

口服多肽和蛋白质药物的研究进展

柳梦媛¹, 徐晨², 姚文兵¹, 田泓^{1*}

(1. 中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 211198; 2. 北京三元基因药业股份有限公司, 北京 102600)

【摘要】多肽和蛋白质药物由于其特异性高、安全性高的特点已广泛应用于各种疾病的临床治疗,但其主要给药途径是注射给药,降低了患者的依从性。口服作为一种安全性高、依从性强的给药途径逐渐成为研究焦点,但胃肠道的结构组织和生理功能使得多肽和蛋白质药物口服后生物利用度低、半衰期短。口服后多肽和蛋白质药物的吸收成为此类药物口服给药途径开发的瓶颈,但随着技术的发展,近年来对促进多肽和蛋白质药物口服吸收的研究在临床前和临床试验方面均取得较大进展。综述多肽和蛋白质药物口服吸收途径、影响因素、提高多肽和蛋白质药物口服吸收的方法以及相关临床试验的研究进展。

【关键词】多肽和蛋白质药物;口服给药途径;胃肠道吸收;临床试验

【中图分类号】R945 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1001-5094 (2021) 06-0452-08

Research Progress of Oral Peptide and Protein Drugs

LIU Mengyuan¹, XU Chen², YAO Wenbing¹, TIAN Hong¹

(1. School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Beijing Triprime Gene Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 102600, China)

【Abstract】 Peptides and protein drugs have been widely used in clinical practice, with advantages of high specificity, safety and activity. However, these drugs still require parenteral administration, which can be a deterrent to medication compliance. There is a growing interest in oral delivery due to its high safety and good compliance, but it faces tremendous challenges of low bioavailability and short half-life, which are related to structural organization and physiological function of the gastrointestinal tract. The poor bioavailability of peptides and protein drugs has become a bottleneck in the development of oral drug delivery pathways of such drugs. However, with the development of technology, the research on the promotion of the oral absorption of peptides and protein drugs has achieved much progress in preclinical and clinical trials in recent years. This paper reviews recent advances in research on absorption pathways of peptides and protein drugs, influence factors, strategies to promote their oral absorption as well as related clinical trials.

【Key words】 peptide and protein drug; oral delivery; gastrointestinal absorption; clinical trial

自1953年首个具有生物活性的多肽成功合成以来,多肽和蛋白质药物的研究发展迅速^[1]。随着生物技术的发展,多肽和蛋白质药物广泛应用于多种疾病的治疗中,包括血液系统疾病、癌症、内分泌系统疾病、心血管系统疾病、免疫系统疾病、呼吸系统疾病等。为保证多肽和蛋白质药物在体内的最高生物利用度和活性,目前其主要给药途径仍是注射给药,但这大大降低了患者的依从性。由此,多种不同的给药方式已被开发,包括口服给药、鼻腔给药、口腔黏膜给药、肺部吸入给药、直肠给药、阴道给药、结膜给药、经皮给药等,其中口服给药

是最方便、患者依从性最高的给药方式,所以对多肽和蛋白质药物口服给药途径的开发一直是研究的热点。

但胃肠道特有的生理环境给口服多肽和蛋白质药物的开发带来了巨大挑战,消化道不仅是摄取营养物质的场所,还是抵御内外病原微生物和外来异物入侵的屏障,同时也阻碍了药物的吸收,胃肠道内各种酶和pH的降解作用、肠道屏障以及生物外排系统均会对多肽和蛋白质药物的吸收产生影响^[2]。为克服这些影响因素,通过不同机制提高多肽和蛋白质药物口服吸收的方法不断被开发,有些方法已趋于成熟,但大多数距进入临床试验阶段仍有较大差距^[3]。本文对口服多肽和蛋白质口服吸收途径、影响因素、提高多肽和蛋白质药物口服吸收的方法以及相关临床试验进行综述。

接受日期: 2021-04-25

***通信作者:** 田泓, 教授, 博士生导师;

研究方向: 肿瘤免疫治疗, 多肽、蛋白质类药物设计与优化;

Tel: 025-83271543; **E-mail:** tinahew@139.com

1 多肽和蛋白质药物口服吸收途径

1.1 细胞旁路途径

细胞旁路途径指多肽和蛋白质穿过肠上皮细胞间隙到达基底外侧, 是一种无需能量消耗的被动运输途径, 依赖于肠上皮细胞两侧的药物浓度和电势差。然而细胞间的紧密连接只允许水分子和必要的离子通过, 选择性阻挡大分子、毒素和微生物, 阻碍了多肽和蛋白质药物的细胞旁路吸收途径^[4]。

