

胰岛素口服纳米给药系统研究进展*

盛剑勇^{1,2}, 杨晓宇^{1,2}, 陈佳棠^{1,2}, 彭天昊^{1,2}, 杨祥良^{1,2}

(1. 华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074; 2. 华中科技大学国家纳米药物工程技术研究中心, 武汉 430074)

摘要 胰岛素的口服给药一直是药剂学领域的研究热点。其核心问题是同时克服胰岛素口服吸收的多重屏障, 提高胰岛素的口服生物利用度。纳米制剂技术的快速发展为实现胰岛素有效的口服递送提供了坚实的基础。该文综述胰岛素口服纳米粒的研究现状, 围绕胰岛素口服吸收的多重屏障对这些纳米给药系统的优势和劣势进行讨论, 并对纳米粒实现胰岛素口服递送的机遇和挑战进行了展望。

关键词 胰岛素; 纳米粒; 纳米载药系统

中图分类号 R977.15; R589.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2018)06-0703-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.06.012

Research Progress of Insulin Nanoparticle Formulations for Oral Delivery

SHENG Jianyong^{1,2}, YANG Xiaoyu^{1,2}, CHEN Jitang^{1,2}, PENG Tianhao^{1,2}, YANG Xiangliang^{1,2} (1. College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China; 2. National Engineering Research Center for Nanomedicine, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China)

ABSTRACT Oral delivery of insulin has always been a research highlight in the field of pharmaceuticals. The key issue is to improve the bioavailability of orally delivered insulin by overcoming the multiple barriers to absorption of insulin simultaneously. Rapid breakthroughs in formulation technique of nanomedicine shed a light on effective oral delivery of insulin. In this publication, the current status of insulin-loaded nanoparticles was reviewed. The efficiency and shortcomings of insulin nanoparticles in overcoming the multiple barriers to absorption are discussed. The review ends with some prospects and challenges for the success of administering insulin-loaded nanoparticle orally in diabetes treatment.

KEY WORDS Insulin; Nanoparticles; Nanodrug delivery systems

糖尿病已经成为威胁人民健康和生命的主要疾病之一。胰岛素是糖尿病治疗的重要药物, 临床上通常通过皮下注射给药。这种有创的给药方式不仅给长期需要胰岛素治疗的患者带来痛苦与不便, 还容易导致注射部位感染、水肿和脂肪增生。胰岛素的无创给药, 例如肺部给药, 一直是药剂学领域的研究热点之一。已上市的胰岛素吸入制剂有 Exubera[®] 和 Afrezza[®]。但是, 吸入制剂的使用仍存在不便。由于患者肺泡面积和吸入技术的差异, 胰岛素吸入制剂的吸收程度差异较大, 药效不及皮下注射。此外, 长期使用吸入制剂需要警惕潜在的支气管痉挛风险。上述不利因素限制了胰岛素吸入制剂产品在临床上的使用。

最近几十年来, 越来越多的研究集中于胰岛素的口服给药。目前已有若干胰岛素口服制剂获准进入临

床试验。口服途径方便、无创伤, 具有良好的患者顺应性。此外, 口服具有其他给药途径所无法比拟的优势, 即能够模拟生理状态下胰岛素的输送。在肠道被吸收的胰岛素可以通过肝门静脉直接被输送至靶器官——肝脏, 其他外周组织中的胰岛素浓度较低, 从而有望减轻目前胰岛素皮下注射所导致的不良反应^[1]。虽然胰岛素的口服递送具有以上优势, 但是由于胰岛素的吸收存在多重屏障, 至今仍未有产品在美国食品药品监督管理局 (FDA) 或原中国国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 成功注册^[2]。

