基于胰岛素载释的金属基纳米载体合成及性能研究进展

赵蕊蕊[1], 李 煊[2], 周 蓓[3], 李祥子[1,2*]

(1. 皖南医学院药学院, 安徽 芜湖 241002; 2. 安徽师范大学化学与材料科学学院, 功能分子固体教育部重点实验室, 安徽 芜湖 241000; 3. 皖南医学院第二附属医院, 安徽 芜湖 241000)

摘要: 糖尿病是一种血糖失调导致代谢紊乱的慢性疾病, 胰岛素是临床糖尿病患者治疗的常用药物。不同类别的胰岛素因其体内作用机制和作用时间不同而表现出不同的临床疗效, 胰岛素的基础性长效释放和餐后控释一直是临床研究人员关注的热点。随着纳米技术的不断发展, 拥有优异载释药性能的新型纳米药物载体研发已成为解决临床靶向用药的重要契机, 尤其是金属基纳米载体对胰岛素的载释有望成为提升临床糖尿病患者疗效的有效路径。本文围绕胰岛素的可控释放, 简要介绍了临床胰岛素的基本类别和特征, 重点阐述了金属基纳米载体的合成及其对胰岛素的载释药性能。分别分析了金基、铁基、铜基、锌基等金属基纳米载体在胰岛素载释方面的性能, 通过具体参数对比介绍了不同金属基纳米载体对胰岛素载释的特点, 阐述了金属基纳米载体载释胰岛素的作用机制和典型特征, 同时探讨了载体尺寸、载体形貌及表面功能化对载体释放胰岛素的影响因素, 最后对现存问题进行思考和展望, 以期为临床糖尿病的治疗提供技术参考和治疗新思路。

关键词: 金属基纳米载体; 胰岛素; 控释; 糖尿病; 药物递送

中图分类号: R943 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2025)10-2995-13

Fabrication and properties of metal-based nanocarriers for the load-release of insulin

ZHAO Rui-rui[1], LI Xuan[2], ZHOU Bei[3], LI Xiang-zi[1,2*]

(*1. School of Pharmacy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China; 2. The Key Laboratory of Functional Molecular Solids, Ministry of Education, School of Chemistry and Materials Science, Anhui Normal University, Wuhu 241000, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China*)

Abstract: Diabetes is a chronic disease caused by metabolic disorders due to abnormal blood glucose levels, and insulin is a commonly used drug in the treatment of diabetes. Different types of insulin exhibit different clinical efficacy due to their mechanisms and duration of action in the body, the basal long-acting release and postprandial controlled release of insulin have always been hot topics among clinical researchers. With the development of nanotechnology, the research and development of new nano-drug carriers with excellent drug release properties have become an important opportunity to solve clinical targeted medication, especially the loading of insulin by metal-based nanocarriers is expected to be an effective path to enhance the therapeutic efficacy in clinical diabetic patients. Herein, around the controllable release of insulin, the basic categories and characteristics of clinical insulin are briefly introduced, and the synthesis of metal-based nanocarriers and their drug release performance for insulin are emphasized. The performance of gold-based, iron-based, copper-based, and zinc-based metal-based nanocarriers in insulin loading are analyzed, the characteristics of different metal-based nanocarriers in insulin

收稿日期: 2025-02-21; 修回日期: 2025-06-12.

基金项目: 国家级大学生创新创业项目 (202310368044); 安徽省研究生名师工作室 (2022msgzs036); 优秀研究生导师团队 (2024yjsdstd055); 功能分子固体教育部重点实验室开放课题 (FMS20250011).

*通讯作者 E-mail: li-xiang-zi@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0173

loading are introduced through specific comparative parameter, the mechanism and typical features of insulin loading elaborated by metal-based nanocarriers, and the influencing factors of carrier size, carrier morphology, and surface functionalization on the insulin release from carriers are also discussed. Finally, reflects on existing issues and provides insights into future directions, aiming to offer technical references and new ideas for the treatment of clinical diabetes.

Key words: metal-based nanocarry; insulin; controlled release; diabetes; drug delivery

糖尿病是一种以高血糖、多并发症为特征的临床代谢性疾病, 已成为全球发病率很高的慢性疾病之一[1,2]。预计到2045年, 全球糖尿病患者将达到7.83亿[3], 其中, 1型糖尿病正在成为21世纪威胁人类生命健康的重大慢性病之一, 其发病机制相对明确, 但治疗手段仍存在诸多挑战。虽然小分子口服药物已广泛用于临床1型糖尿病的治疗[4-6], 但外源性胰岛素仍是当前临床1型糖尿病治疗的关键药物, 这是一种由胰腺β细胞因刺激而分泌的蛋白质激素, 是机体内唯一的降糖激素[7]。然而, 传统胰岛素给药方式主要依赖皮下注射, 这种方式存在诸多弊端。频繁注射不仅给患者带来身体上的痛苦与不便, 还可能引发患者心理上的抗拒情绪, 进而降低治疗依从性, 最终对整体治疗效果以及患者的生活质量造成不利影响。不仅如此, 随着临床1型糖尿病治疗需求的不断提高, 胰岛素的类别不断丰富, 包括速效、短效、中效、长效及预混胰岛素, 这些胰岛素具有不同的起效时间、达峰时间及持续时间, 适用于不同情况下的1型糖尿病患者, 如表1所示。特别是由长效胰岛素和速效胰岛素混合而成的预混胰岛素[8], 虽能较好地控制基础血糖和餐后血糖, 但不同种类的预混胰岛素因比例恒定而不适用于所有糖尿病患者, 世界卫生组织和中华医学会也提倡根据不同糖尿病患者血糖波动的规律和不同的生活方式, 选择不同的胰岛素剂型或胰岛素联用方案[9]。这种个体化糖尿病治疗方案不仅对胰岛素的选择性控释提出更高要求, 同时也为化学、纳米材料学、药剂学等交叉学科助力新型药物载体的研发提出新挑战。

纳米材料因其良好的表面效应、小尺寸效应、易修饰、特殊光电磁性能, 以及良好的生物性能而被广泛应用于伤口愈合[10]、过敏性哮喘[11]、阿尔茨海默症[12]、靶向治疗[13]及癌症治疗[14-19]等各类生命科学及纳米医学领域。在众多可用于胰岛素载释的生物纳米载体中, 除了嵌段聚合物[20]和介孔硅[21,22]等非金属类材料以外, 金属基纳米材料因拥有优异的光学、磁学及生物活性而逐步成为一类新颖的纳米药物载体[23]。不仅可以利用其可控性、磁性等实现刺激响应性控释药物, 还可以利用其易修饰和分离等特性, 通过与天然可降解高分子材料复合, 增强药物载体稳定性, 实现长效递送药物。如磁性纳米药物载体通过磁热疗联合治疗癌症[24]、或利用磁场靶向感染部位进行局部治疗[25]、或用于制备生物纳米复合水凝胶, 以改善其理化性能和药物载释性能[26]。本文就基于胰岛素载释的金属基纳米载体合成及性能研究进行了总结和分析, 以期为临床1型糖尿病的基础研究和临床治疗提供新材料和新技术。

1 常见胰岛素载释金属基纳米载体的合成及性能

随着新医科的发展和交叉学科的深度融合, 金属基纳米材料在1型糖尿病的治疗、监测和并发症预防方面展现出广泛的应用前景和潜力[27]。金属基纳米材料不仅可通过抗氧化应激的途径促进糖尿病伤口的愈合[28], 也可利用其生物相容性好、比表面积大、催化活性高、吸附能力强等优点[29,30], 在可穿戴无创葡萄糖传感领域发挥良好应用[31], 甚至可以在预防多种糖尿病并发症方面显示独特优势[32], 如胰岛素与银纳米颗粒(silver nanoparticles, AgNPs)的特异性相互作用, 具有强效的伤口愈合能力[33]。同时, 金属基纳米材料因其优良磁性和低毒性已成为纳米递送系统的重要组成部分[34], 其主要合成方法分为化学还原法、溶剂热法、微乳液法等。针对金属基纳米载体的合成和结构调控已逐步成为人们的研究热点。