1.2 跨细胞途径

跨细胞途径指多肽和蛋白质被肠上皮细胞吸收, 在细胞内移动, 最后被释放到基底外侧的过程。由于细胞膜在不存在特定转运蛋白的情况下不允许多肽和蛋白质这类亲水性溶质通过, 其摄取主要依赖于内吞作用。即使多肽和蛋白质药物成功进入吸

收性肠细胞, 一系列细胞内途径会促使外源蛋白进入溶酶体途径, 从而导致药物降解, 或将外源蛋白重新送回黏膜表面进行腔分泌而不是基底外侧分泌, 无法进入循环系统发挥药效^[5]。与普通的吸收性肠细胞相比, M 细胞运输物质的能力更强。M 细胞是胃肠道上皮细胞内一种特殊的抗原摄取细胞, 具有高内吞和低降解特性, 可能在多肽和蛋白质药物的运输中起着重要的作用。

2 消化道对多肽和蛋白质药物口服吸收的影响因素

消化道对多肽和蛋白质药物口服吸收的影响因素见图 1。

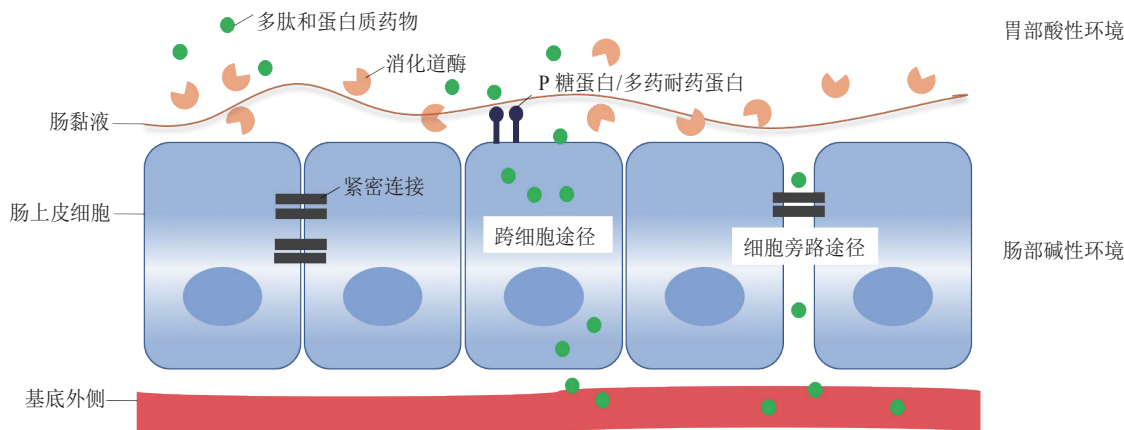


图 1 多肽和蛋白质药物口服吸收影响因素示意图^[2]

Figure 1 Schematic diagram of factors affecting the oral absorption of peptides and protein drugs

2.1 生化屏障

生化屏障指消化道的酸碱环境和消化酶的降解作用对多肽和蛋白质药物的影响。胃部酸性环境 (pH 1.2~3.0) 和肠碱性环境 (pH 6.5~8.0) 会引起 pH 诱导的多肽和蛋白质药物氧化、脱酰胺或水解, 导致其失活。此外, 胃肠道内的多种蛋白水解酶以及刷状缘膜中的蔗糖酶和数十种肽酶, 也能导致多肽和蛋白质药物失活^[6]。

2.2 物理屏障

2.2.1 肠黏液屏障 肠黏液是由胃黏液细胞和肠上皮杯状细胞分泌的黏蛋白构成的凝胶网状结构。分泌的黏蛋白通过二硫键连接形成高度糖基化的大分子, 从而可以稳定黏蛋白复合物并防止酶促降解^[7]。当

药物与黏液层相互作用时, 会遇到以下障碍: 1) 黏液不断分泌和脱落, 药物或药物输送系统必须向上游扩散才能到达和穿过肠上皮; 2) 黏蛋白网络对多肽和蛋白质药物的通透性低; 3) 黏液能够与存在于黏膜表面的药物、毒素等形成多种低亲和力的相互作用。

2.2.2 肠上皮屏障 肠上皮屏障包括细胞间复合物以及吸收性肠细胞。这些单层极化细胞通过紧密连接、黏性连接和桥粒互相连接。这些复合物形成致密的结构以维持上皮的完整性, 同时阻碍了多肽和蛋白质药物的细胞旁路途径。此外, 多肽和蛋白质药物被肠上皮细胞吸收后可能会进入溶酶体途径被降解, 也可能经腔内分泌重新到达黏膜表面^[8]。