1 胰岛素口服吸收的多重屏障

胰岛素本身的口服生物利用度极低 (约 0.5%), 是因为口服吸收存在以下多重屏障^[3]。①酶屏障: 胰岛素是一种蛋白药物, 易被胃肠道内的蛋白酶降解。②黏液层屏障: 胃肠道上皮层表面的黏液层是一种带负电荷的复杂水凝胶网状结构, 能够与 pH 值在中性环境下带负电的胰岛素发生静电排斥作用, 阻碍胰岛素的穿透。③肠上皮细胞层屏障: 肠上皮细胞间存在紧密连接阻碍胰岛素分子通过细胞旁途径穿过肠上皮细胞层。此外, 因为胰岛素是亲水性大分子, 难以穿

收稿日期 2018-01-03 修回日期 2018-03-24

基金项目 * 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81703443)

作者简介 盛剑勇 (1986-), 男, 上海人, 助理研究员, 博士, 主要从事新型载药系统与生物药剂学研究。电话: 027-67849580, E-mail: shengjianyong@hust.edu.cn。

过细胞膜,所以难以通过跨细胞途径穿透肠上皮细胞层。为提高胰岛素的口服生物利用度,需要同时克服胰岛素吸收的多重屏障。也正是由于胰岛素吸收屏障的复杂性,使得胰岛素口服给药系统的开发成为一项艰巨的任务。

2 纳米给药系统用于胰岛素口服递送的优势

将胰岛素包载入纳米给药系统能够与胃肠液中的酶隔绝,从而起到保护作用。纳米尺度的粒子能够快速穿透消化道的黏液层,促进肠上皮细胞的吞入,有利于同时克服胰岛素口服吸收的多重屏障,是成功实现胰岛素口服递送的理想载体^[4]。

现有研究已经针对胰岛素口服吸收的各个屏障积累了大量的纳米给药系统设计策略。可通过优化高分子材料的性质,优化纳米载体的表面电荷、粒径和形态来更有效地实现胰岛素的口服递送。将纳米载体表面进行聚乙二醇(PEG)化修饰可减少胃肠道内酶在纳米给药系统表面的吸附,提高纳米给药系统的稳定性,减缓突释效应,从而进一步保护所包载的胰岛素不被酶解^[5]。生物黏附纳米给药系统能够通过静电力或非共价键与消化道黏液层发生吸附,促进纳米给药系统进入黏液层,从而有利于穿透黏液层^[6];表面呈电中性的纳米给药系统与黏液层之间的相互作用力较弱,能够较快地地穿透黏液层^[7-10]。此外,在纳米给药系统的表面包裹带正电荷的材料、进行叶酸、维生素 B₁₂ 或生物素等配体的修饰能够促进肠上皮细胞的摄取^[11];壳聚糖衍生物材料的纳米给药系统能够打开肠上皮细胞间紧密连接使游离胰岛素通过细胞旁路途径转运^[12-13]。

3 胰岛素口服纳米给药系统的主要研究进展

为克服胰岛素口服吸收的多重屏障,提高其口服生物利用度,国内外研究者制备了大量纳米给药系统,并对这些纳米给药系统的促吸收效果进行了评价。与其他纳米载体(如脂质体或乳剂)相比,聚合物纳米粒具有较高的储存和生理稳定性。

3.1 壳聚糖及其衍生物纳米粒

3.1.1 壳聚糖纳米粒 壳聚糖由广泛存在于虾、蟹外壳中的甲壳素经脱乙酰化反应而得。壳聚糖是一种葡萄糖胺和 *N*-乙酰葡萄糖胺的共聚物,具有良好的生物相容性、生物降解性和无毒性等特性。带正电荷的壳聚糖可以和胃肠道黏液层中带负电的黏蛋白通过静电作用和氢键互相结合,从而表现出在胃肠道的黏附性。此外,壳聚糖能够可逆地打开肠上皮细胞间的紧密连接,从而促进药物经细胞旁路途径被吸收。

