（1. 中国药科大学药学院 多靶标天然药物全国重点实验室，江苏 南京 211198；2. 金陵药业股份有限公司，江苏 南京 210009）

[摘要] 口服多肽类胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）在糖尿病治疗领域展现出重要临床价值，具有规避低血糖发生风险、提高患者用药依从性、适于长期用药等优势，是当前口服多肽领域的研究热点。然而，胃肠道生理屏障的存在及适宜递送载体的缺乏，严重阻碍了多肽类 GLP-1RA 口服制剂的研发进程。近年来，随着纳米医学等交叉学科的发展，针对多肽类 GLP-1RA 的口服递送策略取得显著进展。综述系统梳理多肽类 GLP-1RA 的研究现状，重点探讨基于多肽类 GLP-1RA 的新型口服递送技术，分析其临床转化过程中的难点，旨在为后续相关研究提供方向性参考。

[关键词] 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂；口服递送；生物利用度；胃肠道屏障

[中图分类号] R944.9；R977.15；R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）04-0293-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202508310676

Progress of Research on New Oral Delivery Technologies for Peptide Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists

ZHOU Zhengle[1], LI Jian[2], DING Yang[1], ZHOU Jianping[1], HAN Guochen[1]

(1. School of Pharmacy / State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Jinling Pharmaceutical Company Limited, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Oral administration of peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) has demonstrated significant clinical value in diabetes treatment, with such distinct advantages as reduced risk of hypoglycemia, improved patient adherence, and suitability for chronic administration, and has become a research focus in the field of oral peptides. However, the presence of gastrointestinal physiological barriers and the lack of appropriate delivery carriers have significantly hindered the development of oral formulations for peptide GLP-1RAs. In recent years, with the development of interdisciplinary fields such as nanomedicine, remarkable progress has been made in the development of oral delivery strategies for peptide GLP-1RAs. This review systematically summarizes the research status of peptide GLP-1RAs, focuses on the novel oral delivery technologies based on peptide GLP-1RAs, and analyzes the difficulties in their clinical translation, aiming to provide some directional reference for subsequent research.

[Key words] glucagon-like peptide-1 receptor agonist; oral delivery; bioavailability; gastrointestinal barrier

胰高血糖素样肽-1 受体（glucagon-like peptide-1 receptor，GLP-1R）作为肠促胰岛素效应的关键靶点，激活后会产生葡萄糖浓度依赖性胰岛素分泌、胰高血糖素抑制、胃排空延迟以及中枢食欲抑制等多重生理效应[1]。因此，GLP-1R 激动剂（GLP-1R agonist，GLP-1RA）成为开发新一代降糖药物的热点，其主要分为多肽类与小分子类。与传统降糖治疗药物相比，2 类 GLP-1RA 均通过葡萄糖浓度依赖的机制促进胰岛素分泌，可显著降低低血糖事件发生率，逐渐成为 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）临床治疗的重要用药选择，但二者在作用特性与研发定位上存在明显差异。

GLP-1R 的完全激活需配体同时结合其胞外结合域和跨膜结构域，小分子 GLP-1RA 因分子尺寸较小，难以实现双位点协同结合，导致其激动效率低下，且可能引发潜在脱靶效应[2]，临床应用仍受限制；而多肽类 GLP-1RA 源于 GLP-1R 天然多肽配体，更易实现 GLP-1R 双位点结合，激动效率更高、脱靶风险更低，且基于天然配体的分子结构改造潜力较大，因此现阶段 GLP-1RA 的研发重点集中于多肽类 GLP-1RA 的分子结构改造。受给药稳定性因素限制，当前多肽类 GLP-1RA 中注射剂型占比达 90%，这对于需长期治疗的代谢性慢病患者而言，仍存在明显临床应用局限性。注射给药的固有缺陷，如针头恐惧、操作不便及注射部位不良反应

接受日期： 2025-08-31

基金项目： 国家自然科学基金项目(No. 82372113，No. 82373815)；国家高层次青年人才计划资助项目；江苏省杰出青年基金资助项目(BK 20240096)；浙江省自然科学基金联合基金（LKLY25H180014)；临港实验室资助项目（LGL-2614-09)；中央高校基本科研业务费专项资金资助项目（2632025PY02）

***通信作者：** 丁杨，教授，博士生导师

研究方向： 药物新制剂、新剂型和新技术

E-mail： dydszyzf@163.com

****通信作者：** 周建平，教授，博士生导师

研究方向： 药物新制剂、新剂型和新技术

E-mail： zhoujianping@cpu.edu.cn

*****通信作者：** 韩国臣，助理研究员

研究方向： 药物新制剂、新剂型和新技术

E-mail： guochenhan24@163.com

等，直接影响患者治疗依从性。口服给药途径可有效规避上述缺陷，兼具无创性、便捷性及较高的患者心理接受度等优势，尤其适用于代谢性慢病的长期干预与管理。但由于胃肠道多重生理屏障的存在，多肽药物口服生物利用度多数情况下低于 1%，当前相关研究聚焦于开发创新口服递药技术及其给药系统，以期突破多肽类 GLP-1RA 口服用药的技术瓶颈[3]。

1 多肽类 GLP-1RA 的研究进展

1983 年，科研人员在胰高血糖素的分离纯化过程中首次发现肠促胰岛素。4 年后，胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）被证实具有葡萄糖依赖性促胰岛素分泌特性，但该肽段易被体内广泛分布的二肽基肽酶-4（dipeptidyl peptidase-4，DPP-4）快速降解，导致其生物半衰期极短，限制了其临床应用。直到 1992 年，基于蜥蜴毒素提取的艾塞那肽（exendin-4，Ex-4）被发现具有与 GLP-1 相似的血糖调节活性。Ex-4 与 GLP-1 仅有 37% 的序列同源，但仍能与 GLP-1R 保持良好亲和力；同时，其通过 Gly8 位点取代以及 Leu29-Ser39 片段形成的“Trp 笼”空间结构，表现出显著的 DPP-4 酶解抗性，有效延长了生物半衰期[4]。截至 2025 年 8 月，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）已批准 6 种 GLP-1RA（见表 1）。与此同时，全球临床在研的多肽类 GLP-1RA 品种达 243 种，相关研究在分子结构修饰与剂型改良技术方面持续推进创新。