1.1 金基纳米材料

金纳米颗粒(gold nanoparticles, AuNPs)因其具有稳定性好、生物相容性高、表面易功能化等优点已成为一种首选生物材料[35], 并常作为良好的药物载体[36]。目前合成AuNPs的常见方法有3种: ① Turkevich法[37],

Table 1 Common types and characteristics of insulin

Type of insulin	Onset time	T_{max}	Effect time/h	Representative drug
Rapid-acting	15−30 min	30−90 min	4−6	Insulin Lispro
Short-acting	0.5−1 h	2−3 h	6−8	Novolin R
Medium-acting	2−4 h	6−10 h	14−18	Protamine Zinc Insulin
Long-acting	2−4 h	Without peak	24	Insulin Glargine
Premixed	/	/	/	Insulin Aspart 30 injection

该法利用柠檬酸盐将氯金酸还原成AuNPs, 可通过改变反应物的摩尔比调节AuNPs的大小, 但容易带入杂质; ② Brust-Schiffrin法[38], 该法使用硫醇, 利用Au-S键的形成获得直径2～5 nm的稳定多面体AuNPs, 操作相对简单; ③ 种子介导生长合成法[39], 该法先以小粒径AuNPs为“种子”, 再通过加入反应物和稳定剂进行自催化生长, 最后获得粒径50～110 nm形状可控的AuNPs。早在2006年, Joshi等[40]采用天冬氨酸包覆的金纳米颗粒作为胰岛素载体, 经糖尿病大鼠黏膜途径输送胰岛素, 血糖水平显著降低。Shilo等[41]制备了一种基于胰岛素包覆的金纳米颗粒 (insulin-gold nanoparticles, INS-GNPs, 图1A), 通过皮下注射载药纳米颗粒, 降糖作用可维持6 h, 研究结果表明, 通过控制GNPs的大小和浓度, 可以控制胰岛素活性的持续时间和最低血糖水平, 这有可能促进糖尿病患者的个性化治疗。Bhumkar等[42]采用不同壳聚糖浓度作还原剂, 还原氯金酸 (chloroauric acid, $HAuCl_4$) 得到金纳米颗粒, 负载率为53%, 作用时间2 h, 与传统硼氢化钠还原法相比, 释放量提高了两倍, 并实现鼻腔黏膜给药。Lee等[43]通过一锅法将氯金酸溶液与葡聚糖反应生成AuNPs@Dextran复合物, 可实现胰岛素长达12 h的缓释, 且在纳米载体质量浓度为400 mg·mL^{-1}的条件下, 3T3-L1细胞存活率达到了95%。为缓解糖尿病患者的疼痛与心理负担提供新策略。AuNPs作为药物递送载体具有双重性, 一方面, AuNP过量摄入会引起组织部位蓄积、炎症反应以及氧化应激, 其潜在毒性不容忽视; 另一方面, AuNPs具有表面易修饰的特性, 可以通过设计合理的合成策略, 调节尺寸和形状, 影响细胞摄取和减少潜在毒性[44], 或者通过聚乙二醇或两性离子等修饰, 减少其对免疫系统的影响, 进一步提高生物相容性, 但同时也会降低药物载体与受体之间的结合能力。

1.2 铁基纳米材料

铁基纳米材料多以Fe_3O_4为代表, 其拥有超顺磁性、低毒性和易修饰等特征, 可广泛应用于靶向输送和定点释药[45,46]。例如, Vahedi等[22]将烯丙基缩水甘油酯醚接枝到3-巯基丙基三甲氧基硅烷改性的氧化铁纳米颗粒 (magnetic nanoparticles, MNPs) 上, 最后与普施安蓝MX-R偶联, 得到普施安蓝MX-R修饰的改性MNPs (procion blue-grafted magnetic nanoparticles, PCPG-MN)。结果表明, PCPG-MN在酸性条件下15 min

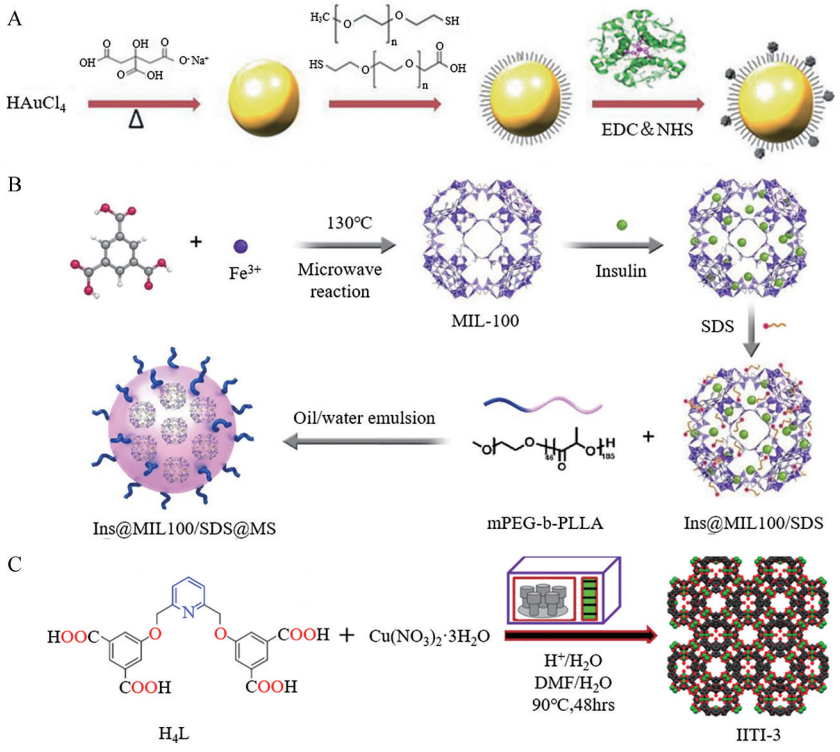


Figure 1 Schematic diagrams of chemical reduction method (A)[41], microemulsion method (B)[48], and solvothermal method (C)[54]. Adapted with permission from Ref. 41. Copyright © 2015 Royal Society of Chemistry; Adapted with permission from Ref. 48. Copyright © 2020 American Chemical Society; Adapted with permission from Ref. 54. Copyright © 2023 American Chemical Society, $HAuCl_4$: Chloroauric acid; EDC: 1- (3-Dimethylaminopropyl) -3-ethylcarbodiimide; NHS: *N*-Hydroxysuccinimide; MIL-100: Iron-based metal-organic framework nanoparticle; SDS: Sodium dodecyl sulfate; mPEG-b-PLLA: Methoxy poly (ethylene glycol) -block-poly (*L*-lactide); H_4L: 5,5′-((Pyridine-2,6-diylbis (methylene)) bis (oxy))-diisophthalic acid; DMF: Dimethylformamide; IITI-3: Copper metal-organic framework