在带负电的三聚磷酸钠(tripolyphosphate, TPP)作

用下,带正电的壳聚糖可发生交联形成纳米粒,用于包载胰岛素。SONAJE 等^[14]在壳聚糖和 TPP 中,进一步加入适量的硫酸镁和 γ -谷氨酸,制备得到载胰岛素的壳聚糖/ γ -谷氨酸多离子交联纳米粒。与壳聚糖/TPP 纳米粒比较,壳聚糖/ γ -谷氨酸多离子交联纳米粒能够在更广的 pH 值范围(pH 值 2.0~7.2)中保持稳定,从而更好地保护所包载的胰岛素。当载胰岛素的壳聚糖/ γ -谷氨酸多离子交联纳米粒到达肠上皮细胞的紧密连接附近时,由于 pH 值接近 7.4,纳米粒崩解,释放胰岛素。游离的壳聚糖打开细胞间紧密连接,使所释放的胰岛素通过细胞旁路途径被吸收,糖尿病大鼠口服后可使血糖降低约 50%。由于壳聚糖/ γ -谷氨酸多离子交联纳米粒具有良好的生物黏附性,在肠道滞留时间较长,糖尿病大鼠口服后的降血糖作用可持续超过 10 h,相对皮下注射胰岛素的药理利用度达到 15.7%。

3.1.2 壳聚糖衍生物纳米粒 在 pH 值低于 6.5 的酸性环境中,壳聚糖的氨基发生质子化;而在 pH 值>6.5 偏碱性环境中,壳聚糖的氨基发生去质子化,壳聚糖沉淀,其生物黏附性和打开紧密连接的作用被削弱,从而限制壳聚糖在小肠中促吸收作用。对壳聚糖进行衍生化可以增加其在肠道偏碱性环境中的溶解性、生物黏附性和促渗能力。

对壳聚糖进行季铵化改性,得到的 *N*-三甲基壳聚糖(*N*-trimethyl chitosan, TMC)能够在中性或碱性溶液中溶解,并促进多肽穿透肠上皮细胞层。进一步在 TMC 中引入半胱氨酸(cys)进行巯基化改性,得到的 TMC-cys 可与消化道黏液的黏蛋白形成二硫键,具有更强的生物黏附性。YIN 等^[15]制备了载胰岛素的 TMC-cys 纳米粒。与 TMC 纳米粒比较,TMC-cys 纳米粒的生物黏附能力增强 1.1~3.7 倍,能够显著增加在肠道的滞留时间,因此降血糖作用的维持时间显著延长,口服 7 h 后仍使血糖降低 70%。

LIU 等^[16]将载胰岛素 TMC 纳米粒表面包裹亲水性的 *N*-(2-羟基丙基)甲基丙烯酸共聚物(poly(lactic-glycolic acid copolymer, pHMA), 所得纳米粒具有较好的黏液层穿透能力,给予糖尿病大鼠后,其药理利用度达到胰岛素皮下注射的 8.56%,较 TMC 纳米粒提高 2.8 倍。

3.2 乙交酯-丙交酯共聚物 (poly(lactic-glycolic acid copolymer, PLGA) 纳米粒 PLGA 是一种应用广泛的生物降解性高分子,已被美国 FDA 批准作为微球、微囊、植入剂等药用辅料。PLGA 纳米粒可以有效包裹蛋白质类药物防止其在胃肠道被酶降解。然而,

PLGA 纳米粒表面的负电荷与黏液层所带的负电荷相斥,从而难以穿黏液层,同时也不利于与消化道上皮细胞的细胞膜发生吸附。因此,大量研究针对 PLGA 纳米粒的上述缺点进行改进。

3.2.1 正电荷修饰的 PLGA 纳米粒 采用带正电的壳聚糖衍生物对 PLGA 纳米粒表面进行修饰可以提高胰岛素纳米粒的黏液黏附及黏液层穿透能力。有研究采用复乳溶剂挥发法制备表面 TMC 包裹的载胰岛素 PLGA 纳米粒(TMC-PLGA 纳米粒)^[13]。在能分泌黏液的 HT29-MTX 细胞模型上证明 TMC 包裹可以显著增强 PLGA 纳米粒在黏液层的滞留和渗透;在 Caco-2 细胞上验证 TMC 包裹可以显著提高肠上皮细胞对 PLGA 纳米粒摄取,并能够促进胰岛素的细胞旁路转运。将载胰岛素 TMC-PLGA 纳米粒灌胃给予糖尿病大鼠后,其药理利用度为胰岛素皮下注射的 11.82%,是未修饰 PLGA 纳米粒的 2 倍。

