

多肽药物口服给药稳定性研究进展

王彬^a, 段丛雪^a, 王珊珊^a, 陈旺^{a,b}, 冯自立^{*a}

(陕西理工大学 a.生物科学与工程学院, b.陕西省资源生物重点实验室, 陕西 汉中 723000)

摘要:与小分子药物相比,多肽药物因其高选择性与高效性已在医药领域得到广泛应用。但由于较差的药代动力学与有限的生物屏障渗透性等问题,多肽药物的口服生物利用度较低,其通常通过胃肠外途径给药。主要为多肽药物的口服给药进行综述、介绍了多肽类药物面临的挑战及改善其口服稳定性的策略,如酸碱度调节、酶抑制剂、渗透促进剂及化学法修饰,并对纳米粒载体给药系统进行阐述,以期为未来开发设计临床多肽类口服药物提供参考。

关键词:多肽药物;口服给药;稳定性;纳米粒子;吸收机制

中图分类号:TQ464.7 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)01-0024-09

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0365

Progress in Stability of Oral Administration of Peptide Drugs WANG Bin^a, DUAN Cong-xue^a, WANG Shan-shan^a, CHEN Wang^{a,b}, FENG Zi-li^{*a} (a. School of Biological Science and Engineering, b. Key Laboratory of resource biology of Shaanxi Province, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, China)

Abstract: Compared with small molecule drugs, peptide drugs had been widely used in the pharmaceutical field because of their high selectivity and efficiency. However, due to their poor kinetics and limited biological barrier permeability, peptide drugs had low oral bioavailability and were usually administered by the parenteral route. This review focused on the oral administration of peptide drugs, introduced the challenges faced by peptide drugs and strategies to improve their oral stability, such as pH regulation, enzyme inhibitors, penetration enhancers and chemical modifications, and elaborated on the nanoparticle carrier delivery system, to provide a reference for the future development and design of clinical peptide oral drugs.

Key words: peptide drugs; oral administration; stability; nanoparticles; absorption mechanism

多肽类药物是指通过化学合成、基因重组或动植物中提取的具有特定治疗作用的多肽,是多肽在医药领域的具体应用。多肽药物具有毒副作用低、专一性强、药物活性高和不易在体内蓄积等优点。另外,多肽易于合成、改造和优化组合,能很快确定其药用价值。但多肽药物口服生物利用度低,在胃和肠液中的稳定性不佳,且通过肠屏障的吸收率较差,给药途径通常为胃肠外注射^[1]。因此,多肽口服给药是一项巨大的挑战。

多肽药物的口服给药系统开发困难,自从发现胰岛素后,多肽口服给药研发从未停止过(图1)^[2]。在开发的众多方法中,纳米粒子(Nanoparticles, NPs)技术代表了一种有效策略,其可保护包封药物免受外部苛刻条件的影响,进而有利于肠细胞的摄取^[3]。此外,相关学术研究也集中在开发一些新技术,以改善口服吸收的多肽类药物^[4,5]。本文通过查阅相关文献,综述了多肽药物口服给药的主要成药稳定性影响因素,多肽类药物口服给药的改善策略,并着重对纳米颗粒改善口服给药进行了阐述。

1 多肽类药物口服途径给药面临的挑战

开发多肽口服给药系统的主要障碍包括胃肠道环境恶劣、酶降解、分子直径大、亲水性高、跨膜渗透性差、制剂开发困难等^[6-8],生理屏障是阻碍多肽口服吸收的主要障碍。

1.1 生理因素

口服给药后,药物首先在胃中受到胃液的影响,然后大部分药物在小肠中被吸收。胃和肠的环境是完全不同的,包括酸碱度、酶、黏液以及上皮通透性,这些都会影响多肽药物的口服给药稳定性^[9]。

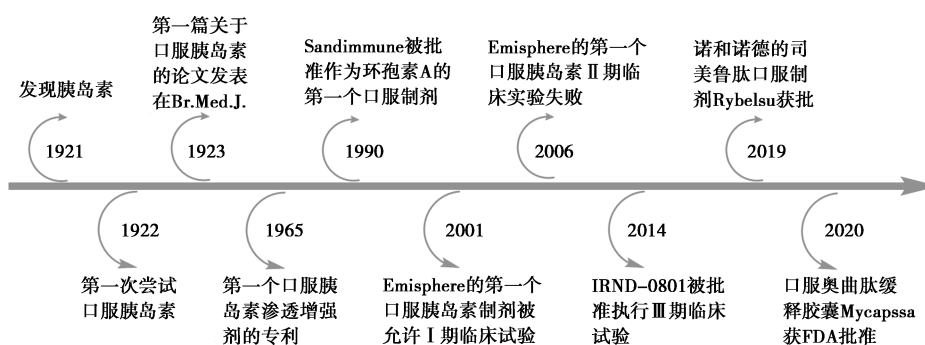
收稿日期:2022-05-13;网络首发日期:2022-10-17

基金项目:陕西理工大学博士启动基金项目(SLGQD2017-11);陕南秦巴山区生物资源综合开发协同创新中心产业化培育项目(QBXT-18-1)。

作者简介:王彬(1998-),男,陕西商洛人,硕士生,研究方向为天然药物生物技术。

通讯作者:冯自立, E-mail: fengzili@snut.edu.cn。

引用本文:王彬,段丛雪,王珊珊,等.多肽药物口服给药稳定性研究进展[J].化学试剂,2023,45(1):24-32。

图 1 多肽口服给药系统发展中的重大历史事件^[2]Fig.1 Major historical events in the development of peptide oral drug delivery systems^[2]