2.3 生物外排系统

多药耐药蛋白和 P-糖蛋白等外排系统与细胞内代谢酶(如细胞色素 P450 酶)的结合也是导致多肽和蛋白质药物口服生物利用度低的重要因素^[9]。

3 提高多肽和蛋白质药物口服吸收的方法

目前针对胃肠道不同区域促进多肽和蛋白质药物吸收的改进策略见图 2。



图 2 针对胃肠道不同区域促进多肽和蛋白质药物吸收的改进策略^[2]

Figure 2 Strategies to promote the absorption of peptides and protein drugs in different areas of the gastrointestinal tract

3.1 微粒给药系统

3.1.1 微球 微球是药物在聚合物基质中均匀分散形成的微小球状体。微球具有许多优点,如胃排空快、药物释放快、增加药物溶解度、降低毒性,还能有效保护被包裹的药物不被降解,并控制药物释放。

Martínez-López 等^[10]以阿魏酸为原料,制备了不同胰岛素/木聚糖质量比的阿拉伯木聚糖微球,在体外控释实验中微球保留了约 75% 的胰岛素,对糖尿病小鼠模型具有显著降血糖作用。Zhou 等^[11]合成了载 35% 胰岛素的铁基金属有机骨架(metal-organic framework, MOF)纳米粒并将其嵌入到可生物降解的微球中,该微球能有效防止 MOF 纳米粒在酸性条件下的降解,并能在模拟肠液中释放 MOF 纳米粒,糖尿病大鼠经口给药该微球后血浆胰岛素水平明显升高,降糖作用明显增强,相对利用度为 7.8%。Zhang 等^[12]制备的载胰岛素微球经口给药糖尿病大鼠后观察到明显的剂量依赖性降糖作用。

3.1.2 微乳 微乳是表面活性剂、油和(或)水分子通过物理力(特别是疏水相互作用)聚集在一起的

热力学稳定的胶体分散体。微乳可增加药物溶解度,具有制备简单、黏度低、包封率高等优点。微乳分为水包油型微乳(O/W)和油包水型微乳(W/O),其中 W/O 型微乳能够显著改善胃肠道对多肽和蛋白质的吸收能力。

Momoh 等^[13]开发了一种以蜗牛黏蛋白为基础的口服胰岛素微乳系统,该系统胰岛素包封率在 70% 以上,体外释放保持在 10 h 以上,糖尿病大鼠模型经口给药 8 h 后仍能有效降低血糖水平。Kaur 等^[14]研制了含胡椒碱作为吸收促进剂、白蛋白作为胰岛素口服稳定剂的 W/O/W 型微乳,Caco-2 细胞对该微乳比游离胰岛素具有更高的摄取能力。

3.1.3 脂质体 脂质体由尾对尾排列的磷脂分子同心环组成,主要通过疏水作用结合在一起。脂质体可以将亲水性物质包裹在其亲水核心内,并将两亲性或亲脂性物质包裹在其疏水脂质双层内。因此,脂质体既可以包裹亲水性蛋白质,也可以包裹具有较大疏水结构域的蛋白质(如镶嵌在细胞膜上的蛋白质)。

Wu 等^[15]制备了脱氧胆酸和壳聚糖共轭修饰脂质体,该脂质体可以保护胰岛素不被 Caco-2 细胞内溶酶体破坏,在糖尿病大鼠模型中显示出显著降血糖作用,口服生物利用度为 16.1%。Wang 等^[16]将牛血清白蛋白吸附到阳离子脂质体上,形成蛋白质冠状脂质体,目的是克服黏液和上皮屏障,对糖尿病大鼠空肠内给药后有明显的降血糖作用,口服生物利用度最高可达 11.9%。

3.1.4 纳米粒 纳米粒是直径在 10~100 nm 的超微小药物载体,使被包裹的多肽和蛋白质药物免受胃肠道环境的破坏。制备纳米粒的载体材料分为天然材料和合成材料:天然材料包括明胶、透明质酸、纤维素、壳聚糖、环糊精等;合成材料包括聚乳酸-羟基乙酸、聚己内酯、聚酸酐等。天然高分子材料降解较快,药物释放速度较快;合成高分子材料释放速度相对较慢,可持续数天或数周。

pH 响应型载体可以保护多肽和蛋白质药物免受胃中酸性环境的影响,在肠道中性或碱性环境下释放药物,并增加肠上皮对多肽和蛋白质药物的通透性。应用较广泛的材料有壳聚糖、海藻酸盐、