3.2.2 配体修饰的 PLGA 纳米粒 叶酸修饰的 PLGA 纳米粒可通过及叶酸受体介导的内吞作用增强胰岛素在肠道的摄取^[17]。将载胰岛素的叶酸修饰 PLGA 纳米粒灌胃糖尿病大鼠,其药理利用度达到胰岛素皮下注射的 19.62%,是未修饰 PLGA 纳米粒的 2 倍以上。

刀豆蛋白 A 是一种植物凝集素,能够结合肠黏膜上的碳水化合物,激活肠上皮细胞的内吞。PLGA 纳米粒经刀豆蛋白 A 修饰后,其吸收较未修饰 PLGA 纳米粒显著提高。刀豆蛋白 A 修饰纳米粒口服后富集于肠道派氏淋巴结,M 细胞的内吞是其吸收的途径之一。经 M 细胞的吸收途径可以绕过肝脏,避免首关效应^[18]。但是,胰岛素的靶器官是肝脏,经 M 细胞途径吸收会延迟胰岛素的起效时间,这或许可以解释糖尿病大鼠灌胃载胰岛素刀豆蛋白修饰 PLGA 纳米粒后 2~4 h 才出现降血糖作用^[11]。

L-缬氨酸修饰的 PLGA 纳米粒能够通过肠道寡肽转运体介导显著增加胰岛素的吸收,胰岛素在离体肠的转运较未修饰 PLGA 纳米粒增加将近 1 倍,并且白兔口服 4 h 后能够产生降血糖效果,作用可持续达 12 h^[19]。

对载胰岛素 PLGA 纳米粒的表面进行转铁蛋白修饰,也可促进胰岛素在小肠的吸收^[20]。

3.3 含细胞穿膜肽的纳米粒 细胞穿膜肽是一类由带正电荷氨基酸片段组成的短肽,具有优秀的膜穿透能力,能够携带大分子物质或纳米粒子进入细胞。常用的细胞穿膜肽有反式激活转录肽(trans-activator transcription, TAT)、低分子量鱼精蛋白(low molecular weight protamine, LMWP)、精氨酸八聚体(R8)和

penetratin 等。目前细胞穿膜肽促进大分子入胞的机制还不明确,一些穿膜肽和胰岛素进行简单的物理混合即可促进胰岛素在肠黏膜的吸收,而另一些穿膜肽则必须与胰岛素共价结合才能发挥促吸收的作用^[21-22]。

带负电荷的胰岛素与带正电荷的 penetratin 通过静电吸附形成复合物,将 pHPMA 包裹在复合物表面,形成纳米粒^[10]。pHPMA 的包裹使纳米粒的表面呈现亲水性,并能够掩盖 penetratin 的正电荷,使纳米粒具有较高的穿黏液层效率。在穿透黏液层的过程中,pHPMA 逐渐从纳米粒表面脱离,使 penetratin 与胰岛素的复合物被释放。胰岛素经 penetratin 介导进入肠上皮细胞,显著提高胰岛素穿肠上皮细胞的能力。该纳米粒在黏液分泌的上皮细胞中的吸收是游离胰岛素的 20 多倍,灌胃给予糖尿病大鼠后相对于胰岛素皮下注射的药理利用度为 6.61%。

穿膜肽 penetratin 可以通过能量依赖的内吞途径和非能量依赖的转导途径携带胰岛素分子穿过上皮细胞层。 β -环糊精和 penetratin 可以自主组装形成聚电解质复合物,对胰岛素包封率、载药量为 95.8% 和 22%。含 penetratin 的纳米粒中胰岛素的细胞摄取和跨单层细胞转运能力较不含 penetratin 的纳米粒均有显著性的提高。该纳米粒经灌胃给予糖尿病大鼠后,血糖水平下降 60%,药理利用度为胰岛素皮下注射的 10.6%^[23]。