1.1.1 酸碱度

胃肠道 (Gastrointestinal, GI) 中每个区域的酸碱度都是完全不同的,并受到各种因素的影响,包括是否进食、病理状况,以及年龄和性别^[10,11]。胃肠道内复杂的酸碱度环境会导致多肽的构象改变或酶降解,从而导致多肽药物丧失治疗效果。一般来说,蛋白质在其 pI 附近的较窄 pH 范围内是稳定的。因此,由于 pH 诱导的解折叠,一些蛋白在胃液中无活性。此外,酶的活性取决于 pH,如胃蛋白酶在 pH 2~3 时,可发挥最强的降解能力,但在 pH 高于 5 时则完全失活^[9],多数多肽药物在健康成人的胃中降解极快^[12]。

1.1.2 酶降解

多肽对各种水解酶高度敏感,包括来自胃肠和胰腺分泌物的腔内酶、结肠中的细菌酶和粘膜酶^[13]。在渗透至黏液中之前,其主要被腔内酶降解(表 1)^[14]。此外,多肽被各种肽酶(例如氨肽

表 1 降解蛋白质和肽 (Proteins and peptides, PPs) 的主要消化酶及其作用位点

Tab.1 Major digestive enzymes and their action sites that degrade proteins and peptides (PPs)

分泌部位	酶	作用位点
胃	胃蛋白酶	Asp、疏水性氨基酸
	胰蛋白酶	Arg、Lys
	糜蛋白酶	脂肪族氨基酸 (Phe、Tyr)
胰腺	羧肽酶 A	碳末端的芳香族氨基酸 (Tyr、Phe、Ile、Thr、Glu、His、Ala)
	羧肽酶 B	碳末端 Arg、Lys
	弹性蛋白酶	Ala、Gly、Ser
	氨肽酶 A	氮末端 Asp、Glu
	氨肽酶 N	氮末端 Ala、Leu
	氨肽酶 P	氮末端 Pro
	氨肽酶 W	氮末端 Trp、Tyr、Phe
	二肽基肽酶 IV	Pro、Ala
	肽酶 A	His-Leu
	内肽酶-24.11	疏水性氨基酸
小肠	内肽酶-24.18	芳香族氨基酸
	肠激酶	(Asp)4-Lys

酶和二肽酶) 转化为三肽、二肽和能够从上皮吸收到毛细血管中的相应氨基酸^[15]。大多数多肽在模拟胃液 (Simulated gastric fluid, SGF) 中快速降解,例如在 SGF 中孵育 30 min 后没有检测到胰岛素^[16]。通过人或猪胃肠液与 SGF 相比较, Wang 等^[17]发现肽在 SGF 和猪胃液中的稳定性与人胃液中的稳定性密切相关,而模拟肠液 (Simulated intestinal fluid, SIF) 中肽降解速率比人或猪的肠液中更快。

1.1.3 黏液

整个胃肠道 (GI) 的黏液由从管腔到上皮松散粘附的外黏液层和牢固黏附的内黏液层组成(图 2)^[2]。黏液对多肽药物进入粘膜下组织产生多重屏障,直接影响了多肽在小肠中的停留时间^[5]。黏液的持续分泌和替代使得多肽通过浸润穿过未被替代的黏液层变得非常困难。此外,由于其刷状支架结构,粘蛋白可作为尺寸排阻过滤器降低大分子化合物(如蛋白质、多肽)的流动性,从而阻碍了多肽的吸收^[18-20]。

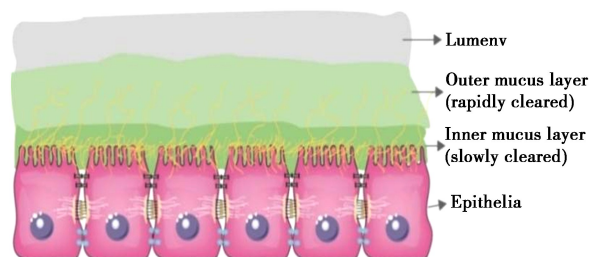
图 2 覆盖胃肠道的粘液层示意图^[2]

Fig.2 Schematic diagram of mucus layer covering the gastrointestinal tract^[2]

1.1.4 上皮屏障

位于黏液下的肠上皮细胞也是口服多肽类药物输送的一个主要限制因素。极化肠上皮细胞形成连续的单层细胞,将肠腔与下层固有层分离,在两

个相邻上皮细胞之间的紧密连接(Tight junctions, TJs)使肠上皮不可渗透,成为多肽吸收的障碍。

多肽药物的肠道吸收主要依赖于跨细胞途径。根据 Lipinski“5 法则”^[21],多肽被预测为跨细胞渗透性极低,其醇/水分配系数很可能低于 -1,即远低于 5。多肽有大量的氢键供体或受体,分子量远超过 500 Da,很难通过跨细胞途径吸收进入门静脉。而细胞旁途径是指药物通过 TJs 充满水的孔,大于 500 Da 的多肽不能通过这些小孔。