表 1 美国 FDA 批准上市的 GLP-1RA 及剂型

药物名称	剂型	商品名	给药途径/频次	批准时间	适应证
Ex-4	注射剂（溶液）	Byetta®	sc, bid	2005 年	T2DM
利拉鲁肽	注射剂（溶液）	Victoza®	sc, qd	2010 年	T2DM
	注射剂（溶液）	Saxenda®	sc, qd	2014 年	肥胖症
度拉糖肽	注射剂（溶液）	Trulicity®	sc, qw	2014 年	T2DM
利司那肽	注射剂（溶液）	Adlyxin®	sc, qd	2016 年	T2DM
司美格鲁肽	注射剂（溶液）	Ozempic®	sc, qw	2017 年	T2DM
	片剂	Rybelsus®	po, qd	2019 年	T2DM
	注射剂（溶液）	Wegovy®	sc, qw	2021 年	肥胖症；心血管疾病
替尔泊肽	注射剂（溶液）	Mounjaro®	sc, qw	2022 年	T2DM
	注射剂（溶液）	Zepbound®	sc, qw	2023 年	肥胖症

sc：皮下注射；po：口服给药；bid：每日 2 次；qd：每日 1 次；qw：每周 1 次；T2DM：2 型糖尿病

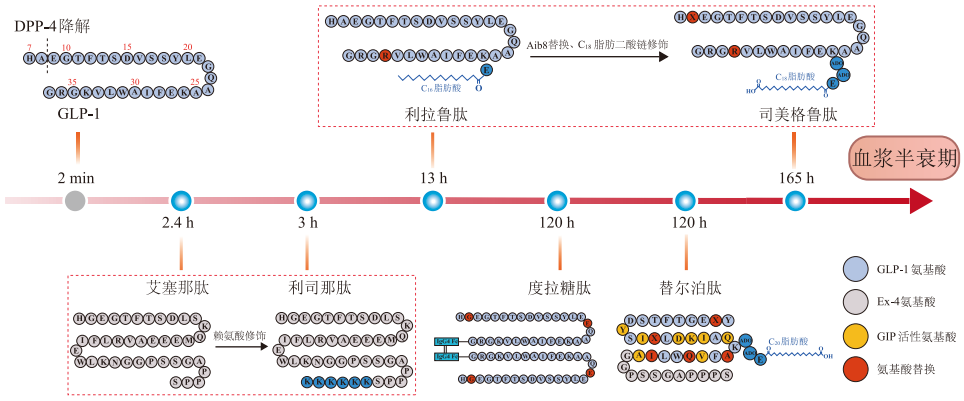
1.1 基于分子结构修饰的 GLP-1RA 研发进展

目前已获批的 GLP-1RA 中，口服剂型仅有 1 种，即用于治疗 T2DM 的口服司美格鲁肽片，其余 GLP-1RA 类药物均为注射剂型。为降低注射给药频次、提升患者用药依从性，围绕 GLP-1RA 的分子结构改造与修饰已成为相关领域的研发重点（见图 1）。根据结构特征，GLP-1RA 类药物可分为 GLP-1 类似物和 Ex-4 衍生物。Ex-4 于 2005 年获批上市，是首个上市的 GLP-1RA 类药物[4]。利司那肽为 Ex-4 的结构衍生物，通过在羧基末端引入 6 个赖氨酸残基提升分子稳定性，同时增强与 GLP-1R 的结合亲和力[5]。

利拉鲁肽以天然 GLP-1 结构为基础，通过赖氨酸侧链的脂肪酸修饰与血浆白蛋白形成稳定复合物，显著减慢血浆清除速率，成为首个获批用于 T2DM 治疗的 GLP-1 类似物[6]。此外，高剂量规格（3 mg）利拉鲁肽亦成为首个获批用于肥胖症治疗的 GLP-1RA 类药物。2016 年一项Ⅲ期临床试验结果显示，利拉鲁肽可显著降低 T2DM 患者的主要不良心血管事件发生率，包括非致命性心肌梗死、非致命性卒中和心血管死亡[7]，提示其具有潜在心血管获益。司美格鲁肽在利拉鲁肽结构基础上进一步优化，通过将天然 GLP-1 第 8 位氨基酸以非天然氨基酸 α-氨基异丁酸取代，并进行 C_{18} 脂肪二酸链修饰，将生物半衰期延长至约 165 h[8]。司美格鲁肽注射液相继获批用于 T2DM、肥胖症及心血管疾病的治疗，进一步拓展了 GLP-1RA 的临床应用范围。多项研究表明，司美格鲁肽治疗可使 T2DM 患者的全因痴呆发生风险降低 53%，在老年和肥胖人群中作用更为突出，该效应可能与 GLP-1RA 的抗炎、抗氧化及调控胰岛素信号通路等多重作用机制相关[9]。目前正在开展的 evoke 和 evoke + 两项Ⅲ期临床试验有望为司美格鲁肽在神经退行性疾病中的治疗效果提供确证性证据[10]。

生物融合技术亦被应用于 GLP-1 分子改造研发中。度拉糖肽通过将 GLP-1 与免疫球蛋白 G4（immunoglobulin G4，IgG4）- 可结晶片段

（fragment crystallizable，Fc）融合，借助Fc受体介导的循环回收机制延长体内半衰期[11]。替尔泊肽在GLP-1序列基础上整合了肠促胰岛素抑胃肽（gastric inhibitory polypeptide，GIP）的活性氨基酸残基，并在C端引入Ex-4结构中的Leu29-Ser39氨基酸序列以增强稳定性，再经侧链C_{20}脂肪二酸修饰，最终将血浆半衰期延长至120 h，在临床中表现出优于单受体激动剂的降糖与减重效果[12]。此外，替尔泊肽在合并肝纤维化的代谢功能障碍相关脂肪性肝炎患者中呈现剂量依赖性治疗效应，15 mg最高剂量组可实现62%的肝炎消退率与51%的肝纤维化改善率[13]。