Eudradit®-S100 (ES)、Eudradit®-L100 (EL), 这些材料通常具有低毒、良好的黏附性和生物相容性。近年来还有研究人员将维生素 B₁₂ 与 pH 响应型载体

结合, 利用人体天然的维生素 B₁₂ 运输系统提高多肽和蛋白质药物在肠道的吸收。用于口服递送多肽和蛋白质药物的 pH 响应型载体见表 1。

表 1 用于口服递送多肽和蛋白质药物的 pH 响应型载体

Table 1 pH-responsive carriers on oral delivery of peptides and protein drugs

载体材料	模型药物	动物	结果	参考文献
IN-Z-CSA	胰岛素	小鼠	具有显著降血糖作用, 相对生物利用度为 15.19%	[17]
EGAC-Ins	胰岛素	大鼠	促进结肠对胰岛素的吸收, 并显著降低糖尿病大鼠的血糖水平	[18]
CSAD-VB12	胰岛素	小鼠	产生更高的肠道滞留效应和靶向性吸收	[19]

IN-Z-CSA: 壳聚糖包衣玉米醇溶蛋白-羧甲基化短链直链淀粉纳米复合材料; EGAC-Ins: 有机黏土/乙二醇壳聚糖/ES 纳米复合体系; CSAD-VB₁₂: 维生素 B₁₂ 修饰的两亲性海藻酸钠衍生物

3.2 吸收促进剂

吸收促进剂是一种能瞬时提高肠道上皮屏障通透性以促进口服生物利用度低的大分子渗透的物质^[20]。近年来吸收促进剂用于口服递送多肽和蛋白质药物的研究进展如表 2 所示, 其中以 *N*-[8-(2-羟苯基)氨基]辛酸钠 (*N*-[8-(2-hydroxybenzoyl)

aminocaprylate], SNAC) 为吸收促进剂的口服胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂索马鲁肽 (Rybelsus®) 已成功上市, 用于治疗 2 型糖尿病。大多数吸收促进剂仍存在一定安全性问题, 可能会引起肠上皮损伤, 导致肠道炎症以及病原体和毒素共吸收。

表 2 用于口服递送多肽和蛋白质药物的吸收促进剂

Table 2 Permeation enhancers on oral delivery of peptides and protein drugs

载体材料	结果	参考文献
扰乱质膜来增加流动性	主要指表面活性剂, 目前进入临床试验的是作用温和的表面活性剂, 能够在保证安全性的前提下提高口服生物利用度, 如 SNAC 和癸酸钠 (C ₁₀)	[21]
	不同疏水离子对形成的自乳化给药系统	[22]
利用与肠上皮细胞膜中的物质结合促进吸收	利用无毒的霍乱毒素 β 亚单位与肠上皮细胞中的单唾液酸四己糖神经节苷脂结合穿过肠道屏障	[23]
靶向紧密连接开放所涉及的序列	微生物毒素如闭锁带毒素、病毒蛋白 8、产气荚膜梭菌肠毒素以及没有毒力因子的低相对分子质量结构类似物。目前一种基于毒素的系统——Cholex 应用分子运输系统通过口服输送 IL-10 正在进行临床试验	[24]
与细胞外 Ca ²⁺ 螯合, 破坏黏附连接	螯合剂如 EDTA、EGTA	[25]

SNAC: *N*-[8-(2-羟苯基)氨基]辛酸钠; EDTA: 乙二胺四乙酸; EGTA: 乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸

3.3 细胞穿透肽

细胞穿透肽由 5~30 个氨基酸构成, 通常是从能有效进行膜转位或入侵细胞的病毒、非病毒蛋白或更小的分子中提取的多肽序列^[3]。与传统的吸收促进剂不同, 细胞穿透肽能够通过细胞内吞作用和直接转位等机制促使药物被肠上皮细胞吸收, 而不会破坏肠上皮屏障, 具有较高的安全性^[26]。由于细胞穿透肽同属于肽类, 同样需要保护, 这也是细胞穿透肽自身的局限性。

Li 等^[27]为改善胰岛素口服吸收, 制备了新型细胞穿透肽 (SAR6EW) 壳聚糖纳米载体, 体内实验表明, 口服该纳米粒对糖尿病大鼠的降糖效果优于无细胞穿透肽的纳米粒。Guo 等^[28]则以细胞穿透

肽和两亲性壳聚糖衍生物修饰的纳米粒为载体, 以促进胰岛素在结肠吸收, 对糖尿病大鼠模型的疗效评价表明, 经细胞穿透肽修饰后纳米粒的降糖效果是无细胞穿透肽修饰纳米粒的 1.79 倍。