就可以达到饱和吸附, 在中性条件下可缓释 48 h, 大大提高了氧化铁纳米颗粒化学稳定性和吸附能力, 可用于胰岛素的肠道递送。Finotelli 等[47]利用 Fe^{3+} 和 Fe^{2+} 共沉淀的方法合成载胰岛素的海藻酸盐/壳聚糖纳米珠, 胰岛素包封率为 35%, 对比发现, 在外部磁场诱导下, 胰岛素释放量增加了 3 倍, 800 h 内胰岛素释放率约 50%。Zhou 等[48]将 $FeCl_3·6H_2O$ 和 1,3,5-苯三甲酸 (1,3,5-benzenetricarboxylic acid, BTC) 在二甲基甲酰胺 (dimethylformamide, DMF) 中反应后得到 MIL-100, 该材料负载胰岛素后利用十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS) 进行表面包覆, 促进了胰岛素在模拟肠道上皮细胞模型中的透过性, 有效降低血糖水平, 最后采用水包油乳液法与可降解微球 [methoxy poly (ethylene glycol)-block-poly(*L*-lactide)], mPEG-b-PLLA) 结合 (图 1B)。磁性纳米颗粒与微球的结合, 提高了 Ins@MIL100 的耐酸性, 作用时长达 6 h。铁基纳米材料与多糖等结合, 实现了在 400 μg·mL^{-1} 的纳米载体环境中, Caco-2 细胞存活率大于 80%。利用铁基纳米材料的超顺磁性不仅可以实现响应性释放、避免低血糖风险, 也有助于防控并发症, 靶向递送胰岛素, 减少全身组织暴露, 心血管与肾脏不良反应风险显著下降。但铁基纳米材料在长期治疗过程中可能引起的铁蓄积和铁超负荷的直接毒性反应, 以及铁离子诱导的氧化应激、DNA 损伤和正常组织细胞凋亡等间接毒性反应, 都是其面临的挑战[49]。

1.3 铜基纳米材料

铜基纳米材料具有价格低廉及性质稳定等特点, 已被广泛应用于催化、有机合成及医药领域[50,51]。铜基纳米材料常与聚合物及金属有机框架结合, 可避免铜基纳米材料的氧化[52]。Kofuji 等[53]通过螯合作用将 Cu^{2+} 和胰岛素共同掺入壳聚糖凝胶珠中, 再通过皮下植入的方式用于糖尿病模型小鼠的血糖控制。结果发现, 通过 Cu^{2+} 和壳聚糖凝胶珠的协同作用, 可将胰岛素释放时间延长到 48 h, 有望成为一种生物相容性好和可生物降解的胰岛素载体。Kumar 等[54]以四羧酸连接剂 [5,5′-((pyridine-2,6-diylbis (methylene)) bis (oxy))-diisophthalic acid, H_4L] 和 $Cu(NO_3)_2·3H_2O$ 为原料, 通过水热法合成出一种具有高比表面积、多孔性、稳定性的新型铜基金属有机框架 (copper metal-organic framework, Cu-MOF) 材料 (IITI-3, 图 1C), 再通过明胶包覆, 延长胰岛素释放时间并表现出良好的酸性释药效果。在细胞毒性实验中, 当该纳米载体的质量浓度为 5～100 mg·mL^{-1} 时, A375 细胞存活率大于 80%, MCF-7 谱系细胞存活率超过 75%。就其细胞毒性产生的机制而言, Cu^{2+} 引起正常细胞损伤的主要原因是其能够催化细胞内自由基的生成, 进而引发氧化应激, 损伤正常细胞的膜、蛋白质和 DNA, 导致正常细胞的凋亡或坏死[55]。因此, 在制备铜基纳米材料时, 需综合考虑药物载体给药方式、铜离子浓度等因素, 以期降低体内潜在毒性。

1.4 锌基纳米材料

锌基纳米材料通过含有氯化锌的盐酸溶液与胰岛素的盐酸溶液混合, 形成胰岛素−锌络合物, 可以有效增强胰岛素的稳定性和活性[56]。EI-Mekawy 等[57]通过二异氰酸酯、壳聚糖和不同浓度的氧化锌纳米颗粒合成了高吸水性壳聚糖−氧化锌纳米复合水凝胶, 利用其刺激性响应性、高孔隙率、低毒性等特性, 实现给药后 4～5.5 h 内能显著降低血糖浓度至初始血糖浓度的 50%～65%, 且未见细胞毒性。针对糖尿病患者需要恒定的基础胰岛素供给, 锌复合胰岛素的单次注射可在 14 天内保持接近正常生理模式的体外释放速率, 实现了胰岛素的有效控释[58]。Oak 等[59]研究发现, 胰岛素在锌存在下自组装成六聚体, 与壳聚糖静电相互作用形成壳聚糖−锌−胰岛素复合物, 最后与三嵌段热凝胶共聚物 [poly (*D*,*L*-lactide)-poly (ethylene glycol]-poly (*D*,*L*-lactide), PLA-PEG-PLA) 反应合成了热敏聚合物输送系统, 单次皮下注射后, 可在体内以基础水平持续递送胰岛素达 70 天, 该复合物在体内外均表现出很好的生物相容性, 3T3-L1 细胞和 HEK-293 细胞的存活率均超过 80%。在此基础上, Sharma 等[60]优化了一种原位凝胶形成的基于热敏共聚物的递送系统, 即先用油酸修饰胰岛素, 再将油酸接枝壳聚糖−锌胰岛素复合物分布到 PLA-PEG-PLA-共聚物胶束的疏水核心中, 实现了单次皮下注射后无峰基础胰岛素水平 (21 mU·L^{-1}) 维持 91 天, 且注射后储药部位周围未见炎症、组织损伤或胶原沉积, 适合长期应用。通过胰岛素与锌络合制备的凝胶, 不仅延缓了胰岛素释放速率和维持血糖平稳水平, 也为降低体内潜在毒性风险提供了保障。

1.5 其他金属基纳米材料

作为胰岛素的纳米载体, 除了金、铁、铜、锌之外, 也存在少量其他金属基纳米载体。① 钙基纳米载体, Higaki 等[61]将胰岛素溶于含有氯化锌的盐酸溶液中, 形成胰岛素−锌络合物, 利用 Tween 80、十四烷酸钠与氯化钙水溶液, 构建载胰岛素 $CaCO_3$ 纳米递送系统, 经皮给药后实现有效降糖长达 6 h; ② 钛基纳米载体, Kamari 等[62]先将胰岛素复合到蒙脱石纳米材料中, 形成载胰岛素蒙脱石纳米材料 (insulin-loaded montmorillonite, INS-Mt), 然后通过前体丁氧化钛水解的方式在其表面包覆二氧化钛, 因表面多孔结构, 进而改变了释药速度, 实现释药时间延长至 22 h, 同时, MCF-

10A细胞在0.5～4 μmol·L^{-1}的纳米载体环境中存活率达77.6%, 有望为糖尿病患者提供无痛舒适的口服胰岛素制剂; ③ 锆基纳米载体, Zou等[63]采用溶剂热法合成了转铁蛋白包覆的耐酸金属有机框架纳米颗粒, 在500 μg·mL^{-1}纳米载体的条件下, CT-26细胞和LO2细胞存活率均超过85%, 不仅通过受体介导的跨细胞途径实现了跨肠上皮细胞的高效转运, 也避免了胰岛素被酸、酶降解, 实现高效的口服胰岛素递送, 产生显著的降糖作用。结果表明, 功能性金属基纳米载体可以保护蛋白质免受胃环境影响并克服肠道屏障, 从而为口服递送生物大分子提供了可能性。然而, 针对金属基纳米载体的体内安全性评估和代谢机制研究仍需进一步拓展, 如何通过合理设计制备方案调节粒子形貌和表面理化性质, 是优化金属基纳米载体的关键。