DPP-4：二肽基肽酶-4；Aib：α-氨基异丁酸；GLP-1：胰高血糖素样肽-1；Ex-4：艾塞那肽；GIP：抑胃肽

图1 基于血浆半衰期延长的GLP-1RA类药物临床开发历程

1.2 基于剂型改良的GLP-1RA研发进展

剂型改良是GLP-1RA突破注射依赖、高频给药、口服生物利用度低等临床局限的关键，也是GLP-1RA临床开发的重要方向，呈现长效化、多靶点协同的发展趋势。Ex-4注射用混悬液采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid)，PLGA]微球技术，注射后在皮下形成药物储库，将每日2次的给药频率延长至每周1次，其延长释放特性可增强血糖控制功效[14]。此外，NPM-115是通过NanoPortal皮下植入物平台开发的长效Ex-4制剂，经微创手术单次植入后，可按约320 nmol·kg^{-1}·d^{-1}的预设速率稳定释放，预计疗效可持续半年[15]。GZR18作为另一款长效脂质化GLP-1RA，Ⅱ期临床试验采用每2周1次给药方案，30周内使肥胖受试者体重减轻幅度达13.5%；该药物于2024年12月进入针对中国人群的Ⅲ期临床评估阶段，预计2026年5月完成[16]。此类长效化制剂通过维持长期稳定的血药浓度，可显著降低传统间歇给药引发的血药浓度波动及相关不良反应。

多靶点激动剂可通过模拟肠促胰岛素协同效应提升治疗效果。例如，GIP受体（GIP receptor，GIPR）/GLP-1R双靶点激动剂替尔泊肽的Ⅲ期临床数据显示，其糖化血红蛋白降幅达2.4%，显著优于GLP-1R单靶点激动剂司美格鲁肽[17]。该协同效应在GIPR/GLP-1R/胰高血糖素受体（glucagon receptor，GCGR）三靶点激动剂瑞他鲁肽的研究中得到进一步验证，受试者经36周治疗后平均体重下降16.9%[18]。GLP-1R/GCGR双靶点激动剂玛仕度肽的一项Ⅲ期临床研究同样显示，每周1次6 mg持续给药48周后，受试者体重较基线减轻14.7%[19]。上述研究为GLP-1RA临床疗效优化提供了新的研究方向。但多靶点激动剂开发仍面临多重受体选择性激活的关键挑战，未来需深入探索受体激活的信号传导调控机制，以实现疗效与安全性的最佳平衡。

司美格鲁肽片剂实现了多肽类GLP-1RA口服给药途径的突破，其关键技术为采用*N*-[8-（2-羟基苯甲酰）氨基]辛酸钠[sodium *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino]caprylate，SNAC]作为吸收增强剂。弱碱性SNAC可通过局部中和酸性环境抑制胃蛋白酶活性，从而保护司美格鲁肽；同时，SNAC与司美格鲁肽形成的结合复合物可增加药物亲脂性和胃上皮细胞膜流动性，协同提升药物胃黏膜吸收效率。此外，SNAC可解离司美格鲁肽寡聚体，维持药物单体的药理活性稳态[20]。随着司美格鲁肽片剂成功上市，多种创新口服多肽类GLP-1RA陆续进入临床研究阶段。例如，amycretin整合GLP-1与胰高血糖素活性序列，作为GLP-1R/GCGR双靶点激动剂，其GCGR激活可进一步促进肝脏能量代谢；相同口服剂量下，amycretin在12周内的减重疗效优于司美格鲁肽，体现了多靶点协同作用在口服制剂中的应用价值[21]。

GLP-1R激活通常涉及环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）生成、β-制动蛋

白（β-arrestin）募集和受体内化 3 个下游信号传导级联反应，其中 β-制动蛋白募集和受体内化构成负反馈调节机制：β-制动蛋白可抑制胰岛素分泌，受体内化则降低受体激活效率[22]。埃诺格鲁肽的研发基于对 GLP-1 序列中 Val8 取代产生的明确信号偏向性，可选择性激活 cAMP/蛋白激酶 A 通路，同时抑制 β-制动蛋白募集与受体内化，从而增强胰岛 β 细胞功能。药代动力学数据显示，口服埃诺格鲁肽在 90～120 mg 剂量下的药物暴露量仅与 2.4 mg 皮下注射剂量相当，其口服生物利用度仍需进一步提升。因此，多肽类 GLP-1RA 的创新口服递送技术与策略的开发是当前该领域亟需解决的研发难题[23]。

2 多肽类 GLP-1RA 的创新口服递送技术及其给药系统

多肽类 GLP-1RA 的口服递送面临具有明确递进关系的三重障碍：酸性胃液与消化酶构成的化学降解屏障、肠道黏液层形成的物理扩散屏障，以及肠上皮细胞构成的生物膜通透屏障。针对上述多阶生理屏障，以下重点探讨基于创新递送技术和功能材料的口服递药策略，为多肽类 GLP-1RA 口服给药设计提供新思路。

2.1 提升多肽稳定性的口服递送策略

2.1.1 调控胃肠 pH 的多肽稳定化策略　在多肽类 GLP-1RA 的口服递送过程中，pH 1～3 强酸性胃液构成首要障碍。这种极端酸性条件不仅会诱导多肽构象变性，还能使胃蛋白酶维持降解多肽的最高活性。为此，将胃内酸环境调节至 pH 5 左右可有效维持多肽的胃内稳定性。口服司美格鲁肽片剂利用辅料 SNAC 中和局部胃酸，保护药物免受酸解和酶解损伤，并将药物吸收部位由小肠转移至胃部，从而避免肠道酶系统的二次降解[20]。此外，肠溶包衣与肠道 pH 调节的联合策略可确保药物顺利穿越胃部，并在小肠局部联合柠檬酸等有机酸调节肠道 pH 值，抑制肠道消化酶活性。该技术路线已在口服降钙素中获得临床验证，可为多肽类 GLP-1RA 的口服递送提供研发参考[24]。