3.4 肠道黏附贴片

肠道黏附贴片可防止药物在胃肠道内降解, 通过在给药部位形成局部药库来促进其肠道吸收, 并提供单向、受控的药物释放, 同时防止腔内药物丢失。肠道黏附贴片是 2~4 层独特的口服给药装置, 以控释方式输送药物。不同类型肠道黏附贴片组成及功能如表 3^[29]和图 3^[30]所示。

Gupta 等^[31]用卡波姆、果胶和羧甲基纤维素的混合物制备了一种肠道贴片, 不仅对小肠有强

大黏附力, 还提高了艾塞那肽的口服生物利用度。Banerjee 等^[32-33]则在装载有胰岛素的肠道贴片中加入了吸收促进剂和蛋白酶抑制剂, 进一步增加了降糖效果; 随后开发了胆碱和香叶酸盐离子液体, 增强了胰岛素的细胞旁路转运, 并通过使黏液层变薄

促进吸收^[34]; 在之后的研究中在肠道贴片的基础上引入离子导入技术, 即通过对肠细胞施加电流来打开紧密连接^[35], Zhuang 等^[36]已开发出一种电子胶囊, 可以在胃肠道以受控的方式输送药物。

表 3 肠道黏附贴片组成及功能

Table 3 Composition and function of intestinal adhesion patches

组成	材料	功能
载药黏附层	壳聚糖及其硫化衍生物、果胶、聚丙烯酸、海藻酸盐、聚乙烯醇和纤维素衍生物	通过阳离子聚合物和黏蛋白上的唾液酸残基之间的电荷相互作用, 或者通过氢键和聚合物链缠结, 确保对肠黏膜的强大黏附力
背衬层	乙基纤维素或醋酸纤维素等不透水聚合物	防止药物从管腔中排出, 保证药物在黏膜表面单向释放, 同时阻止蛋白水解酶降解所装载的蛋白质
pH 敏感层	Eudradit®-S100 或 Eudradit®-L100	保证药物不会在胃的酸性环境中释放而是在肠道中释放, 实现靶向给药

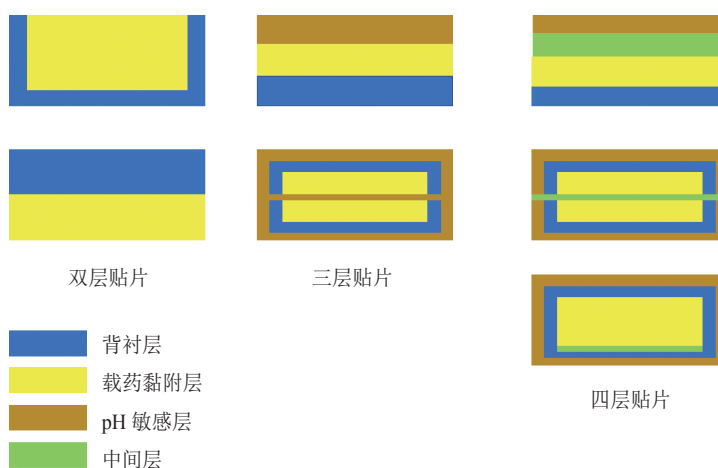


图 3 不同类型肠道黏附贴片示意图

Figure 3 Schematic diagram of different types of intestinal adhesion patches

虽然对肠道贴片口服给药系统的研究取得积极进展, 但需要进行安全性、稳定性和大规模生产可行性评估来确定其临床适用性。随着技术的发展和新型材料的探索, 肠道黏附贴片可能发展为高效的口服给药系统。

3.5 水凝胶

水凝胶具有三维交联分子结构, 可吸收大量水

分并在生理环境中膨胀。水凝胶中含有水、交联聚合物、蛋白质以及黏附性聚合物, 有助于延长多肽和蛋白质药物在特定肠道区域的滞留时间, 同时防止被蛋白酶降解^[37]。水凝胶的这些特性在胰岛素、疫苗等多肽和蛋白质药物的口服递送中产生了显著的效果, 用于口服递送多肽和蛋白质药物的水凝胶如表 4 所示。

表 4 用于口服递送多肽和蛋白质药物的水凝胶

Table 4 Hydrogel on oral delivery of peptides and protein drugs

水凝胶	模型药物	动物	结果	参考文献
聚(甲基丙烯酸-g-乙二醇)	模型抗原: 卵清蛋白 佐剂: 霍乱毒素	大鼠	提高大鼠血浆中抗卵清蛋白 IgG 水平	[38]
细菌纤维素接枝聚丙烯酸	胰岛素	大鼠	降血糖效果更加显著, 且相对生物利用度提高了 7.45 倍	[39]
三维透明质酸	胰岛素	大鼠	降糖效果更持久	[40]
pH 敏感肽	胰岛素	小鼠	有效调节血糖水平	[41]