2 金属基纳米载体的胰岛素载释性能

表2[3,22,40-43,47,48,53,54,57,62-69]列举了常见金属基纳米载体对胰岛素的载释性能, 目前, 胰岛素金属基纳米载体大部分以金基、铁基为主。其中, 金纳米颗粒不加修饰的情况下, 简单的金纳米簇就能作为胰岛素载体, 但仅仅是通过表面孔隙的物理结合实现负载, 载药量低且易快速释放[64]。为提高载药率, 金基、铁基纳米材料与富含丰富官能团或具有良好生物相容性的其他材料相结合, 如含有氨基的多巴胺和3-氨基苯硼酸、含有大量羧基的氧化石墨烯、天然可降解聚合物壳聚糖等。通过共价作用与胰岛素结合, 共价键虽不易断裂, 但在pH改变的情况下, 表面电荷发生变化, 实现价键断裂, 胰岛素快速释放, 因此以石墨烯为代表的复合材料, 常常是短效释放。除此之外, 其他金属基如铜、锰、钛、锌等大多数与有机框架结合, 以金属有机框架 (nanoscale metal-organic frameworks, NMOFs) 结构作为胰岛素的载体, 因配体与内部金属离子之间的可逆配位赋予了NMOFs可控释放、生物降解能力强、毒性低、生物相容性好等特点[70-72], 实现了长效或短效释放。例如, Zr基金属有机框架 (metal-organic framework, MOF) 可以克服胃酸屏障, 同时在生理条件下表现出缓释和控释动力学性能[63]。

由此可见, 金属基纳米材料与天然高分子聚合物、片状纳米材料、多糖等材料结合, 借助其可调控的孔隙结构、独特的磁效应、功能基团等构建长效、稳定的胰岛素纳米复合物载体, 其负载、释放机制与金属特性、修饰材料性质密切相关。

2.1 胰岛素负载作用机制

胰岛素是一种含有二硫键、氨基、羟基的多肽链, 由21个氨基酸的A链和30个氨基酸的B链组成, 其等

Table 2 Common properties of metal-based nanomaterials. Au-Asp: Gold-aspartic acid; Au-SA: Gold-sodium alginate; GNPs: Gold nanoparticles; AuNPs@Dextran: Gold nanoparticles@dextran; AuNC-PBA: Gold nanoclusters-3-aminophenylboronic acid; ChNPs/PLGA: Chitosan nanoparticles/poly (lactic-*co*-glycolic acid); AuGOSA: Gold-graphene oxide-sodium alginate; MNPs: Magnetic nanoparticles; PCPG-MN: Procion blue-grafted magnetic nanoparticles; CS/SA: Chitosan/sodium alginate; MIL-100/SDS: Iron-based metal-organic framework nanoparticle/sodium dodecyl sulfate; GO-Mp_{dop}: Graphene oxide-2-nitrodopamine coated magnetic particle; CS: Chitosan; Gel@IITI-3: Gelatin@copper metal-organic frameworks; CS-ZnO: Chitosan-zinc oxide; ZIF-8 MOFs/GO_x: Zeolite imidazole framework-8/glucose oxidase; Mt/TiO_2: Mont-morillonite/titanium dioxide; Mn@PLC: Manganese-poly (ε-caprolactone); T@I@U: Transferrin@insulin@UiO-68-NH_2

Nanomaterial carrier	Metal-based	Loading efficiency (loading capacity)	Cumulative release rate/%	Blood glucose reduction rate/%	Release time/h	Ref.
Au-Asp	Au	95%	38−53	−	4	[40]
Au-SA	Au	53%		30.41	2	[42]
GNPs	Au	−	−	70	6	[41]
AuNPs@Dextran	Au	100 μg·mg^{-1}	−	~80	12	[43]
AuNC-PBA	Au	1 297.5 ± 211.1 μmol·g^{-1}	−	~85	72	[64]
ChNPs/PLGA	Au	99% ± 1.2%	−	27 ± 5.6	> 7	[65]
AuGOSA	Au	71% ± 2%	100 (pH 8, 9), 13.6 (pH 2), 26.5 (pH 5)	−	1	[66]
MNPs	Fe	−	−	80	~2.7	[3]
PCPG-MN	Fe	12 μmol·g^{-1}	76−80 (pH 7.4), 95 (pH 1.2)	−	48 (pH 7.4), 2 (pH 1.2)	[22]
CS/SA(Fe)	Fe	34% ± 5%	50	−	800	[47]
MIL-100/SDS	Fe	35%	~70 (pH 7.4), ~50 (pH 6.8), ~20 (pH 5.4)	−	> 6	[48]
GO-Mp_{dop}	Fe	88.30%	~37	−	2	[67]
CS(Cu^{2+})	Cu	−	20−30	−	48	[53]
Gel@IITI-3	Cu	20%	50	−	6	[54]
CS-ZnO	Zn	−	−	50−65	4−5.5	[57]
ZIF-8 MOFs/GO_x	Zn	76.2 μg·mg^{-1}	90−100	−	2	[68]
Mt/TiO_2	Ti	−	100	−	22	[62]
Mn@PLC	Mn	−	~80	−	~240	[69]
T@I@U	Zr	33%	< 20 (pH 1−3), > 90 (pH 7.4)	−	10	[63]

电点为5.3, 分子质量约为5 800 Da[73]。常用胰岛素包括猪胰岛素、牛胰岛素及人胰岛素等。根据胰岛素的理化性质, 其分子大小和电荷特性对其与载体的结合能力起着重要作用, 如图2A～C所示, 纳米载体对胰岛素负载作用机制主要体现在物理吸附、物理包覆以及化学偶联。

2.1.1 物理吸附

纳米载体的孔穴大小及数量与胰岛素负载量存在着密切关系。如IITI-3有机骨架的高孔穴性为胰岛素的负载提供了物理空间, 同时通过纳米载体和胰岛素分子之间的氢键、范德华力、π-π相互作用等实现有效负载[62]。

2.1.2 物理包覆

金属基纳米载体的物理包覆是负载胰岛素的常用策略。一是直接混合固化法, 如在锰@聚ε-己内酯[manganese-poly(ε-caprolactone), Mn@PLC]纳米载体制备过程中, 将胰岛素直接加入制备载体的原料体系中, 边反应形成纳米材料边对胰岛素进行负载[59]; 二是二次包覆法, 如利用葡聚糖[43,74]及2-硝基多巴胺[67]等对载药后的纳米材料进行二次表面包覆。