1.1.5 个体间差异

对于多肽口服给药,胃肠道生理的个体间差异显著影响了多肽药物的稳定性。例如黏液状况、酶的分泌和肠蠕动^[22]。特别是在某些疾病状态下,个体间的差异性更为明显。此外,大多数多肽是调节生理因子的内源性物质,但有些生理因子也会受到其他内源性多肽的影响。例如葡萄糖水平可以由胰岛素和胰高血糖素同时调节,胰高血糖素分泌的个体间差异也会导致不同患者口服胰岛素的不同降糖效果^[23]。

1.2 聚合

多肽聚集是所有生产和开发阶段遇到的最具挑战性的问题之一。多肽结构的破坏会增加多肽之间的相互作用,导致热力学驱动的聚集。自组装肽已经在各种疾病治疗中得到应用^[24],其基于肽对环境条件(如 pH、肽浓度和氨基酸序列)的自缔合能力。然而,与许多其他肽的情况相同,其自缔合倾向可能导致形成纤维和聚集体,从而降低活性和生物利用度^[25]。

2 多肽类药物口服给药稳定性的改善策略

2.1 酸碱度调节

胃肠酶是降解多肽的主要来源,但其需要最佳的 pH 环境才能发挥作用。例如胃蛋白酶可在酸性环境中裂解多种蛋白或多肽,但当 pH 超过 3 时,胃蛋白酶开始失去作用,若能够将微环境的酸碱度调节到 5,多肽就可在胃中免受降解^[26]。一些有机酸,如柠檬酸通常被用作降低 pH 值的试剂,以抑制肠道酶的活性。已经证明,柠檬酸和鲑鱼降钙素(Salmon calcitonin, sCT)的联合给药能通过降低胰蛋白酶的活性来增强 sCT 在比格犬中的口服吸收^[27]。

2.2 酶抑制剂

除上述调节酸碱度外,使用酶抑制剂也可提

高多肽药物稳定性。酶抑制剂通过可逆或不可逆地结合到酶的特定定位点来灭活靶酶^[28]。酶抑制剂有多种类型,包括氨基酸类、非氨基酸类、修饰氨基酸类、多肽类和修饰多肽类。氨基酸和修饰氨基酸类酶抑制剂因质量较低,其吸收速率超过多肽本身,导致抑制能力丧失。而肽和修饰肽衍生的酶抑制剂已被广泛研究,如抑肽酶、抑制胰蛋白酶和糜蛋白酶。然而,若长期使用这种酶抑制剂可能会导致人体内酶的缺乏。因此,鸡和鸭的卵类粘蛋白的开发,被认为更安全,可以有效的抑制 α -糜蛋白酶和胰蛋白酶的活性,并为胰岛素提供更大程度的保护^[29]。如 Shah 等^[30]比较了各物种卵类粘蛋白通过丝氨酸蛋白酶对鲑鱼降钙素(sCT)代谢的保护作用,并成功进行了 sCT 口服药物运输。此外, Wang 等^[17]还发现 3 种多肽在不添加酶抑制剂时孵育 30 min 后留在人的肠液中。这 3 种多肽分别是环孢素(99%)、去氨加压素(25%)和奥曲肽(22%),均被开发为口服治疗产品,命名为 Neoral、Minrin 和 Mycapssa。

2.3 渗透促进剂

紧密连接(TJs)可通过一些渗透促进剂(如瞬时渗透促进剂 TPE 和 SNAC)来调节,使孔径增大^[31,32]。Galloway 等^[33]研究发现,不含渗透促进剂的胰高血糖素以喷雾溶液或干粉制剂的形式进行家兔给药后,相对生物利用度分别为 0.8%、3.5%,然而,在加入渗透促进剂(5%的二甲基- β -环糊精)后,相对生物利用度分别提升至 82.2%、82.8%。索马鲁肽是人胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,其已被证明可显著改善血糖控制并减轻体重,作为 II 型糖尿病(T2D)患者每周一次的皮下注射药物^[34]。口服索马鲁肽是索马鲁肽与渗透促进剂 SNAC 的片剂共制剂, Bækdal 等^[35]研究发现口服索马鲁肽对赖诺普利、华法林和地高辛的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)和最大血浆浓度($C_{\max}$)无明显影响;与单独使用二甲双胍相比,口服索马鲁肽联合给药使二甲双胍的 AUC 增加了 32%,而 $C_{\max}$ 未受影响;单独使用 SNAC 不影响赖诺普利、华法林、地高辛或二甲双胍的暴露。研究结果表明,口服索马鲁肽与赖诺普利、华法林、地高辛和二甲双胍联合使用具有良好的耐受性。

2.4 化学法修饰

2.4.1 聚乙二醇化

多肽药物的稳定性也可以通过与水溶性聚合

物聚乙二醇共价缀合来提高,即聚乙二醇化。聚乙二醇化常用于通过增加多肽在体循环中的稳定性来降低血浆清除率^[36]。其机制包括由于缀合物的尺寸增加而降低肾清除率和由于 PEG 空间屏蔽而抑制酶介导的降解和内含清除。同样,聚乙二醇可以提高多肽药物的酸碱度和热稳定性,还可以抵抗肠道蛋白酶水解消化。此外,支链聚乙二醇比直链聚乙二醇效果表现得更好^[37]。非格司亭(Filgrastim)是一种重组蛋氨酸人粒细胞集落刺激因子(G-CSF),应用于化疗期间刺激中性粒细胞的供应,需每日注射。而聚乙二醇化的非格司亭只需每个周期注射一次^[38]。国内上市的 PEG 化生物药物有石药集团的聚乙二醇化重组人粒刺激因子(PEG-rhG-CSF)和长春金赛的聚乙二醇化重组生长激素 PEG-rhGH 等。