4 口服多肽和蛋白质药物临床试验

目前已成功上市的口服多肽药物有索马鲁肽 (Rybelsus[®]) 和奥曲肽 (MYCAPSSA[®])。诺和诺德公司 (Novo Nordisk) 的口服索马鲁肽药物活性成分与注射剂相同, 但诺和诺德将其与促吸收剂 SNAC 共制剂, 可直接通过口服吸收。在包括 10 项 III 期临床试验的“先锋”计划中, 研究人员考察了每日 1 次口服索马鲁肽治疗 2 型糖尿病的安全性和有效性, 包括与口服药物西格列汀、恩格列净以及注射用利拉鲁肽进行的头对头研究。研究结果显示, 口服索马鲁肽在安全性和耐受性方面与其他 GLP-1 受体激动剂一致, 且在降低糖化血红蛋白和减轻体重方面优于以上 3 种药物, 2019 年 9 月

20 日美国 FDA 批准该药物上市, 用于治疗 2 型糖尿病^[42-43]。Tuvia 等^[44] 使用其开发的瞬间透水性改性剂 (transient permeability enhancer, TPE[®]) 研制的缓释奥曲肽胶囊, 能够防止奥曲肽受到消化酶的降解, 并打开紧密连接促进其在结肠的吸收。在猴和人药代动力学研究中, 口服 20 mg 奥曲肽与皮下注射 0.1 mg 奥曲肽的药代动力学曲线无显著差异^[45], 随后的 III 期临床试验结果表明接受口服奥曲肽治疗的患者在实验结束时的平均胰岛素样生长因子水平在正常范围内^[46], 该药于 2020 年 6 月 26 日由美国 FDA 批准上市, 用于治疗肢端肥大症。目前口服多肽和蛋白质药物正在开展的临床试验如表 5 所示。

表 5 口服多肽和蛋白质药物临床试验相关进展

Table 5 Progress of clinical trials of oral peptides and protein drugs

药物	适应证	临床试验阶段	结果	参考文献
胰岛素	2 型糖尿病	I 期	餐前 10~20 min 给药有更好的降糖效果, 餐间间隔 6 h 吸收更好, 高纤维膳食对药物吸收影响最小, 该药物在患者中耐受性良好	[47]
重组人甲状旁腺激素 (1-31) NH ₂ 肠溶片	甲状旁腺功能减退	II 期	骨形成标记物骨钙素在第 4、12 和 24 周分别增加了 32%、21% 和 23%	[48]
干扰素 α 含片	预防丙型肝炎复发	II 期	与安慰剂组相比, 无明显不良反应。口服干扰素 500 IU·d ⁻¹ 对轻度肝纤维化的慢性丙型肝炎患者的复发有边缘抑制作用	[49]

5 结语与展望

目前多肽和蛋白质药物口服给药系统仍是研究热点, 多种促进吸收的方法也已被开发, 其中 GLP-1 受体激动剂与吸收促进剂 SNAC 共制剂为口服索马鲁肽并成功上市, 无疑是口服多肽和蛋白质药物取得的重大成果, 但大多方法距离临床应用仍有较大的差距。

除自身还有进步空间外, 这些方法只改善了药物的吸收问题, 而被肠道吸收之后这些不再受保护

的多肽和蛋白质药物分子还需要随着血液循环才能到达作用部位, 在这个过程中不仅会受到血浆中内肽酶和外肽酶的降解, 还要经历肝脏的首过代谢, 这些因素均有可能导致这些药物在到达作用部位之前失活。此外, 目前任何一种制剂技术制备的口服多肽和蛋白质药物的生物利用度远低于注射剂, 需要大量合成, 这大大提高了生产成本。这些方法用于多肽和蛋白质药物口服给药系统临床研究需要蛋白质化学以及制剂技术的共同发展。

[参考文献]

- [1] Cao S J, Xu S, Wang H M, *et al.* Nanoparticles: oral delivery for protein and peptide drugs[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(5): 190. DOI: 10.1208/s12249-019-1325-z.
- [2] Drucker D J. Advances in oral peptide therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(4): 277-289.
- [3] Rehmani S, Dixon J E. Oral delivery of anti-diabetes therapeutics using cell penetrating and transcytosing peptide strategies[J]. *Peptides*, 2018, 100: 24-35.
- [4] Xu Y, Shrestha N, Pr at V, *et al.* Overcoming the intestinal barrier: a look into targeting approaches for improved oral drug delivery systems[J]. *J Control Release*, 2020, 322: 486-508.
- [5] Madni A, Rehman S, Sultan H, *et al.* Mechanistic approaches of internalization, subcellular trafficking, and cytotoxicity of nanoparticles for targeting the small intestine[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 22(1): 3. DOI: 10.1208/s12249-020-01873-z.
- [6] Yamamoto A, Ukai H, Morishita M, *et al.* Approaches to improve