将 TAT 与胰岛素共载入 Eudragit® S-100 包裹的壳聚糖纳米粒后,Eudragit® S-100 能在酸性环境下使纳米粒保持稳定,从而保护胰岛素不被破坏,TAT 可介导胰岛素快速穿透肠上皮细胞层提高胰岛素的吸收。将该纳米粒注射入糖尿病大鼠的结肠内给药,降血糖效果快速而且持久,药理利用度为胰岛素皮下注射的 14.3%^[24]。

LMWP 与胰岛素物理混合后易发生沉淀,促吸收作用受到限制。有研究将 LMWP 通过双功能 PEG 与胰岛素连接生成 LMWP-胰岛素共价复合物,能够显著提高胰岛素穿过黏液层和肠上皮细胞层的能力^[22]。在此研究基础上构建载 LMWP-胰岛素共价复合物的纳米粒^[12]。纳米粒表面经 TMC 修饰后具有生物黏附性,能够快速进入黏液层,并延长在黏液层中滞留时间,使得共价复合物能够在靠近吸收部位处被释放,从而降低复合物被酶解的概率。所释放的 LMWP-胰岛素共价复合物能够快速穿过肠道黏液层和肠上皮细胞层被吸收。在复合物与纳米粒的共同作用下,所构建的载复合物 TMC 修饰纳米粒经糖尿病大鼠口服后,降

糖作用起效迅速、维持时间长,药理利用度达到胰岛素皮下注射的 $(17.98 \pm 5.61)\%$,是载胰岛素生物黏附性纳米粒的2倍多。该项研究表明,与穿膜肽形成共价复合物和载入生物黏附性纳米粒相辅相成,两者联用是促进生物大分子口服递送的有效策略。

此外,在纳米给药系统表面修饰穿膜肽可提高其穿肠上皮细胞层的能力。PLGA纳米粒经R8修饰后,在Caco-2细胞模型上的摄取和转运均较未修饰纳米粒显著增强。将D-R8修饰的载胰岛素PLGA纳米粒经肠灌流方式给予糖尿病大鼠,生物利用率较未修饰的纳米粒提高4.4倍,药理利用度达到胰岛素皮下注射的11.7%^[25]。

3.4 含Eudragit®的纳米粒 Eudragit®是广泛用于口服药物制剂的胃溶包衣、肠溶包衣、缓控释包衣、隔离包衣、缓释骨架等的药用辅料。Eudragit®同样也可以用于胰岛素纳米粒给药的载体。带正电Eudragit®RS能使纳米粒吸附在黏液层,并促进回肠派氏淋巴结处M细胞对纳米粒的摄取,从而提高胰岛素的吸收。此外,带正电荷的Eudragit®RS还可与带负电荷的胰岛素通过静电力互相结合,阻碍消化酶对胰岛素的降解,有利于克服胰岛素吸收的酶屏障^[26]。

3.5 无机材料纳米粒 载胰岛素的金纳米粒具有较好的生物相容性,且毒性较低。硫酸软骨素包裹的金纳米粒对胰岛素的包封率高达90.19%,对Caco-2细胞无毒性,灌胃糖尿病大鼠后血糖水平降低32.1%^[27]。

二氧化硅是一种高生物相容性和生物可降解的无机材料。介孔硅纳米粒比表面积大,载药量高,可以通过调节表面积、孔洞体积、孔洞大小对药物进行控制释放。在载胰岛素介孔硅表面包裹一层肠溶材料HPMCP-55,可以降低胰岛素在胃液中的释放,提高胰岛素在肠液部位的释放。这种剂型在口服胰岛素纳米粒3h后出现降血糖的作用,持续2~7h^[28]。