2.4.2 肽环化

肽环化是通过从肽分子中去除暴露的碳和氮末端使肽对水解酶不敏感^[39],该修饰方法来自天然的小环状蛋白质,如环孢菌素和去氨加压素。肽环化可以通过 4 种不同的方式实现:头-尾、头-侧链、侧链-尾或侧链-侧链相连。此外,环化还可以通过将肽折叠成生物活性构象来减少极性原子对周围环境的暴露,从而提高多肽口服给药的稳定性与生物利用度^[40]。如细胞黏附肽 Arg-Gly-Asp 用于器官手术时,易降解及缺乏选择性,通过在该肽链上连接双吡乙二醇(Diazaethyleneglycol)衍生物形成环状结构后,不但能同样抑制结合纤维蛋白原和纤维结合蛋白的能力,而且稳定性也有所提高^[41]。

3 纳米载体系统促进的口服给药

纳米粒子(NPs)的独特性质和粒径比小分子和较大的微米级颗粒具有更多优势,这些优势已在生物医药领域得到广泛开发(图 3)^[42]。NPs

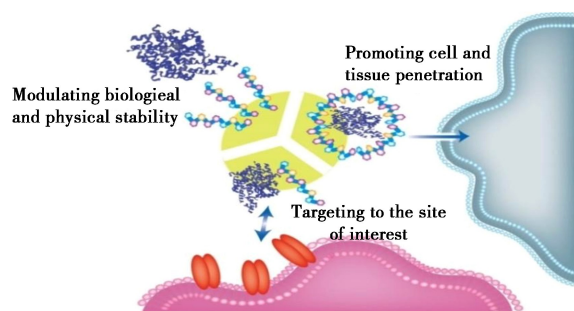


图 3 NPs 改善多肽药物稳定性^[42]

Fig.3 NPs improves peptide drug stability^[42]

溶解治疗分子、增强滞留和循环以及促进在靶组织中蓄积的能力使其成为克服多肽药物稳定吸收障碍的有吸引力的载体^[43]。

3.1 常用的纳米粒子

口服给药的最大障碍主要是酶降解和肠上皮渗透性差,大多数策略都是基于克服这两个障碍来提高多肽药物的口服给药稳定性。随着新技术的数量以指数级的速度增长,NPs 在材料、物理、工程和生物科学领域得到了广泛的应用。本文主要介绍几种最常用的纳米粒子在多肽药物中的应用(表 2)^[44]。

表 2 生物医学应用中最常用的纳米粒子

Tab.2 Most commonly used NPs in biomedical applications

粒子类型	材料	优势	不足之处
介孔二氧化硅纳米粒子	二氧化硅	可控孔隙率 可生物降解 装载量高 易于表面改性	降解产物的潜在毒性
脂质体纳米粒子	脂质体	低免疫原性和高生物相容性 易于功能化 结构调整灵活 可封装亲水性和疏水性物质	装载效率低、稳定性差,容易泄漏
聚合物纳米粒子	PLGA、PLA-PEG、壳聚糖	多功能和结构 易于修改和调整 可制成可降解或对刺激有响应的	NPs 和降解产物的潜在毒性

3.1.1 介孔二氧化硅纳米粒子

二氧化硅纳米粒子是无机纳米粒子中最常用的药物载体,因其具有良好的生物相容性和尺寸或形态可调性,介孔二氧化硅纳米粒子(Mesoporous silica nanoparticles, MSNs)已被广泛用于改善难溶性药物的口服生物利用度^[45],MSNs 可保护多肽药物免受恶劣 GI 环境的降解。此外,MSNs 的表面也可以被包覆或修饰,以提高稳定性和肠道运输,如 MSNs 容易被核内体所吞噬。Wu 等^[46]将精氨酸类似物多肽与 MSNs 偶联,避开了这种内吞作用;Luo 等^[47]设计了一种药物与治疗性多肽共传递的多功能 MSNs,它以 MSNs 为核心运载抗癌药物托普替康(TPT),然后在其表面以二硫键连接含有磷酸三苯酯和抗生素多肽的具有线粒体靶向作用的治疗试剂(Tpep),最后通过静电相互作用在 Tpep 上包覆带有相反电荷的聚阴离子,结果成功实现抗癌药物 TPT 靶向运输。由于无机纳米粒子在生物环境中不可降解,因此,生物安全性是药物递送中的一大关注点。

3.1.2 脂质纳米粒子

脂质纳米载体由天然脂质或磷脂组成,形成乳液、固体颗粒或囊泡。脂质体双分子层与细胞膜的相似性对多肽药物递送应用特别有吸引力^[48]。脂质体能够将亲水性多肽包裹在亲水性内部,在膜双分子层内包裹疏水性化合物,然而,脂质体的稳定性和药物释放效率难以控制。Parmentier 等^[49]发现含有生物增强剂及四醚脂的脂质体能够增强体外大分子(如人生长激素 hGH)的渗透性,此外他们还发现使用生物增强剂之后的人生长激素脂质体生物利用度提高了近 34 倍。