2.1.3 化学偶联

鉴于胰岛素可通过自身氨基与有机官能团结合的方式保留生物活性[75], 金属基纳米载体可以通过表面修饰的有机官能团与胰岛素共价连接, 实现对胰岛素

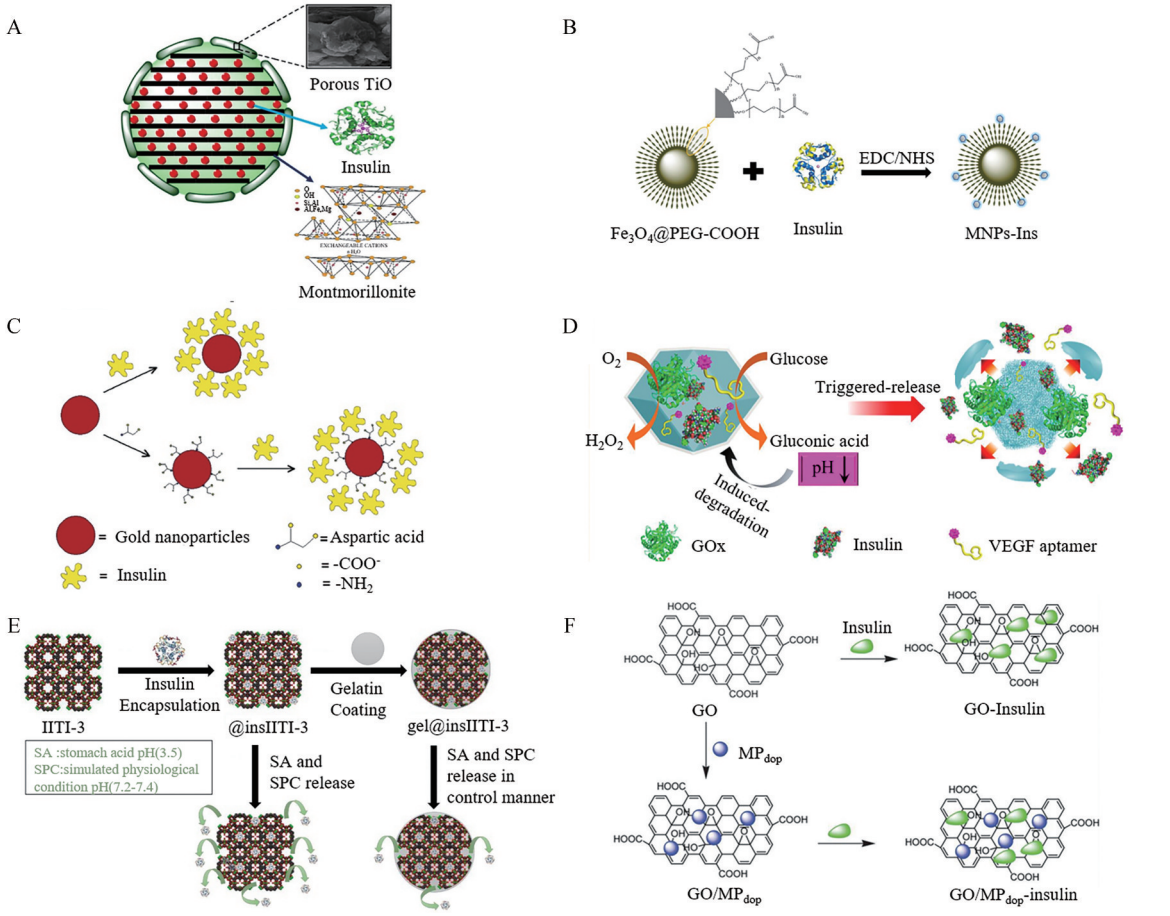


Figure 2 Schematic diagrams of the mechanism of action of nano-carriers loading and release insulin. A: Schematic diagram of the physical adsorption of insulin onto Mt/Ins/TiO_2[62]; B: Schematic diagram of the physical encapsulation of insulin by MNPs[3]; C: Schematic diagram of the chemical coupling of insulin onto aspartic acid-coated gold nanoparticles[40]; D: Schematic diagram of pH-induced insulin release from NMOFs[68]; E: Schematic diagram of insulin diffusion and release from gel@insIITI3[54]; F: Schematic diagram of the electrostatic interaction between GO, GO-MP_{dop}, and insulin molecules[67]. Adapted with permission from Ref. 62. Copyright © 2017 Elsevier; Adapted with permission from Ref. 3. Copyright © 2021 Elsevier; Adapted with permission from Ref. 40. Copyright © 2006 American Chemical Society; Adapted with permission from Ref. 68. Copyright © 2018 American Chemical Society; Adapted with permission from Ref. 54. Copyright © 2023 American Chemical Society; Adapted with permission from Ref. 67. Copyright © 2014 Royal Society of Chemistry. MNPs-Ins: Insulin-loaded magnetic nanoparticles; GO_x: Glucose oxidase; VEGF aptamer: Antivascular endothelial growth factor aptamer; GO: Graphene oxide; MP_{dop}: 2-Nitrodopamine coated magnetic particle; gel@insIITI-3: Gelatin@insulin coated copper metal-organic frameworks

的负载。Zhang等[76]研究发现通过胰岛素的谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺与金纳米粒/氧化石墨烯 (gold nanoparticles/graphene oxide, AuNPs/GO) 相互作用, AuNPs/GO成功实现载药。除此之外, 利用胰岛素固有的等电点, 通过改变体系pH, 可以精准调控金属基纳米载体与胰岛素之间的分子间作用力, 如MOF材料修饰聚乳酸–羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-*co*-glycolic acid), PLGA] 涂层可使载体表面带负电[65], 发挥表面的静电作用或疏水作用[48,63], 实现对胰岛素有效负载。

2.2 胰岛素释放作用机制

胰岛素在金属基纳米载体中实现控释或缓释的主要方式如图2D～F所示, 具体表现在以下几个方面。

2.2.1 刺激响应释放

金属基纳米载体的刺激性响应是释放胰岛素的重要特征, 也是精准调控血糖水平的重要途径。如金属基纳米载体的pH响应、酶响应、溶剂化响应、磁响应、热响应、电化学响应、生物响应等均是刺激胰岛素释放的常见手段[77-79], 这也为精准释放胰岛素、实现个体化治疗提供重要技术支撑。其中, 磁场诱导控制是部分金属基纳米材料的独特优势。外部刺激主要是具有磁性的金属基纳米材料对磁场的响应, 一是促进胰岛素释放, 体外通过磁场震荡, 增加释放量; 二是调节胰岛素释放后的降糖作用, 在注射部位外用磁体可局部聚集纳米材料, 延缓纳米材料在血液循环中的动力学。金属基纳米材料通过控制磁性粒子的运动调节药物的释放, 释放的大小与磁场的强度直接相关, 一定时间内磁性粒子的磁化强度和运动次数随磁场频率的增加而增加, 进而影响药物释放[80]。如氧化铁纳米颗粒用于产生机械脉冲, 以调节来自海藻酸盐/壳聚糖基质的胰岛素递送速率[47]。

2.2.2 扩散控制释放

一是通过外层聚合物的化学降解, 可实现胰岛素从载体内部释放, 如氧化钛包覆纳米复合材料, 在纳米材料表面形成多孔壳层, 使胰岛素通过孔隙的扩散速率降低, 实现胰岛素的缓释[62]。又如, 作为包衣的明胶可以通过涂层调节胰岛素释放, 随着pH值的增加, 释放率降低[54], 这可能与明胶聚合物的pH敏感性和明胶聚合物网络的扩散屏障有关。二是外层包衣的结构变化导致孔道改变, 作为天然可降解高分子聚合物[81], 壳聚糖可以在海藻酸钠金属基纳米复合材料表面形成涂层, 由于壳聚糖的聚阳离子性质, 交联密度增加, 孔径减小, 提高了纳米材料的不渗透性, 减少胰岛素的释放, 延长作用时间[47]。三是通过热敏聚合物的结构设计, 将胰岛素复合物均匀地加入热凝胶共聚物, 经注射后立即形成皮下凝胶库, 而胰岛素则处于热凝胶–共聚物胶束的疏水核心位置, 需通过缓慢的结构性扩散才能被机体吸收[59,60]。

2.2.3 分子相互作用力

分子相互作用力如氢键、疏水作用及配位键等在胰岛素释放过程中发挥重要作用。其中, 依赖于静电作用的pH控释机制是通过调节环境pH值, 可以精确控制载体材料与胰岛素之间的静电相互作用, 从而实现胰岛素可控释放。如多巴胺包覆四氧化三铁氧化石墨烯 (graphene oxide-2-nitrodopamine-magnetic particle, GO-MP_{dop}) 在pH < 5.5时, 因胰岛素带正电荷, 与带负电荷的GO-MP_{dop}基质之间的相互作用更强, 负载率增加; 在pH > 5时, 该相互作用减弱; 在pH = 7时, 因胰岛素与GO-MP_{dop}之间仅存在p-π堆积相互作用或亲水性相互作用, 胰岛素的负载量降低了1/3[67]。