2.1.2 抑制胃肠道酶解的生物包封策略　胰蛋白酶可特异性识别并裂解肽链中的赖氨酸和精氨酸残基，进而发挥多肽降解作用。GLP-1 分子中仅含 2 个赖氨酸残基，因此，针对 GLP-1 分子中赖氨酸残基的特异性生物素修饰，可部分屏蔽胰蛋白酶的识别位点，降低降解风险[25]。此外，隔绝消化酶接触同样可避免多肽药物降解。多数消化酶不溶于油相，基于脂质的自纳米乳化药物递送系统可实现对消化酶的隔绝[26]。但亲水性多肽（如 Ex-4）难以有效载入油相内核，为此，研究者开发了疏水离子对及干燥反向胶束技术。通过带相反电荷的表面活性剂与多肽中的电荷中和形成疏水离子对，或利用非极性溶剂中的胶束化作用将亲水性多肽转变为稳定的疏水分散体系，均可显著提升 Ex-4 的装载能力和吸收效率[27]。体内药效学研究表明，疏水离子对与干燥反向胶束技术可分别使 Ex-4 的生物利用度提高 1.81 倍和 1.71 倍。肠溶性载体也是避免胃蛋白酶降解的有效手段，利用玉米醇溶蛋白与邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素结合构建的肠溶载体，可在胃液中有效保护 Ex-4[28]。由于玉米醇溶蛋白疏水性较强，易发生聚集，通过引入两亲性鼠李糖脂可提高其分散稳定性，并增强利拉鲁肽的肠上皮细胞渗透能力，使跨细胞效率提升约 35%[29]。为进一步增强肠道靶向效果，Ziebarth 等[30]引入 pH 敏感型 eudragit RS100 聚合物作为稳定剂，改良后的制剂在胃肠道环境中表现出显著的降解抗性和稳定性。

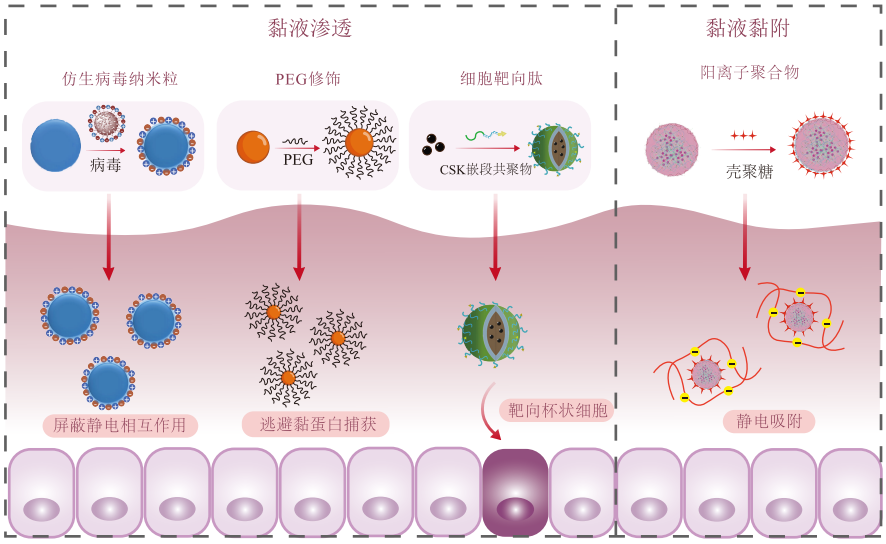
2.2 克服胃肠黏液屏障的促渗策略

肠道黏液层是黏蛋白分子通过相互作用构建的黏弹性凝胶网络，其高黏性、动态更新特性及黏蛋白的尺寸排阻机制共同阻碍多肽类 GLP-1RA 的肠道吸收。提高制剂的黏液渗透能力与黏膜黏附性能，是突破该屏障的关键（见图 2）。

2.2.1 增强黏液惰性的促渗策略　黏液渗透策略通过优化递送载体表面特性，使药物快速穿透黏液层直达肠上皮细胞。聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）修饰作为常用的表面改性技术，借助空间位阻效应降低载体与黏液组分的非特异性结合，使载体具有“黏液惰性”，进而提高黏液渗透效率[31]。PEG 的接枝密度与载体渗透效率呈非线性关系，致密的 PEG 涂层可更有效地屏蔽黏液吸附，但过高的 PEG 分子量可能堵塞黏液网络孔隙，这一规律为 PEG 修饰工艺的优化提供了参考依据[31]。此外，调节载体表面电荷可抑制其与黏液组分的静电相互作用，其中电荷呈整体中性且均匀分布的药物载体表现出最佳的黏液渗透性能。利用病毒表面中性异质电荷分布的特点，可实现类似“电荷伪装”的效果，助力载体顺利穿透黏液层[32]。

PLGA 因良好的生物相容性常被用作药物输送载体，但其表面负电荷与黏液之间的强静电排斥力导致载体被快速清除。为此，采用带弱正电荷的亲水性葡聚糖对其进行修饰，可中和 PLGA 表面负电荷，使纳米颗粒呈电中性，黏液渗透效率提升约 1.55 倍。在此基础上，引入靶向杯状细胞的 CSK 肽（CSKSSDYQC）以进一步增强肠道靶向能力，可将

黏液渗透效率提升 2.1 倍，最终使 Ex-4 的口服生物利用度提升 1.61 倍[33]。



PEG：聚乙二醇；CSK：CSKSSDYQC多肽

图2 口服GLP-1RA克服黏液屏障的递送策略

2.2.2 增强黏膜黏附的促渗策略 黏膜黏附型载体通过延长药物在肠黏膜的滞留时间，提高多肽类GLP-1RA的递送效率。针对带负电荷的黏液网络，壳聚糖基纳米递送系统凭借其正电性氨基与黏蛋白的静电相互作用，展现出优异的黏膜黏附性能。研究表明，将带负电的Ex-4与壳聚糖直接进行静电络合，可提高其在肠黏液中的稳定性和渗透性[34]。但在胃部强酸性环境下，壳聚糖的游离氨基会被完全质子化，导致聚合物链溶解、纳米结构崩解，进而引发药物突释。为此，研究者开发了基于海藻酸钠的涂层策略，其羧基与壳聚糖质子化的氨基可形成聚电解质复合物，在胃酸环境下诱导海藻酸分子链收缩并发生凝胶相变，形成致密的网状保护屏障，有效延长载体的黏膜滞留时间[35]。