3.1.3 聚合物纳米粒子

聚合物纳米粒子通常由合成、半合成或天然聚合物组成,直径范围为 10~1 000 nm。天然聚合物大量存在于自然界中,具有良好的生物相容性。聚合物纳米粒子除了保护多肽药物在恶劣的肠胃环境中不被降解,还可以通过改善细胞摄取和抑制跨膜糖蛋白(P-gp)的流出来增加上皮细胞的转运^[50]。壳聚糖是最常见的聚合物纳米粒子递送材料,因为其具有粘膜粘附和渗透增强特性。此外,壳聚糖也容易被修饰以实现各种目的,例如 pH 响应释放、增加亲水性和正电荷或改善粘膜粘附能力^[51,52]。然而,由聚合物纳米颗粒递送的多肽药物的口服生物利用度仍然非常有限,不足以用于临床治疗。

3.2 纳米载体给药用于口服多肽制剂研发面临的主要挑战

3.2.1 纳米粒子材料

合成和天然材料的 NPs 已被广泛用于蛋白质和多肽药物的口服递送,合成高分子纳米材料的释放速率相对较慢,可以持续几天到几周,但存在毒副作用和生物降解性问题;天然高分子纳米材料的生物相容性较好,但其降解和药物释放的

速度较快,需频繁给药。NPs 是否能作为多肽药物递送载体的标准为:可以封装药物并保护其免受胃肠道环境的影响;NPs 的大小、形状和分布应符合要求;载药率和截留效率较高;药物释放周期应足以达到临床用药标准;载体材料必须是无毒和可生物降解的^[53]。

3.2.2 NPs 粒径

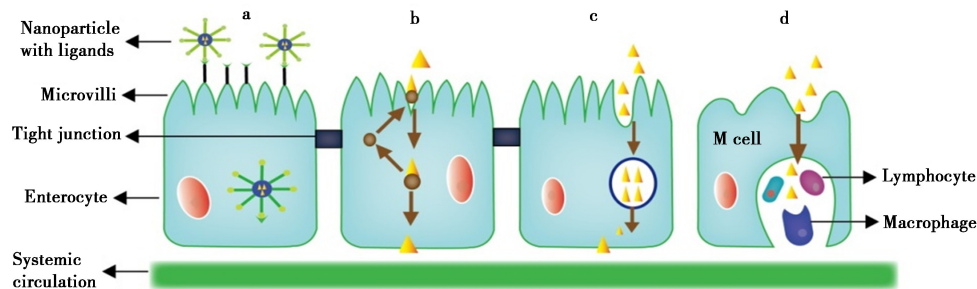
NPs 粒径是影响多肽纳米载体吸收的重要因素,NPs 大小会直接影响 M 细胞和肠细胞的摄取。NPs 可以通过小于 50 nm 的肠细胞的内吞作用优先转运,而 M 细胞优先在 20~100 nm 范围内转运 NPs^[54]。Desai 等^[55]以 BSA 为模型药物制备不同粒径的聚苯乙烯纳米颗粒,研究不同粒径 NPs 在小鼠的肠道中的吸收,结果显示:100 nm 纳米颗粒的吸收率是稍大颗粒的 15~250 倍;前者可以穿透肠上皮细胞,后者主要分布在小肠的上皮层,不能被吸收。因此,只有制备出合适粒径的 NPs 才能满足多肽口服给药纳米载体的临床需求。

3.2.3 表面电荷

由于小肠粘液层中的负电荷,带正电的 NPs (如壳聚糖)更容易粘附在小肠的粘液层上,延长 NPs 在小肠中的停留时间^[56]。然而,阳离子 NPs 和粘液层之间的离子相互作用阻碍了纳米颗粒通过粘液层进一步渗透到上皮细胞表面,从而影响上皮细胞对纳米颗粒的吸收。具有正表面电荷的 NPs 比具有负表面或中性表面电荷的 NPs 更容易在体内被除去,而中性表面最适合延长纳米颗粒在体内的循环时间^[57]。

3.3 纳米粒子作为多肽药物载体的吸收机制

多肽类药物纳米载体通过胃肠膜的途径有 4 种,分别是跨膜转运、受体介导转运、载体介导转运和 M 细胞转运(图 4)^[58]。



a.受体介导的转运;b.载体介导的转运;c.跨膜转运;d.M 细胞转运

图 4 转运机制的示意图^[58]

Fig.4 Schematic diagram of transport mechanism^[58]

3.3.1 跨膜转运与 M 细胞转运途径

膜转运途径是纳米颗粒利用内吞方式进入细胞,然后通过细胞基底膜释放到机体循环中。肠上皮细胞和 M 细胞是胃肠道中最重要的跨膜转运细胞,M 细胞是位于肠集合淋巴结中的微褶皱细胞,其中含有 M 细胞囊和和派尔淋巴聚集。M 细胞表面可吸收颗粒,并将抗原从肠腔转运至淋巴组织,从而诱导免疫应答^[59]。通常,多肽纳米给药系统的摄取主要发生在 M 细胞或细胞质中,M 细胞对多肽纳米给药系统的摄取和转运效率显著高于肠细胞^[60]。多肽等大分子可以选择性的粘附到相应的糖蛋白上,从而被 M 细胞吸收。同时,基底侧面的细胞膜上有凹陷,使其成为淋巴细胞、树突状细胞和吞噬细胞聚集和停留的天然场所,可有效缩短药物颗粒跨膜转运进入体循环的距离。因此,M 细胞的跨膜转运功能是口服多肽药物纳米颗粒通过胃肠道的潜在途径。