- intestinal and transmucosal absorption of peptide and protein drugs[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 211: 107537. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107537.
- [7] He S, Liu Z, Xu D. Advance in oral delivery systems for therapeutic protein[J]. *J Drug Target*, 2019, 27(3): 283–291.
- [8] Wright L, Barnes T J, Prestidge C A. Oral delivery of protein-based therapeutics: gastroprotective strategies, physiological barriers and *in vitro* permeability prediction[J]. *Int J Pharm*, 2020, 585: 119488. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119488.
- [9] Varamini P, Toth I. Recent advances in oral delivery of peptide hormones[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(4): 507–522.
- [10] Martínez-López A L, Carvajal-Millan E, Sotelo-Cruz N, *et al.* Enzymatically cross-linked arabinoxylan microspheres as oral insulin delivery system[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 126: 952–959.
- [11] Zhou Y, Liu L, Cao Y, *et al.* A nanocomposite vehicle based on metal-organic framework nanoparticle incorporated biodegradable microspheres for enhanced oral insulin delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(20): 22581–22592.
- [12] Zhang H, Wang W, Li H, *et al.* Microspheres for the oral delivery of insulin: preparation, evaluation and hypoglycaemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(1): 109–115.
- [13] Momoh M A, Franklin K C, Agbo C P, *et al.* Microemulsion-based approach for oral delivery of insulin: formulation design and characterization[J]. *Heliyon*, 2020, 6(3): e03650. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03650.
- [14] Kaur I, Nallamothe B, Kuche K, *et al.* Exploring protein stabilized multiple emulsion with permeation enhancer for oral delivery of insulin[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 167: 491–501.
- [15] Wu S, Bin W, Tu B, *et al.* A delivery system for oral administration of proteins/peptides through bile acid transport channels[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(6): 2143–2152.
- [16] Wang A, Yang T, Fan W, *et al.* Protein corona liposomes achieve efficient oral insulin delivery by overcoming mucus and epithelial barriers[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(12): e1801123. DOI: 10.1002/adhm.201801123.
- [17] Ji N, Hong Y, Gu Z, *et al.* Chitosan coating of zein-carboxymethylated short-chain amylose nanocomposites improves oral bioavailability of insulin *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Control Release*, 2019, 313: 1–13. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.10.006.
- [18] Lee S H, Back S Y, Song J G, *et al.* Enhanced oral delivery of insulin via the colon-targeted nanocomposite system of organoclay/glycol chitosan/Eudragit® S100[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 104. DOI: 10.1186/s12951-020-00662-x.
- [19] Long L, Lai M, Mao X, *et al.* Investigation of vitamin B₁₂-modified amphiphilic sodium alginate derivatives for enhancing the oral delivery efficacy of peptide drugs[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 7743–7758.
- [20] Maher S, Geoghegan C, Brayden D J. Intestinal permeation enhancers to improve oral bioavailability of macromolecules: reasons for low efficacy in humans[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(2): 273–300.
- [21] Twarog C, Fattah S, Heade J, *et al.* Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: a comparison between salcaprozate sodium (SNAC) and sodium caprate (C₁₀)[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 78. DOI: 10.3390/pharmaceutics11020078.
- [22] Bonengel S, Jelkmann M, Abdulkarim M, *et al.* Impact of different hydrophobic ion pairs of octreotide on its oral bioavailability in pigs[J]. *J Control Release*, 2018, 273: 21–29.
- [23] Melkounov A, St-Jean I, Banquy X, *et al.* Gm1-binding conjugates to improve intestinal permeability[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(1): 60–70.
- [24] Taverner A, Mackay J, Laurent F, *et al.* Cholix protein domain I functions as a carrier element for efficient apical to basal epithelial transcytosis[J]. *Tissue Barriers*, 2020, 8(1): 1710429. DOI: 10.1080/21688370.2019.1710429.
- [25] Bak A, Ashford M, Brayden D J. Local delivery of macromolecules to treat diseases associated with the colon[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 136/137: 2–27.
- [26] Kurrikoff K, Langel Ü. Recent CPP-based applications in medicine[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(11): 1183–1191.
- [27] Li L, Yang L, Li M, *et al.* A cell-penetrating peptide mediated chitosan nanocarriers for improving intestinal insulin delivery[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 174: 182–189.
- [28] Guo F, Zhang M, Gao Y, *et al.* Modified nanoparticles with cell-penetrating peptide and amphipathic chitosan derivative for enhanced oral colon absorption of insulin: preparation and evaluation[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(6): 2003–2014.
- [29] Kirsch K, Hanke U, Weitschies W. An overview of intestinal wafers for oral drug delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 114: 135–