载体突破黏液屏障所需的黏附性与渗透性存在固有矛盾，黏膜黏附性的增强可能限制颗粒的黏液渗透能力。一项研究发现，壳聚糖包覆的卵磷脂/葡聚糖/牛血清白蛋白纳米颗粒，其黏液渗透率降低10%，但黏膜黏附性的增强使Ex-4的跨上皮转运效率提升2.15倍[36]。这一现象表明，适度的黏附性可延长载体与肠上皮细胞的接触时间，补偿黏液渗透效果的损失。该结论与Cheng等[37]的研究结果相符，其研究证实，分别具有高黏膜黏附性和高黏液渗透性的2类颗粒之间，药效学参数并无显著差异。

2.3 增强肠上皮细胞渗透的口服递送策略

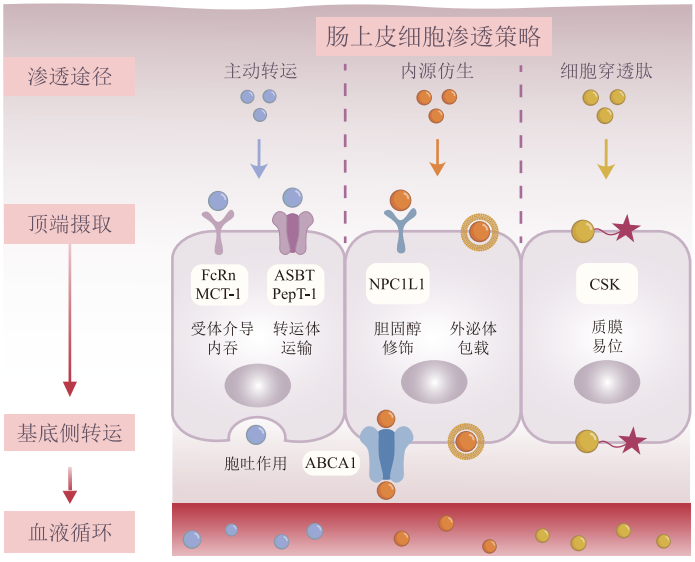
多肽类GLP-1RA穿越肠黏液层后，仍受其亲水性强、分子量较高的特性限制，难以穿透肠上皮屏障。目前，研究者已开发多种渗透增强策略以提升该类药物的跨细胞转运效率，包括靶向配体修饰的主动转运、模拟内源性物质运输的仿生设计，以及基于细胞穿透肽修饰的跨膜运输等策略（见图3）。

2.3.1 靶向配体修饰的主动转运策略 肠上皮细胞屏障由细胞间紧密连接蛋白构成的物理屏障，以及细胞膜磷脂双分子层形成的疏水性屏障组成，导致亲水性多肽难以通过被动扩散途径有效渗透。主动转运策略可通过受体介导内吞和转运体介导转运2种途径，实现药物的定向跨膜转运。

小肠广泛表达的Fc受体可介导IgG的跨细胞转运。以Fc受体靶向肽或高亲和力分子为配体修饰的PLGA-PEG纳米颗粒，均能与肠上皮细胞产生强相互作用，从而提高司美格鲁肽的口服递送效率。此外，与未修饰或IgG Fc片段修饰的介孔二氧化硅纳米颗粒相比，较小的环状Fc受体结合肽修饰的颗粒具有更强的黏液渗透效果，这可能与小环肽规避了较大IgG Fc片段易被网状内皮系统蛋白水解和吞噬的缺点相关[38]。

肠上皮细胞表面的转运体可选择性地将特定分子转运到细胞质，从而促进药物吸收。远端回肠上皮细胞膜表达的顶端钠依赖性胆汁酸转运体（apical sodium-dependent bile acid transporter，ASBT）可介导胆酸的肝肠循环，将Ex-4与胆酸直接共价结合，可促进其肠道吸收。负载司美格鲁肽的甘氨胆酸钠修饰脂质体也可通过ASBT途径，增强其在小肠绒毛部位的吸收；大鼠实验表明，与生理盐水皮下注射组相比，该制剂灌胃组降糖效果平稳持久，

给药 12 h 后血糖降至基线水平约 40%[39]。寡肽转运体-1 作为肠道特异性表达的高容量转运体，采用赖氨酸-缬氨酸二肽进行表面修饰，可特异性靶向该转运体，使 Ex-4 的肠上皮细胞内化效率提升 2 倍[40]。表 2 列举了靶向配体修饰的 GLP-1RA 口服递送载体。



FcRn：新生儿Fc受体；MCT-1：单羧酸转运体-1；ASBT：顶端钠依赖性胆汁酸转运体；PepT-1：寡肽转运体-1；NPC1L1：尼曼-匹克C1样1受体；ABCA1：ATP结合盒转运蛋白A1

图 3 增强 GLP-1RA 肠上皮细胞渗透的口服递送策略

表 2 靶向配体修饰的 GLP-1RA 口服递送载体

受体	配体	载体	药物	参考文献
ASBT	胆酸；胆酸盐	脂质体；玉米醇溶蛋白	Ex-4；利拉鲁肽；司美格鲁肽	[28−30, 39]
FcRn	FcBp；Z_{FcRn}；IgG Fc片段	PLGA纳米颗粒；介孔二氧化硅纳米颗粒	Ex-4；司美格鲁肽	[38, 41−43]
PepT-1	赖氨酸-缬氨酸；赖氨酸-蛋氨酸	PLGA纳米颗粒；固体脂质纳米颗粒	Ex-4；利拉鲁肽	[40, 44]
TfR	铁蛋白；转铁蛋白	铁蛋白纳米笼；PLGA纳米颗粒	Ex-4	[45−46]
MCT-1	丁酸盐	羟乙基淀粉纳米胶囊	Ex-4	[47]
NPC1L1	胆固醇	PLGA纳米颗粒	利拉鲁肽	[48]