2.3 影响金属基纳米载体胰岛素载释性能的常见因素

为获得更好地载释药性能, 一般需要通过优化合成策略对其进行尺寸、形貌调控[82]以及表面修饰与功能化, 具体表现如下。

2.3.1 尺寸因素

金属基纳米载体的尺寸对胰岛素载释的影响主要体现在两个方面。一是磁性靶向运输方面。纳米材料的尺寸不同, 磁性也会不同, 进而影响到载体的靶向释药效果[83]。如对于负载胰岛素的磁性纳米组装体MNPs-Ins而言, 20 nm MNPs-Ins的饱和磁化强度远低于500 nm MNPs-Ins。尺寸大的磁性纳米材料具有较高的饱和磁化强度, 可以产生更快的磁响应, 增快降低血糖速度, 延长作用时间, 具有更好的磁调节降血糖效果[3]。二是疗效影响, 相同载体材料因尺寸不同, 其在生物体内的释放速度、作用时间和组织蓄积方式存在差异, 如20 nm INS-GNP作用时间为2 h, 70 nm INS-GNP作用时间为5 h。与其他尺寸相比, 50 nm INS-GNPs作用时间达6 h, 这可能是因为小尺寸载体的内部空穴小, 释放胰岛素速度快[35]。20和70 nm INS-GNP随时间延长在肝脏和胰腺中不断蓄积, 会在24 h处达到峰值; 50 nm INS-GNP蓄积相对恒定, 且在血糖水平较低时, 蓄积不会增加并无毒性风险。因此, 尺寸对胰岛素金属基纳米载体性能的影响需要多方面综合考虑, 尺寸变化对不同类型载体影响结果可能不同[84]。此外, 壳聚糖–锌–胰岛素复合物尺寸的增加有助于减少热敏聚合物凝胶基质的复合物扩散, 并延长胰岛素的体外释放和降糖效果[59]。

2.3.2 形貌因素

众所周知, 纳米材料的形貌不同, 其细胞毒性和细胞摄入也不同。有研究表明, 相比金纳米棒, HeLa细胞对金纳米球的摄入率超过500%, 可能造成金纳米球

在细胞内的聚集, 引发细胞毒性[85]。同时, 形貌也会显著影响其在体内的滞留时间和释药性能, 从而影响药物的生物利用度和疗效, 如棒状颗粒在肠道中会长期滞留, 有助于口服胰岛素的递送[84]。而MOF结构因其独特的高孔隙率、结构可调控性在药物负载领域也引起了众多关注[86]。Chen等[68]将葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GO_x)与ZIF-8 NMOFs (zeolite imidazole framework-8 nanoscale metal-organic frameworks)结合, 通过框架结构的局部酸化使NMOFs溶解, 实现内部胰岛素释放。因MOF由金属氧化物单元通过金属−配体配位键通过有机连接剂连接而成[87], Uskoković等[69]将氧化锰作为框架连接点, 利用氧化还原反应, 使载体结构破坏, 实现胰岛素释放。因此, 具有较大空腔结构、可变化连接位点的金属有机框架纳米材料可提供更多胰岛素结合位点, 且不同金属连接点具有不同的刺激性响应, 如pH、氧化剂等, 这为胰岛素可控有效释放、糖尿病的个体化治疗提供了新的策略。

2.3.3 表面修饰与功能化

在胰岛素递送系统中, 未经修饰的金属基纳米载体在实际应用中仍面临诸多挑战, 包括药物突释、生物相容性不足以及靶向效率低等问题。为了克服这些局限性, 研究者通过表面修饰与功能化策略, 进一步优化了金属基纳米载体的性能。表面修饰不仅能够改善载体的稳定性和生物相容性, 还能赋予其刺激响应性、靶向性等, 从而显著提升胰岛素的缓控释性能与长效降糖效果。主要包括以下几种。

2.3.3.1 聚合物包覆 通过包覆天然或合成聚合物, 不仅可以保护胰岛素免受胃酸和酶的降解, 还能调控药物的释放动力学, 提高金属基纳米载体稳定性和生物相容性。Asal等[65]利用壳聚糖包覆金纳米颗粒[chitosan nanoparticles coated poly (lactic-*co*-glycolic acid), ChAuNps], 降低胃酸及酶对胰岛素的降解, 再通过聚乳酸−PLGA功能化改变表面电荷。结果发现, ChAuNps/PLGA在口服给药后6 h内有显著的降糖作用。Goycoolea等[88]制备了新型海藻酸钠−壳聚糖−金纳米复合物, 并用于胰岛素的鼻黏膜递送, 负载率可达52%, 有望拓展胰岛素鼻腔给药方式。Yin等[3]将Fe_3O_4与聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)相复合获得磁性氧化铁纳米颗粒, 颗粒表面的PEG可有效地防止其被网状内皮系统摄取, 进而可有效延长其在血液中的保留时间。糖尿病小鼠腹腔内给药结果表明, 该磁性载体持续降糖时间达21 h, 且不会引起低血糖。通过聚合物对金属基纳米载体修饰可以降低其毒性, 提高对胰岛素的载释性能, 但该策略仍存在一定局限性。一方面, 天然聚合物的机械强度较低, 这类药物载体在体内循环和药物释放过程中可能出现结构完整性差的问题; 另一方面, 合成聚合物过程中使用的有机溶剂可能会降低胰岛素的活性。因此, 在设计其合成策略时, 要考虑通过合理的制备方法提高纳米复合载体的稳定性和递送药物活性[89]。

2.3.3.2 配体修饰 通过引入特定配体, 赋予金属基纳米载体靶向性和缓释功能的关键策略之一。不仅可以实现药物的精准递送, 还能调控释放速率, 从而减少不良反应。例如, 叶酸作为一种含羧酸盐的有机化合物, 能够凭借其独特的化学结构, 与Zr原子的空位点发生特异性结合。二者相互作用后, 可以形成一种结构稳定的复合物。在生理条件下, 由于其特殊的空间构型产生了位阻效应, 能够有效减缓内部物质的释放速率, 从而展现出良好的缓释性能。Zou等[90]基于叶酸偶联Zr-MOF纳米载体, 不仅可以保护胰岛素在恶劣的胃肠道环境中免受酸和酶降解, 也能利用叶酸分子占据Zr-MOF中金属簇的空配位点, 实现精密的胰岛素控释, 降低低血糖风险, 避免快速崩解和药物速释, 为长期有效的糖尿病治疗提供了新的思路。配体修饰负载胰岛素的金属基纳米材料通过相应的转运蛋白实现胰岛素递送, 可以避免溶酶体的降解。由于细胞表面的配体−转运蛋白的相互作用是以受体介导的内吞作用为前提, 因而在糖尿病状态下, 肠道中一些转运蛋白的高表达就成为了选择配体的关键。然而, 转运蛋白因孔隙较小, 在多数情况下无法转运纳米颗粒, 导致其在修饰金属基纳米载体时的配体选择受到一定限制[91]。

2.3.3.3 刺激响应性修饰 通过引入环境响应性材料, 可以实现胰岛素的按需释放, 从而更好地模拟生理性胰岛素分泌。例如, Zhang等[64]通过BSA矿化法合成金纳米簇(gold nanoclusters, AuNCs), 再经3-氨基苯硼酸(3-aminophenylboronic acid, PBA)修饰, 最终获得一种新型葡萄糖响应性释药系统(AuNC-PBA-Ins)。该纳米复合物对血糖水平表现出较高敏感性, 能维持1型糖尿病模型小鼠的血糖正常水平长达3天。Nasim等[66]发现石墨烯经氨基化后可与海藻酸钠反应, 进而与金纳米颗粒结合形成金−氧化石墨烯−海藻酸钠(gold-graphene oxide-sodium alginate, AuGOSA)纳米复合材料, 该纳米复合物可作为口服胰岛素的酸敏性递送载体, 酸性下非常稳定, 碱性条件下可在1 h内完全释放出胰岛素, 有望为糖尿病患者开辟新的口服给药途径。刺激响应性修饰金属基纳米材料虽然可以提高胰岛素递送的稳定性, 并控释胰岛素, 但仍有一些不足, 主要包括制备过程复杂、环境依赖性强、生物相容性差等。为避免个体差异化造成的响应时效性