- 144.
- [30] Banerjee A, Mitragotri S. Intestinal patch systems for oral drug delivery[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 36: 58–65.
- [31] Gupta V, Hwang B H, Doshi N, *et al.* Delivery of exenatide and insulin using mucoadhesive intestinal devices[J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(6): 1993–2007.
- [32] Banerjee A, Lee J, Mitragotri S. Intestinal mucoadhesive devices for oral delivery of insulin[J]. *Bioeng Transl Med*, 2016, 1(3): 338–346.
- [33] Banerjee A, Wong J, Gogoi R, *et al.* Intestinal micropatches for oral insulin delivery[J]. *J Drug Target*, 2017, 25(7): 608–615.
- [34] Banerjee A, Ibsen K, Brown T, *et al.* Ionic liquids for oral insulin delivery[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(28): 7296–7301.
- [35] Banerjee A, Chen R, Arafin S, *et al.* Intestinal iontophoresis from mucoadhesive patches: a strategy for oral delivery[J]. *J Control Release*, 2019, 297: 71–78.
- [36] Zhuang Y, Hou W, Zheng X, *et al.* A mems-based electronic capsule for time controlled drug delivery in the alimentary canal[J]. *Sensor Actuat A Physl*, 2011, 169(1): 211–216.
- [37] Jabbari E. Hydrogels for cell delivery[J]. *Gels*, 2018, 4(3): 58. DOI: 10.3390/gels4030058.
- [38] Yoshida M, Kamei N, Muto K, *et al.* Complexation hydrogels as potential carriers in oral vaccine delivery systems[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 112: 138–142.
- [39] Ahmad N, Mohd Amin M C, Ismail I, *et al.* Enhancement of oral insulin bioavailability: *in vitro* and *in vivo* assessment of nanoporous stimuli-responsive hydrogel microparticles[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(5): 621–632.
- [40] Li L, Jiang G, Yu W, *et al.* A composite hydrogel system containing glucose-responsive nanocarriers for oral delivery of insulin[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 69: 37–45.
- [41] Li X, Fu M, Wu J, *et al.* pH-sensitive peptide hydrogel for glucose-responsive insulin delivery[J]. *Acta Biomater*, 2017, 51: 294–303.
- [42] Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, *et al.* Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 392–406.
- [43] Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, *et al.* Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 377–391.
- [44] Tuvia S, Pelled D, Marom K, *et al.* A novel suspension formulation enhances intestinal absorption of macromolecules via transient and reversible transport mechanisms[J]. *Pharm Res*, 2014, 31(8): 2010–2021.
- [45] Tuvia S, Atsmon J, Teichman S L, *et al.* Oral octreotide absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and effective growth hormone suppression[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2362–2369.
- [46] Samson S L, Nachtigall L B, Fleseriu M, *et al.* Maintenance of acromegaly control in patients switching from injectable somatostatin receptor ligands to oral octreotide[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10): e3785–e3797.
- [47] Khedkar A, Lebovitz H, Fleming A, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin tregopil in relation to premeal dosing time, between meal interval, and meal composition in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9(1): 74–86.
- [48] Henriksen K, Andersen J R, Riis B J, *et al.* Evaluation of the efficacy, safety and pharmacokinetic profile of oral recombinant human parathyroid hormone [rhPTH(1-31)NH₂] in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Bone*, 2013, 53(1): 160–166.
- [49] Lee C M, Chen C Y, Chien R N, *et al.* A double-blind randomized controlled study to evaluate the efficacy of low-dose oral interferon-alpha in preventing hepatitis c relapse[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34(3): 187–194.



【专家介绍】田涇：博士、教授、博士生导师。中国生物化学与分子生物学学会工业生化分会理事。

2010年毕业于中国药科大学并获博士学位；主要研究方向遗传密码扩充技术及其在肿瘤免疫治疗中的应用，目前聚焦于肿瘤免疫检查点疫苗和肿瘤新生抗原疫苗的开发，在该领域开展了较深入的研究工作；主持国家自然科学基金3项，发表SCI论文31篇，申请中国发明专利9项，PCT专利3项。