FcBp：FcRn靶向肽；Z_{FcRn}：亲和体分子；IgG：免疫球蛋白G；Fc：可结晶片段；PLGA：聚乳酸-羟基乙酸共聚物；TfR：转铁蛋白受体

2.3.2 模拟内源物质的仿生转运策略　在配体靶向修饰的主动转运过程中，多数载体可实现有效的肠上皮细胞顶端摄取。但转运体与受体在顶端与基底侧的分布存在差异，导致药物载体往往面临“胞内滞留”的困境[49]。仿生设计思路可模拟人体内源性物质的肠道吸收途径，克服胞吐障碍。胆固醇具有“自上而下”的生理吸收途径，首先通过特异性识别肠上皮顶端的尼曼-匹克 C1 样 1 受体被内吞，继而经 ATP 结合盒转运蛋白 A1 完成基底外侧转运[48]。Wu 等[48]模拟该轴依赖的吸收途径，采用 25-羟基胆固醇修饰的纳米载体，构建了完整的跨上皮转运通路，有效克服了基底侧转运障碍。

外泌体作为内源性信使囊泡，具有生物相容性高、循环时间长、可封装生物大分子等优势，是极具前景的多肽药物口服递送载体。其中，乳源外泌体（milk exosome，mExo）来源丰富，在胃肠道运输过程中具有 pH 适应性及膜蛋白介导的主动靶向功能。基于此，研究者开发了一种 pH 响应性仿生 mExo-脂质体杂合囊泡，以克服口服司美格鲁肽的顺序吸收障碍[50]。为快速穿透黏液并保护外泌体膜蛋白，在 mExo 膜表面插入 pH 响应性两性离子聚合物，形成具有自适应表面的杂合囊泡。采用 3 种不同链长的磷脂构建不同刚性的 mExo 杂合囊泡，结果显示，刚性更强的囊泡表现出最高的跨上皮转运效率，这可能与其有助于促进内质网-高尔基体介导的跨细胞外排路径相关[51]。

2.3.3 基于细胞穿透肽的跨膜转运策略　细胞穿透肽作为突破生物膜屏障的关键技术，可通过质膜易位方式穿透绝大多数真核细胞膜。这类短肽与质膜磷脂结合形成脂质结构域，进而形成膜囊泡并出芽，

随后囊泡塌陷进入胞内[52]。这一过程不涉及质膜的物理破损，而是通过拓扑学变化实现物质转运。CSK肽修饰不仅可增强药物在肠上皮的滞留时间，还具备细胞穿透肽的跨膜功能。对CSK-葡聚糖-PLGA嵌段共聚物载体系统的研究，阐明了CSK肽介导转运的分子机制，其转运过程涉及网格蛋白依赖的内吞途径以促进颗粒摄取，以及小窝蛋白介导的跨细胞外排途径以促进基底侧释放[33]。

3 结语与展望

多肽类GLP-1RA凭借葡萄糖浓度依赖性降糖、减重及多系统保护等优势，成为T2DM及代谢性疾病临床治疗的重要选择，而口服递送作为提高患者长期用药依从性的关键途径，始终是制剂研发领域的棘手难题。当前研究主要围绕胃肠降解、黏液阻隔与上皮渗透三重生理障碍，开发多元化口服递送策略和创新递送技术，但基础研究与临床应用的严重脱节，制约了该领域的发展进程。尽管多项基础研究报道的纳米递送系统可促进多肽类GLP-1RA的口服吸收，并在小鼠模型中实现较高生物利用度，但非人灵长类动物模型数据的缺乏，严重削弱了其临床转化价值。

体内外相关性研究不足是阻碍基础研究向临床转化的关键瓶颈。在多肽口服吸收研究领域，常用的Caco-2单层细胞等体外模型，无法真实复现人类胃肠道的复杂生理结构和动力学参数，尤其在酶活性、pH梯度、黏液更新及紧密连接蛋白调控等方面存在明显局限。而非人灵长类动物模型在实际应用中，又面临成本高昂、伦理审查复杂等问题，进一步阻碍体内外相关性研究的推进。从产业化角度分析，多肽药物的生产多依赖固相合成路线，在合成周期、偶联效率及产率控制等方面存在天然劣势，且质量层面需同时满足手性纯度与空间构象稳定性的双重要求。同时，为实现多肽类GLP-1RA的高效口服递送，所开发递送系统的复杂程度不断提升，导致生产工艺中面临稳定性控制困难、工业化成本较高等问题，与慢性病长期用药的经济性要求相矛盾。

综上，随着GLP-1RA在代谢类疾病、心血管疾病、慢性肝肾疾病及神经退行性疾病等多个领域的治疗潜力不断被证实，开发兼具高效性、可控性和经济性的新型口服递送载体愈发重要。纳米载体技术的持续创新及新型生物材料的应用，为口服多肽递送系统的突破提供了可能。未来研究可聚焦于人工智能驱动的递送载体设计，如利用机器学习预测载体与黏液、上皮细胞间的相互作用。为增强口服多肽类GLP-1RA的体内外相关性研究，更具生理相关性的肠道类器官和多细胞共培养系统逐渐被开发，可更真实地模拟肠黏液分泌、周转及肠道消化酶等生理特征；“肠芯片”技术可实现肠道流体剪切力与动态黏液更新的实时调控，为药物提供更可靠的胃肠道动力学与药代动力学数据。可以预见，这些研究进展将显著提升口服多肽类GLP-1RA的临床转化潜力，最终改善患者的长期治疗结局和生活质量。

[参考文献]

[1] Ke Z, Ma Q, Ye X, *et al*. Peptide GLP-1 receptor agonists: from injection to oral delivery strategies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 229: 116471.