问题, 探究多重刺激响应性释放可能是精准治疗的有效策略[92]。

3 基于胰岛素载释的金属基纳米载体研究的问题与思考

金属基纳米载体在胰岛素递送领域展现出独特的优势: ① 高效载药、易于修饰和分离[65]; ② 可磁性调节胰岛素释放量、释放速度[47]; ③ 增强天然可降解高分子材料稳定性, 以延长胰岛素释放时间[53]; ④ 金属氧化物对葡萄糖氧化还原反应的敏感响应[69]; ⑤ 与植入式胰岛素输送装置相结合, 实现磁辅助胰岛素的回收和再利用[67]。但也面临着诸多挑战, 包括如何实现葡萄糖的精准响应、胰岛素的智能释放以及提高递送效率等。针对这些问题, 未来的研究需要从材料设计、释放机制优化及递送系统稳定性等多方面入手, 以实现更高效、安全的胰岛素递送系统, 为糖尿病治疗提供新的解决方案。

3.1 血糖浓度响应性系统的设计与优化

理想的胰岛素递送系统需要具备实时感知血糖浓度变化的能力, 避免胰岛素过量或不足, 并实现胰岛素的精准、按需释放。目前, 葡萄糖响应性材料主要包括苯硼酸[93]、葡萄糖氧化酶[94]及葡萄糖结合分子[95]等。研究人员已开发出多种修饰的胰岛素递送系统, 包括水凝胶[96]、纳米囊泡[97]、脂质体[98]等, 通过葡萄糖诱导的结合能力变化、溶胀/收缩、溶解、孔径变化和降解等机制触发胰岛素释放。其中, GO_x应用广泛, 如ZIF-8基于GO_x的胰岛素递送策略[68], 可以在氧气存在下催化葡萄糖产生过氧化氢和葡萄糖酸, 胰岛素递送系统对局部pH值、过氧化氢浓度和氧气水平的变化做出反应。同时研究发现, 在葡萄糖氧化过程中, 与过氧化氢酶相比, 二氧化锰或氧化铈纳米颗粒具有更高的热稳定性以及显著的过氧化氢清除能力[99]。因此, 利用特定金属基纳米材料的氧化性和可修饰性, 在其表面接枝葡萄糖响应性聚合物, 在高血糖环境下触发与葡萄糖的可逆结合或材料降解, 进而实现响应性释放。

3.2 智能释放机制与调控策略

在1型糖尿病治疗中, 胰岛素递送系统的外部可控性为血糖精准调控提供了重要技术路径, 其通过渐进式调节可有效避免血糖剧烈波动引发的急性并发症 (如视力模糊、低血糖昏迷等)。通常智能释放系统包含两部分: 载药的内核和具有刺激性响应的外壳。如利用等离子体接枝的聚丙烯酸作为pH响应性门控[100]、借助环糊精修饰的葡萄糖氧化酶包封纳米颗粒[101], 复合具有过氧化氢响应性的介孔二氧化硅纳米颗粒[102]等。除此之外, 特定金属基纳米材料本身具有着独特的磁学特性, 为构建智能响应型胰岛素递送系统奠定了基础。例如, 磁性纳米颗粒在外加交变磁场作用下可产生局部磁热效应 (42～46 ℃), 触发温敏性载体材料的可控降解, 实现胰岛素的按需释放[103]; 或者通过间歇性磁场刺激, 模拟生理性餐后胰岛素脉冲释放模式[104]。这种磁响应型递送系统将磁力刺激转化为药物释放信号, 展现出剂量可控性、时空特异性及生物安全性等多重优势, 为糖尿病治疗提供了创新性解决方案。

3.3 提高递送效率与稳定性

金属基纳米材料作为胰岛素载体, 不仅可以通过物理屏障作用有效避免酶降解和非特异性吸附[3,65], 也能通过修饰pH敏感性聚合物 (如聚丙烯酸[101])、功能性基团 (如聚乙二醇[105]、壳聚糖[106])、利用金属氧化物 (如氧化铈[107]), 实现肠道可控释放、提高化学稳定性和降低活性氧的氧化损伤。然而, 金属基纳米材料潜在的免疫原性及蓄积毒性问题, 是构建胰岛素递送系统的严重阻碍。目前, 研究发现红细胞仿生葡萄糖响应系统可以延长循环时间, 并实现血糖响应的智能释放[108]。未来, 需进一步研究免疫伪装等仿生修饰策略, 同时结合生物相容性优化, 对金属基纳米材料进行功能化改造推动其临床转化进程, 为实现糖尿病精准化与个性化治疗奠定基础。

4 总结与展望

随着糖尿病患者数量的持续增长, 传统的胰岛素注射给药方式因其侵入性、低生物利用度和频繁注射的不便性而受到限制。因此, 开发新型的胰岛素递送系统成为研究热点, 其中金属基纳米材料因其独特的物理化学性质和多功能性, 为提高胰岛素递送效率提供了新的可能性。金属基纳米材料通过静电作用、亲水相互作用、共价连接和物理吸附等机制负载胰岛素, 并利用等电点、葡萄糖氧化还原作用等特性实现特定位置的药物释放和刺激性响应。这些材料的多孔结构、表面官能团和电荷差异, 使得其降糖效果和释放时间具有显著变化。目前, 许多新型材料 (如凝胶、可再生聚合物、碳基材料) 已成功与金属基纳米材料结合, 为合成性能优异的胰岛素金属基纳米材料载体提供了更多机遇。例如, 二氧化硅、聚乙二醇、壳聚糖和叶酸等材料被广泛应用于胰岛素递送系统中, 通过表面修饰和功能化设计, 显著提高了胰岛素的稳定性和生物利用度。此外, 智能纳米载体系统能够模拟内源性胰岛素递送, 实现对血糖水平的实时监测和动态调控, 从而降低低血糖风险并提高治疗效果。然而, 金属基纳米材料在长期安全性、释放时间控制和规模化生产等方面仍面临诸多挑战, 限制了其临床转化和应用。一方面, 金属基纳米材料本身的理化性质导致的细胞毒

性, 影响了临床转化中的安全性和剂量评估; 另一方面, 如金、银等金属基纳米材料的原材料较为昂贵, 难以实现大规模生产, 无法进一步满足大量的临床需求。此外, 关于金属基纳米载体在体内长期安全性和有效性的相关研究不足, 导致临床试验进展缓慢。未来, 随着技术的不断进步, 金属基纳米材料的临床开发将主要集中在: 如何优化载体的安全性、构建智能释放系统、探究金属原材料用量少、产率高的制备方法等。总而言之, 金属基纳米材料在胰岛素递送领域的应用前景广阔, 但需要进一步优化其设计和功能化策略, 以实现更高效、更智能的药物递送系统, 从而推动糖尿病等慢性疾病的智慧诊疗发展。

作者贡献: 赵蕊蕊负责文献调研、数据分析及初稿撰写; 周蓓负责对临床胰岛素现状、特点及未来需求进行分析; 李煊负责文献整理; 李祥子负责文章的思路架构及文稿校对。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] Jarrar YB, Al-Essa L, Kilani A, et al. Alterations in the gene expression of drug and arachidonic acid-metabolizing Cyp450 in the livers of controlled and uncontrolled insulin-dependent diabetic mice [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2018, 11: 483-492.

[2] Blair YA, Yooni A, Wessells H, et al. Urologic complications in diabetes [J]. J Diabetes Complications, 2022, 36: 108288.