4 结束语

基于既往研究结果,针对胰岛素吸收的多重屏障,笔者提出高效的胰岛素口服纳米给药系统需符合“4P原则”(4Ps rules),形象地描述为“活得好”(protection from proteolysis)、“钻得深”(penetration through mucus layer)、“进得去”(permeation through intestinal epithelial layer)和“放得出”(programmed release from delivery system)。“活得好”即保护胰岛素不受胃肠道内酶的降解,克服胰岛素口服吸收的酶屏障。“钻得深”即具有较强的黏液层穿透能力,能够克服胰岛素吸收的黏液层屏障。“进得去”即具有较强的穿透肠上皮细胞层的能力,能够克服胰岛素吸收的肠上皮细

胞屏障。“放得出”即能够在合适的部位将胰岛素从纳米粒中释放,从而起效。

然而,现有的胰岛素口服纳米给药系统设计策略往往难以完全符合“4P原则”,因此无法同时克服胰岛素口服的多重吸收屏障。例如,具有电中性、亲水性表面的纳米给药系统能够减少酶和黏蛋白的吸附,实现“活得好”和“钻得深”,但也减弱与肠上皮细胞膜的吸附,从而不利于“进得去”。近年来,虽然已有学者致力于解决纳米给药系统设计策略在实现“4P原则”时存在的矛盾,但是相关研究仍然很少,胰岛素口服生物利用度仍有很大的提高空间。

目前,在模型动物上胰岛素口服纳米给药系统相对皮下注射的生物利用度已经能够达到约20%。但是,动物实验的条件相对理想化,在实际临床应用中还需要考虑个体胃肠道生理情况的差异和食物对吸收的影响。此外,不同特性的纳米粒吸收机制迥异,吸收过程和机制有待深入研究。随着新型显像技术、材料化学等学科的快速发展和互相交叉融合,研究者将更深入地了解纳米给药系统的体内药动学过程,更有针对性地优化载胰岛素的纳米给药系统,使之更符合“4P原则”,从而在临床上成功实现胰岛素的口服递送。

参考文献

- [1] CHEN M C, SONAJE K, CHEN K J, et al. A review of the prospects for polymeric nanoparticle platforms in oral insulin delivery [J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (36): 9826-9838.
- [2] MOROZ E, MATOORI S, LEROUX J C. Oral delivery of macromolecular drugs: where we are after almost 100 years of attempts [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 101: 108-121.
- [3] 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.
- [4] BAKHRU S H, FURTADO S, MORELLO A P, et al. Oral delivery of proteins by biodegradable nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65 (6): 811-821.
- [5] TOBIOA M, S NCHEZA A, VILAA A, et al. The role of PEG on the stability in digestive fluids and in vivo fate of PEG-PLA nanoparticles following oral administration [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2000, 8 (3/4): 315-323.
- [6] NETSOMBOON K, BERNKOP-SCHNURCH A. Mucoadhesive vs. mucopenetrating particulate drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 98: 76-89.
- [7] MALHAIRE H, GIMEL J C, ROGER E, et al. How to design the surface of peptide-loaded nanoparticles for efficient oral bioavailability? [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 106