[2] Deganutti G, Liang Y L, Zhang X, *et al*. Dynamics of GLP-1R peptide agonist engagement are correlated with kinetics of G protein activation[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 92.

[3] Wang D, Jiang Q, Dong Z, *et al*. Nanocarriers transport across the gastrointestinal barriers: the contribution to oral bioavailability *via* blood circulation and lymphatic pathway[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 203: 115130.

[4] Davidson M B, Bate G, Kirkpatrick P. Exenatide[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(9): 713−714.

[5] Elkinson S, Keating G M. Lixisenatide: first global approval [J]. *Drugs*, 2013, 73(4): 383−391.

[6] Shaman A M, Bain S C, Bakris G L, *et al*. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER[J]. *Circulation*, 2022, 145(8): 575−585.

[7] Ussher J R, Drucker D J. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(7): 463−474.

[8] Knudsen L B, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 155.

[9] Lin H T, Tsai Y F, Liao P L, *et al*. Neurodegeneration and stroke after semaglutide and tirzepatide in patients with diabetes and obesity[J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(7): e2521016.

[10] Cummings J L, Atri A, Feldman H H, *et al*. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2025, 17(1): 14.

[11] Jendle J, Grunberger G, Blevins T, *et al*. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(8): 776−790.

[12] France N L, Syed Y Y. Tirzepatide: a review in type 2 diabetes [J]. *Drugs*, 2024, 84(2): 227−238.

[13] Loomba R, Hartman M L, Lawitz E J, *et al*. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(4): 299−310.

[14] Tamborlane W V, Bishai R, Geller D, *et al*. Once-weekly exenatide in youth with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(8): 1833−1840.

[15] Vivani Medical, Inc. Vivani medical announces positive NPM-115 preclinical weight loss data comparable to Ozempic®/ Wegovy® and discloses NPM-139 as semaglutide as strategy shifts to prioritize obesity portfolio [EB/OL]. (2024-02-28) [2026-02-24]. https://investors. vivani. com/investors/news-events/press-releases/detail/167/vivani-medical-announces-positive-npm-115-preclinical.

[16] Ji L, Chen W, Dong R, *et al*. 1858-LB: A novel GLP-1 analog, GZR18, induced an 18.6% weight reduction in subjects with obesity in a phase Ib/IIa trial [J]. *Diabetes*, 2024, 73 (Supplement_1): 1858−LB.

[17] Frías J P, Davies M J, Rosenstock J, *et al*. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 503−515.

[18] Kusminski C M, Perez-Tilve D, Müller T D, *et al*. Transforming obesity: the advancement of multi-receptor drugs [J]. *Cell*, 2024, 187(15): 3829−3853.

[19] Ji L, Jiang H, Bi Y, *et al*. Once-weekly mazdutide in Chinese adults with obesity or overweight[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392 (22): 2215−2225.

[20] Aroda V R, Blonde L, Pratley R E. A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(5): 979−994.

[21] Gasiorek A, Heydorn A, Gabery S, *et al*. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the first-in-class GLP-1 and amylin receptor agonist, amycretin: a first-in-human, phase 1, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2025, 406(10499): 135−148.

[22] Li B, Maruszko K, Kim S K, *et al*. Structure and molecular mechanism of signaling for the glucagon-like peptide-1 receptor bound to gs protein and exendin-P5 biased agonist[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(37): 20422−20431.

[23] Fenaux M, Adegbite E, Junaidi K, *et al*. 734-P: VRB101 is a potent oral GLP-1 tablet with once-weekly dosing potential[J]. *Diabetes*, 2025, 74(Supplement_1): 734−73P.

[24] Binkley N, Bolognese M, Sidorowicz-Bialynicka A, *et al*. A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the Oral Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis (ORACAL) trial[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8): 1821−1829.

[25] Youn Y S, Chae S Y, Lee S, *et al*. Improved peroral delivery of glucagon-like peptide-1 by site-specific biotin modification: design, preparation, and biological evaluation[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68(3): 667−675.

[26] Bravo-Alfaro D A, Ochoa-Rodríguez L R, Villaseñor-Ortega F, *et al*. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) improves the oral bioavailability of betulinic acid[J]. *J Mol Liq*, 2022, 364: 119946.

[27] Schmidt M R, Ebert M L, Kiechle M A, *et al*. Self-Emulsifying delivery systems for oral administration of exenatide: hydrophobic ion pairs *vs*. Dry reverse micelles[J]. *Int J Pharm*, 2025, 678: 125711.

[28] Bao X, Qian K, Yao P. Oral delivery of exenatide-loaded hybrid zein nanoparticles for stable blood glucose control and β-cell repair of type 2 diabetes mice[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 67.

[29] Bao X, Qian K, Xu M, *et al*. Intestinal epithelium penetration of liraglutide *via* cholic acid pre-complexation and zein/rhamnolipids nanocomposite delivery[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 16.

[30] Ziebarth J, da Silva L M, Lorenzett A K P, *et al*. Oral delivery of liraglutide-loaded zein/eudragit-chitosan nanoparticles provides pharmacokinetic and glycemic outcomes comparable to its subcutaneous injection in rats[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(5): 634.

[31] Huckaby J T, Lai S K. PEGylation for enhancing nanoparticle diffusion in mucus[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 124: 125−139.

[32] 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.

[33] Song Y, Shi Y, Zhang L, *et al*. Synthesis of CSK-DEX-PLGA nanoparticles for the oral delivery of exenatide to improve its mucus penetration and intestinal absorption[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(2): 518−532.

[34] Nguyen H N, Wey S P, Juang J H, *et al*. The glucose-lowering potential of exendin-4 orally delivered *via* a pH-sensitive nanoparticle vehicle and effects on subsequent insulin secretion *in vivo*[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(10): 2673−2682.

[35] Yang J M, Wu L J, Lin M T, *et al*. Construction and evaluation of chitosan-based nanoparticles for oral administration of exenatide in type 2 diabetic rats[J]. *Polymers*, 2022, 14(11): 2181.