3.3.2 受体介导和载体介导转运途径

受体介导和载体介导的转运分别通过膜上或膜内载体上的受体与相应的配体结合,然后通过吞噬作用或细胞因子完成,具有高效性和选择性的特点。其中,受体介导的胞吞作用不受多肽药物分子大小的限制,而是受到受体类型的限制。已鉴定的配体包括凝集素、毒素、维生素和转铁蛋白^[7]。载体介导的转运主要针对小分子或寡肽,如单糖、血管紧张素转换酶和氨基酸^[61]。根据这两种转运途径的特点,可通过修饰多肽类药物结构中的配体,以及通过与肠细胞膜上的受体结合来增加多肽药物的渗透性^[62]。

基于上述胃肠转运机制和吸收特性,将多肽药物制备成口服纳米粒给药系统以提高其给药稳定性是一种很有前途的研究策略。通常,微米级的颗粒可以被派尔淋巴结吸收。因此,口服纳米粒可以靶向到胃肠道的派尔集合淋巴结,通过跨膜转运和吸收进入体循环,并可利用特殊的载体材料制备,如生物粘附性肠溶释放功能微球,可有效提高多肽类药物的口服给药稳定性与生物利用度。

4 总结与展望

在过去十年中,随着市场份额的增加,口服给药在多肽药物研发中变得越来越有吸引力。尽管多肽口服给药存在重大障碍,但在开发用于局部或靶向治疗的长效生物制剂方面已经取得了相当

大的进展,通过克服多肽药物在稳定性和渗透性方面的障碍来提高其口服稳定性的各种新技术正在出现。酶抑制剂、渗透促进剂以及化学修饰等技术已经成功应用于口服多肽产品。纳米粒子技术具有其他方法无可比拟的优势,是研究最多的多肽口服给药载体。然而,由于纳米粒子的复杂性,制备成本高且不易放大。NPs 载药技术用于口服多肽药物还有诸多挑战要面临,更重要的是阐明纳米粒子与多肽或胃肠道环境之间相互作用的机制。

纳米粒子能够促进多肽药物的肠道转运,且其结构相对稳定,可以在一定程度上保护多肽药物免受胃肠道消化酶的降解。同时,纳米颗粒具有缓控的特性,可以缓释多肽药物,延长作用时间。虽然口服多肽药物相比于皮下注射有很大的优势,但也存在一些问题。如口服多肽纳米粒相比于皮下注射,其稳定性不佳;目前口服多肽纳米粒仅在小鼠等动物体内进行试验,其实验数据尚不适用于人体。

随着多肽口服给药系统和纳米技术的迅速发展,人类对胃肠道吸收屏障和机制以及多肽吸收机制的了解,基于纳米粒子,有望通过大型计算机模拟药物释放和吸收对口服多肽药物的各方面进行优化,设计出可用于临床的多肽口服给药系统。

参考文献:

- [1] JAIN D, MAHAMMAD S S, SINGH P P, et al. A review on parenteral delivery of peptides and proteins[J]. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2019, **45**(9): 1 403-1 420.
- [2] ZHU Q, CHEN Z, PAUL P K, et al. Oral delivery of proteins and peptides: Challenges, status quo and future perspectives[J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2021, **11**(8): 2 416-2 448.
- [3] DELIE F, BLANCO-PRÍETO M J. Polymeric particulates to improve oral bioavailability of peptide drugs[J]. *Molecules*, 2005, **10**(1): 65-80.
- [4] MAHER S, MRSNY R J, BRAYDEN D J. Intestinal permeation enhancers for oral peptide delivery[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2016, **106**(Pt B): 277-319.
- [5] MAHMOOD A, BERNKOP-SCHNÜRCH A. Sedds: A game changing approach for the oral administration of hydrophilic macromolecular drugs[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2019, **142**: 91-101.
- [6] DURÁN-LOBATO M, NIU Z, ALONSO M J. Oral delivery