- (Pt B):320–336.
- [8] SHAN W,ZHU X,TAO W,et al.Enhanced oral delivery of protein drugs using zwitterion-functionalized nanoparticles to overcome both the diffusion and absorption barriers[J]. ACS Appl Mater Interf,2016,8(38):25444–25453.
 - [9] ZHU X,WU J,SHAN W,et al.Sub-50 nm nanoparticles with biomimetic surfaces to sequentially overcome the mucosal diffusion barrier and the epithelial absorption barrier[J].Adv Funct Mater,2016,26(16):2728–2738.
 - [10] SHAN W,ZHU X,LIU M,et al.Overcoming the diffusion barrier of mucus and absorption barrier of epithelium by self-assembled nanoparticles for oral delivery of insulin[J]. ACS Nano,2015,9(3):2345–2356.
 - [11] SHARMA R,GUPTA U,GARG N K,et al.Surface engineered and ligand anchored nanobioconjugate: an effective therapeutic approach for oral insulin delivery in experimental diabetic rats [J]. Colloids Surf B Biointerfaces,2015,127:172–181.
 - [12] SHENG J,HE H,HAN L,et al.Enhancing insulin oral absorption by using mucoadhesive nanoparticles loaded with LMWP-linked insulin conjugates [J]. J Control Release,2016,233:181–190.
 - [13] SHENG J,HAN L,QIN J,et al.N-trimethyl chitosan chloro-decoated PLGA nanoparticles overcoming multiple barriers to oral insulin absorption[J].ACS Appl Mater Interfaces,2015,7(28):15430–15441.
 - [14] SONAJE K,LIN K J,WEY S P,et al.Biodistribution, pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin analogues in a rat model:oral delivery using pH-responsive nanoparticles vs. subcutaneous injection [J]. Biomaterials,2010,31(26):6849–6858.
 - [15] YIN L,DING J,HE C,et al.Drug permeability and mucoadhesion properties of thiolated trimethyl chitosan nanoparticles in oral insulin delivery [J]. Biomaterials,2009,30(29):5691–5700.
 - [16] LIU M,ZHANG J,ZHU X,et al.Efficient mucus permeation and tight junction opening by dissociable “mucus-inert” agent coated trimethyl chitosan nanoparticles for oral insulin delivery [J]. J Control Release,2016,222 (Suppl C):67–77.
 - [17] JAIN S,RATHI V V,JAIN A K,et al.Folate-decorated PLGA nanoparticles as a rationally designed vehicle for the oral delivery of insulin [J]. Nanomedicine (Lond),2012,7(9):1311–1337.
 - [18] HURKAT P,JAIN A,JAIN A,et al.Concavalin A conjugated biodegradable nanoparticles for oral insulin delivery [J].J Nanopart Res,2012,14(11):1–14.
 - [19] JAIN A,JAIN S K,L-Valine appended PLGA nanoparticles for oral insulin delivery [J]. Acta Diabetol,2015,52(4):663–676.
 - [20] ZHU X,WU J,SHAN W,et al.Polymeric nanoparticles amenable to simultaneous installation of exterior targeting and interior therapeutic proteins [J]. Angew Chem Int Ed Engl,2016,55(10):3309–3312.
 - [21] KAMEI N,MORISHITA M,EHARA J,et al.Permeation characteristics of oligoarginine through intestinal epithelium and its usefulness for intestinal peptide drug delivery [J].J Control Release,2008,131(2):94–99.
 - [22] HE H,SHENG J,DAVID A E,et al. The use of low molecular weight protamine chemical chimera to enhance monomeric insulin intestinal absorption [J]. Biomaterials,2013,34(31):7733–7743.
 - [23] ZHU X,SHAN W,ZHANG P W,et al.Penetratin derivative-based nanocomplexes for enhanced intestinal insulin delivery [J].Mol Pharm,2014,11(1):317–328.
 - [24] CHEN S,GUO F,DENG T,et al.Eudragit S100-coated chitosan nanoparticles co-loading tac for enhanced oral colon absorption of insulin [J]. AAPS Pharm Sci Tech,2017,18(4):1277–1287.
 - [25] LIU X,LIU C,ZHANG W,et al.Oligoarginine-modified biodegradable nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin [J].Int J Pharm,2013,448(1):159–167.
 - [26] DAMGE C,SOCHA M,UBRICH N,et al. Poly (epsilon-caprolactone)/eudragit nanoparticles for oral delivery of aspart-insulin in the treatment of diabetes [J].J Pharm Sci,2010,99(2):879–889.
 - [27] CHO H J,OH J,CHOO M K,et al. Chondroitin sulfate-capped gold nanoparticles for the oral delivery of insulin [J].Int J Biolog Macromol,2014,63:15–20.
 - [28] ZHAO X H,SHAN C,ZU Y G,et al.Preparation, characterization, and evaluation *in vivo* of Ins-SiO₂-HP55 (insulin-loaded silica coating HP55) for oral delivery of insulin [J]. Int J Pharm,2013,454(1):278–284.

[本栏目由国家纳米药物工程技术研究中心协办]