[36] Li Y, Tian H, Zeng H, *et al*. Chitosan based surface modulation of core-shell nanoparticles for oral delivery of exenatide *via* balancing mucus penetration and cellular uptake[J]. *Int J Pharm*, 2025, 672: 125319.

[37] Cheng H, Cui Z, Guo S, *et al*. Mucoadhesive versus mucopenetrating nanoparticles for oral delivery of insulin[J]. *Acta Biomater*, 2021, 135: 506−519.

[38] Wang J, Zhang Z, Zhang Z, *et al*. Enhanced gut-to-liver oral drug delivery *via* ligand-modified nanoparticles by attenuating protein corona adsorption[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(52): 35310−35324.

[39] 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.

[40] 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.

[41] Pinto S, Viegas J, Cristelo C, *et al*. Bioengineered nanomedicines targeting the intestinal Fc receptor achieve the improved glucoregulatory effect of semaglutide in a type 2 diabetic mice model[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(41): 28406−28424.

[42] Pinto S, Hosseini M, Buckley S T, *et al*. Nanoparticles targeting the intestinal Fc receptor enhance intestinal cellular trafficking of semaglutide[J]. *J Control Release*, 2024, 366: 621−636.

[43] Shi Y, Sun X, Zhang L, *et al*. Fc-modified exenatide-loaded nanoparticles for oral delivery to improve hypoglycemic effects in mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 726.

[44] 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.

[45] Qian Y, Chang X, Sun M, *et al*. Heteropolymer ferritin nanocages as delivery vehicles for oral delivery of GLP-1 peptides[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2026, 703(Pt 1): 139092.

[46] Zhang L, Shi Y, Song Y, *et al*. Tf ligand-receptor-mediated exenatide-Zn^{2+} complex oral-delivery system for penetration enhancement of exenatide[J]. *J Drug Target*, 2018, 26(10): 931−940.

[47] Yuan H, Xiao P, Wang F, *et al*. Linoleic acid co-administration promotes oral delivery of exenatide-loaded butyrate-decorated nanocapsules[J]. *J Control Release*, 2025, 382: 113744.

[48] 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.

[49] 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.

[50] 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.

[51] Xiao P, Yuan H, Liu H, *et al*. Modulating the elasticity of milk exosome-based hybrid vesicles to optimize transepithelial transport and enhance oral peptide delivery[J]. *J Control Release*, 2025, 380: 36−51.

[52] Patel P, Benzle K, Pei D, *et al*. Cell-penetrating peptides for sustainable agriculture [J]. *Trends Plant Sci*, 2024, 29(10): 1131−1144.



[专家介绍] 丁杨：中国药科大学药学院教授、博士生导师、药剂系主任、国家高层次青年人才。主要从事药物新制剂与新技术研究，重点关注中枢药物递送及应用，主持国家重点研发计划/重大专项（骨干）、国家自然科学基金和国家药典委员会综合改革项目等科研项目20余项。以第一/通信作者身份在*PNAS*、*Nat Commun*、*Sci Adv*等期刊发表SCI论文80余篇，获授权及申请专利17项。荣获江苏省科学技术奖二等奖、教育部高等学校科学研究优秀成果奖（科学技术）一等奖等省部级及以上科研奖项20余项。主持完成12项《中华人民共和国药典》药品标准提高及增修订工作；协助企业完成1类新药研发并获批临床，牵头浙江省“揭榜挂帅”重大技术攻关项目。兼任中国药学会工业药剂专业委员会委员、中国药学会药剂专业委员会青年委员、江苏省药学会药剂专业委员会委员；担任国家重大人才工程、省部级科学技术奖励、基金项目及江苏省/南京市高新技术企业评审专家等。担任*Asian J Pharm Sci*、《中国医药工业杂志》和《中国药科大学学报》等期刊编委，*Chin Chem Lett*和《中国现代应用药学》等期刊青年编委等。



[专家介绍] 周建平：中国药科大学药学院教授、博士生导师，江苏省教学名师，享受国务院政府特殊津贴。兼任国家药典委员会执行委员（药剂专业主任委员），江苏省药学会药剂专业委员会和南京药学会药剂与药理专业委员会主任委员、常务理事；曾任中国药学会药剂专业委员会副主任委员、理事。担任科技部863计划、国家自然科学基金和国际合作项目等评审专家，国家药品监督管理局和江苏省药品监督管理局药品与保健食品审评专家等。主要从事药物新制剂、新剂型和新技术研究，重点聚焦微粒给药系统、缓控释和速释给药系统等关键技术领域。主持完成2010、2015、2020、2025年版《中华人民共和国药典》制剂通则及相关指导原则的增修订工作；主持国家重大新药创制、国家重点科技攻关、国家自然科学基金、国家药典委员会综合改革等国家级/省部级项目30余项，横向科技成果转化项目20余项；获新药证书5项，授权发明专利40余项。发表科研论文400余篇，连续13年入选爱思维尔中国高被引学者榜单。荣获江苏省科学技术奖、国家级教学成果奖等省部级以上教学与科研奖项20余项。



[专家介绍] 韩国臣：中国药科大学药剂学博士，助理研究员。担任《中国医药工业杂志》和*Pharmaceutical Science Advances*青年编委。主要从事智能仿生药物递释系统设计及神经退行性疾病防治研究，聚焦血脑屏障穿透和神经损伤修复难题，设计并构建系列仿生靶向递药系统。累计发表SCI论文11篇，其中以第一作者身份在*Nat Commun*、*Sci Adv*、*Adv Sci*、*J Control Release*、*Biomaterials*等期刊发表论文5篇。主要研究方向为智能递送载体设计及创新制剂研发，主持省部级项目2项，作为骨干成员负责研究者发起的临床研究1项。曾获中国（国际）大学生创新大赛国家级金奖、省级创新大赛一等奖各1项；在重要国际学术会议作口头报告3次，其中优秀报告1次。

（责任编辑：邢爱敏）