- of biologics for precision medicine[J]. *Adv. Mater.*, 2020, **32**(13): e1901935.
- [7] LIU C, KOU Y, ZHANG X, et al. Strategies and industrial perspectives to improve oral absorption of biological macromolecules[J]. *Expert. Opin. Drug Deliv.*, 2018, **15**(3): 223-233.
- [8] SMART A L, GAISFORD S, BASIT A W. Oral peptide and protein delivery: Intestinal obstacles and commercial prospects[J]. *Expert. Opin. Drug Deliv.*, 2014, **11**(8): 1323-1335.
- [9] STILLHART C, VUČIĆEVIĆ K, AUGUSTIJNS P, et al. Impact of gastrointestinal physiology on drug absorption in special populations—An UNGAP review[J]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2020, **147**: 105280.
- [10] KHAN M S, ROBERTS M S. Challenges and innovations of drug delivery in older age[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2018, **135**: 3-38.
- [11] KOZIOLEK M, GRIMM M, BECKER D, et al. Investigation of pH and temperature profiles in the GI tract of fasted human subjects using the intellicap(®) system[J]. *J. Pharm. Sci.*, 2015, **104**(9): 2855-2863.
- [12] GRACIA R, YUS C, ABIAN O, et al. Enzyme structure and function protection from gastrointestinal degradation using enteric coatings[J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2018, **119**: 413-422.
- [13] ZHANG W, LI Y, ZOU P, et al. The effects of pharmaceutical excipients on gastrointestinal tract metabolic enzymes and transporters—An update[J]. *AAPS J.*, 2016, **18**(4): 830-843.
- [14] WHITCOMB D C, LOWE M E. Human pancreatic digestive enzymes[J]. *Dig. Dis. Sci.*, 2007, **52**(1): 1-17.
- [15] MINER-WILLIAMS W M, STEVENS B R, MOUGHAN P J. Are intact peptides absorbed from the healthy gut in the adult human[J]. *Nutr. Res. Rev.*, 2014, **27**(2): 308-329.
- [16] HE H, LU Y, QI J, et al. Biomimetic thiamine- and niacin-decorated liposomes for enhanced oral delivery of insulin[J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2018, **8**(1): 97-105.
- [17] WANG J, YADAV V, SMART A L, et al. Toward oral delivery of biopharmaceuticals: An assessment of the gastrointestinal stability of 17 peptide drugs[J]. *Mol. Pharm.*, 2015, **12**(3): 966-973.
- [18] BOEGH M, NIELSEN H M. Mucus as a barrier to drug delivery—understanding and mimicking the barrier properties[J]. *Basic Clin. Pharm. Toxicol.*, 2015, **116**(3): 179-186.
- [19] WU L, SHAN W, ZHANG Z, et al. Engineering nanomaterials to overcome the mucosal barrier by modulating surface properties[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2018, **124**: 150-163.
- [20] ZHANG X, CHENG H, DONG W, et al. Design and intestinal mucus penetration mechanism of core-shell nanocomplex[J]. *J. Control. Release*, 2018, **272**: 29-38.
- [21] LIPINSKI C A, LOMBARDO F, DOMINY B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings[J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001, **46**(1/3): 3-26.
- [22] TYAGI P, PECHENOV S, SUBRAMONY J. Oral peptide delivery: Translational challenges due to physiological effects[J]. *J. Control. Release*, 2018, **287**: 167-176.
- [23] AZAM Y J, MACHAVARAM K K, ROSTAMI-HODJEGAN A. The modulating effects of endogenous substances on drug metabolising enzymes and implications for inter-individual variability and quantitative prediction[J]. *Curr. Drug Metab.*, 2014, **15**(6): 599-619.
- [24] LEE S, TRINH T H T, YOO M, et al. Self-assembling peptides and their application in the treatment of diseases[J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, **20**(23): 5850.
- [25] AMBROSIO E, PODMORE A, GOMES DOS SANTOS A L, et al. Control of peptide aggregation and fibrillation by physical PEGylation[J]. *Biomacromolecules*, 2018, **19**(10): 3958-3969.
- [26] MAT D J L, CATTENOZ T, SOUCHON I, et al. Monitoring protein hydrolysis by pepsin using pH-stat: In vitro gastric digestions in static and dynamic pH conditions[J]. *Food Chem.*, 2018, **239**: 268-275.
- [27] LEE Y H, PERRY B A, LABRUNO S, et al. Impact of regional intestinal pH modulation on absorption of peptide drugs: Oral absorption studies of salmon calcitonin in beagle dogs[J]. *Pharm. Res.*, 1999, **16**(8): 1233-1239.
- [28] CHOONARA B F, CHOONARA Y E, KUMAR P, et al. A review of advanced oral drug delivery technologies facilitating the protection and absorption of protein and peptide molecules[J]. *Biotechnol. Adv.*, 2014, **32**(7): 1269-1282.
- [29] AGARWAL V, NAZZAL S, REDDY I K, et al. Transport studies of insulin across rat jejunum in the presence of chicken and duck ovomucoids[J]. *J. Pharm. Pharmacol.*,

- 2001, **53**(8):1 131-1 138.
- [30] SHAH R B, KHAN M A. Protection of salmon calcitonin breakdown with serine proteases by various ovomucoid species for oral drug delivery [J]. *J. Pharm. Sci.*, 2004, **93**(2):392-406.
- [31] SAM M, DAVID J, BRAYDE N. Overcoming poor permeability: Translating permeation enhancers for oral peptide delivery [J]. *Drug Discov. Today Technol.*, 2012, **9**(2): e71-e174.
- [32] SUZUKI T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions [J]. *Cell Mol. Life Sci.*, 2013, **70**(4):631-659.
- [33] GALLOWAY J A, CHANCE R E. Improving insulin therapy: Achievements and challenges [J]. *Horm. Metab. Res.*, 1994, **26**(12):591-598.
- [34] ARODA V R, BAIN S C, CARIOU B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): A randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial [J]. *Lancet Diabetes Endo.*, 2017, **5**(5):355-366.
- [35] BÆKDAL T A, BORREGAARD J, HANSEN C W, et al. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of lisinopril, warfarin, digoxin, and metformin in healthy subjects [J]. *Clin. Pharmacokinet.*, 2019, **58**(9):1 193-1 203.
- [36] ROBERTS M J, BENTLEY M D, HARRIS J M. Chemistry for peptide and protein PEGylation [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2002, **54**(4):459-476.
- [37] RYAN S M, WANG X, MANTOVANI G, et al. Conjugation of salmon calcitonin to a combed-shaped end functionalized poly (poly (ethylene glycol) methyl ether methacrylate) yields a bioactive stable conjugate [J]. *J. Control. Release*, 2009, **135**(1):51-59.
- [38] ARVEDSON T, O'KELLY J, YANG B B. Design rationale and development approach for pegfilgrastim as a long-acting granulocyte colony-stimulating factor [J]. *Bio. Drugs*, 2015, **29**(3):185-198.
- [39] CONIBEAR A C, CHAOUSIS S, DUREK T, et al. Approaches to the stabilization of bioactive epitopes by grafting and peptide cyclization [J]. *Biopolymers*, 2016, **106**(1):89-100.
- [40] NIELSEN D S, SHEPHERD N E, XU W, et al. Orally absorbed cyclic peptides [J]. *Chem. Rev.*, 2017, **117**(12):8 094-8 128.
- [41] MAMADOU A S, ANNIE M, FREDERIC L, et al. Synthesis of RGD amphiphilic cyclic peptide as fibrinogen or fibronectin antagonist [J]. *Lett. Pept. Sci.*, 1997, **4**(4/6):455-461.
- [42] SPICER C D, JUMEAUX C, GUPTA B, et al. Peptide and protein nanoparticle conjugates: Versatile platforms for biomedical applications [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**(10):3 574-3 620.
- [43] SHI J, KANTOFF P W, WOOSTER R, et al. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities [J]. *Nat. Rev. Cancer*, 2017, **17**(1):20-37.
- [44] BHATIA S. Nanoparticles types, classification, characterization, fabrication methods and drug delivery applications [J]. *Natural Polymer Drug Delivery Systems*, doi: 10.1007/978-3-319-41129-3_2.
- [45] FLOREK J, CAILLARD R, KLEITZ F. Evaluation of mesoporous silica nanoparticles for oral drug delivery-current status and perspective of MSNs drug carriers [J]. *Nanoscale*, 2017, **9**(40):15 252-15 277.
- [46] WU C H, CHEN Y P, WU S H, et al. Enhanced non-endocytotic uptake of mesoporous silica nanoparticles by shortening the peptide transporter arginine side chain [J]. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2013, **5**(23):12 244-12 248.
- [47] LUO G F, CHEN W H, LIU Y, et al. Multifunctional enveloped mesoporous silica nanoparticles for subcellular co-delivery of drug and therapeutic peptide [J]. *Sci. Rep.*, 2014, **4**:6 064.
- [48] LEE Y, THOMPSON D H. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery [J]. *Wires. Nanomed. Nanobi.*, 2017, **9**(5):10.
- [49] PARMENTIER J, HOFHAUS G, THOMAS S, et al. Improved oral bioavailability of human growth hormone by a combination of liposomes containing bio-enhancers and tetraether lipids and omeprazole [J]. *J. Pharm. Sci.*, 2014, **103**(12):3 985-3 993.
- [50] LUNDQUIST P, ARTURSSON P. Oral absorption of peptides and nanoparticles across the human intestine: Opportunities, limitations and studies in human tissues [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2016, **106**(Pt B):256-276.
- [51] GRADAUER K, BARTHELMES J, VONACH C, et al. Liposomes coated with thiolated chitosan enhance oral peptide delivery to rats [J]. *J. Control. Release*, 2013, **172**(3):872-878.

- [52] YU Z, MA L, YE S, et al. Construction of an environmentally friendly octenylsuccinic anhydride modified pH-sensitive chitosan nanoparticle drug delivery system to alleviate inflammation and oxidative stress [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2020, **236**: 115-972.
- [53] ZHAO Y N, XU X, WEN N, et al. A drug carrier for sustained zero-order release of peptide therapeutics [J]. *Sci. Rep.*, 2017, **7**(1): 5-524.
- [54] FRÖHLICH E, ROBLEGG E. Oral uptake of nanoparticles: Human relevance and the role of in vitro systems [J]. *Arch. Toxicol.*, 2016, **90**(10): 2-297-2-314.
- [55] DESAI M P, LABHASETWAR V, AMIDON G L, et al. Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: Effect of particle size [J]. *Pharm. Res.*, 1996, **13**(12): 1-838-1-845.
- [56] PARK J H, SARAVANAKUMAR G, KIM K, et al. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2010, **62**(1): 28-41.
- [57] CHANG T Y, CHEN C C, CHENG K M, et al. Trimethyl chitosan-capped silver nanoparticles with positive surface charge: Their catalytic activity and antibacterial spectrum including multidrug-resistant strains of acinetobacter baumannii [J]. *Colloid. Surface. B*, 2017, **155**: 61-70.
- [58] YUN Y, CHO Y W, PARK K. Nanoparticles for oral delivery: Targeted nanoparticles with peptidic ligands for oral protein delivery [J]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2013, **65**(6): 822-832.
- [59] TOORISAKA E, WATANABE K, ONO H, et al. Intestinal patches with an immobilized solid-in-oil formulation for oral protein delivery [J]. *Acta Biomater.*, 2012, **8**(2): 653-658.
- [60] SHAKWEH M, PONCHEL G, FATTAL E. Particle uptake by Peyer's patches: A pathway for drug and vaccine delivery [J]. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2004, **1**(1): 141-163.
- [61] RENUKUNTLA J, VADLAPUDI A D, PATEL A, et al. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins [J]. *Int. J. Pharm.*, 2013, **447**(1/2): 75-93.
- [62] AMET N, WANG W, SHEN W C. Human growth hormone-transferrin fusion protein for oral delivery in hypophysectomized rats [J]. *J. Control. Release*, 2010, **141**(2): 177-182.