[3] Yin R, Qian X, Kang L, et al. A step towards glucose control with a novel nanomagnetic-insulin for diabetes care [J]. Int J Pharm, 2021, 601: 120587.

[4] Sun Y, Guo LQ, Wang DG, et al. Metformin alleviates glucolipotoxicity-induced pancreatic β cell ferroptosis through regulation of the GPX4/ACSL4 axis [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 956: 175967.

[5] Zhou Y, Liu L, Xiang R, et al. Arctigenin mitigates insulin resistance by modulating the IRS2/GLUT4 pathway via TLR4 in type 2 diabetes mellitus mice [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114: 109529.

[6] He K, Li J, Xi W, et al. Dapagliflozin for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 185: 109791.

[7] Hayes MJ. An overview of insulin therapy in the management of diabetes mellitus [J]. Home Health C Now, 2023, 41: 298-303.

[8] Moon S, Chung HS, Kim YJ, et al. Efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart compared with a conventional premixed insulin or basal insulin [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 11: 639.

[9] Ku EJ, Oh TK. Long-term effectiveness of quadruple combination therapy with empagliflozin versus basal long-acting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: 3-year retrospective observational study [J]. Diabetes Ther, 2023, 14: 1471-1479.

[10] Li H, Li B, Lv D, et al. Biomaterials releasing drug responsively to promote wound healing via regulation of pathological microenvironment [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2023, 196: 114778.

[11] Pei W, Li X, Bi R, et al. Exosome membrane-modified M2 macrophages targeted nanomedicine: treatment for allergic asthma [J]. J Control Release, 2021, 338: 253-267.

[12] Cao Y, Zhang R. The application of nanotechnology in treatment of Alzheimer's disease [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 1042986.

[13] Liu J, Li Y, Liu S, et al. Alkoxy cyanoacrylate-based nanoparticles with stealth and brain-targeting properties [J]. J Drug Target, 2022, 30: 219-231.

[14] Zhang Y, Yu Y, Gao J. Supramolecular nanomedicines of in-situ self-assembling peptides [J]. Front Chem, 2022, 10: 815551.

[15] Dorjsuren B, Chaurasiya B, Ye Z, et al. Cetuximab-coated thermo-sensitive liposomes loaded with magnetic nanoparticles and doxorubicin for targeted EGFR-expressing breast cancer combined therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 8201-8215.

[16] Li Y, Cao F, Li M, et al. Hydroxychloroquine induced lung cancer suppression by enhancing chemo-sensitization and promoting the transition of M2-TAMs to M1-like macrophages [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37: 259.

[17] Xu S, Cui F, Huang D, et al. PD-L1 monoclonal antibody-conjugated nanoparticles enhance drug delivery level and chemotherapy efficacy in gastric cancer cells [J]. Int J Nanomedicine, 2018, 14: 17-32.

[18] Li L, He S, Yu L, et al. Codelivery of DOX and siRNA by folate-biotin-quaternized starch nanoparticles for promoting synergistic suppression of human lung cancer cells [J]. Drug Deliv, 2019, 26: 499-508.

[19] Sun Y, Shi T, Zhou L, et al. Folate-decorated and NIR-activated nanoparticles based on platinum(IV) prodrugs for targeted therapy of ovarian cancer [J]. J Microencapsul, 2017, 34: 675-686.

[20] Wu L, Zhu WT, Wang J, et al. Preparation and evaluation of insulin sustained-release carrier polyethylene glycol-poly-ε-caprolactone-poly(methacrylic acid-*N*, *N*-diethylaminoethyl) ester [J]. J South Med Univ (南方医科大学学报), 2017, 37: 975.

[21] Hou L, Zheng YZ, Wang YC, et al. Self-regulated carboxyphenylboronic acid-modified mesoporous silica nanoparticles with "touch switch" releasing property for insulin delivery [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10: 21927-21938.

[22] Vahedi IB, Heydarnasab A, Panahi AH, et al. Synthesis and characterisation of polymer containing dye-affinity ligand grafted to magnetic nanoparticles for enteric insulin delivery [J]. Micro Nano Lett, 2018, 13: 1286-1290.

[23] Liu HH, Shi XF, Wang QN, et al. Preparation of pH responsive magnetic mesoporous nanoparticle drug loading system [J].

Chem Ind Eng Prog (化工进展), 2023, 42: 5390-5398.

[24] Herrmann T, Angrisani N, Reifenrath J, et al. Stimuli-responsive core-shell-shell nanocarriers for implant-directed magnetic drug targeting [J]. J Mater Chem B, 2025. DOI: 10.1 039/d5tb00013k.

[25] Khaleghi A, Mosaddegh E, Torkzadeh-Mahani M, et al. Synthesis and characterization of new magnetic modified inulin as an efficient nanocarrier for targeted gene delivery into HEK-293T cells [J]. J Magn Magn Mater, 2023, 177: 11438.

[26] Tahmasebi S, Farmanbordar H, Mohammadi R. Synthesis of magnetic bio-nanocomposite hydrogel beads based on sodium alginate and *β*-cyclodextrin: potential pH-responsive oral delivery anticancer systems for colorectal cancer [J]. Int J Biol Macromol, 2025, 305: 140748.

[27] Yu ZP, Wu H, Xu ZS, et al. Wearable noninvasive glucose sensor based on Cu_xO NFs/Cu NPs nanocomposites [J]. Sensors (Basel), 2023, 23: 695.

[28] Chao DY, Dong Q, Yu ZX, et al. Specific nanodrug for diabetic chronic wounds based on antioxidase-mimicking MOF-818 nanozymes [J]. J Am Chem Soc, 2022, 144: 23438-23447.

[29] Yang J, Yang F, Song CA, et al. Metal nanoclusters as biomaterials for bioapplications: atomic precision as the next goal [J]. ACS Mater Lett, 2022, 4: 1279-1296.

[30] Liu JM, Wang AZ, Liu SH, et al. A titanium nitride nanozyme for pH-responsive and irradiation-enhanced cascade-catalytic tumor therapy [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2021, 60: 25328-25338.

[31] Zhang S, Zhao WJ, Zeng JY, et al. Wearable non-invasive glucose sensors based on metallic nanomaterials [J]. Mater Today Bio, 2023, 20: 100638.

[32] Liu YT, Zeng SQ, Ji W, et al. Emerging theranostic nanomaterials in diabetes and its complications [J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9: e2102466.

[33] Kaur P, Sharma AK, Nag D, et al. Novel nano-insulin formulation modulates cytokine secretion and remodeling to accelerate diabetic wound healing [J]. Nanomedicine, 2019, 15: 47-57.

[34] Chang JJ, Li B, Liu W, et al. Preparation and drug loading properties of Fe_3O_4 magnetic nanocomposite [J]. Chem Ind Eng Prog (化工进展), 2016, 35(S1): 265-269.

[35] Wang HB, Liu YD. Preparation and biomedical applications of magnetic-gold nanoparticles [J]. Appl Chem Ind (应用化工), 2024, 53: 677-680, 686.

[36] Sanchis GR, Coronado PM, Mallah T, et al. Hybrid nanostructures based on gold nanoparticles and functional coordination polymers: chemistry, physics and applications in biomedicine, catalysis and magnetism [J]. Coord Chem Rev, 2023, 480: 215025.

[37] Singh L, Zhu G, Singh R, et al. Gold nanoparticles and uricase functionalized tapered fiber sensor for uric acid detection [J]. IEEE Sens J, 2020, 20: 219-226.

[38] Herizchi R, Abbasi E, Milani M, et al. Current methods for synthesis of gold nanoparticles [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2016, 44: 596-602.

[39] Ohara Y, Akazawa K, Shibata K, et al. Seed-mediated gold nanoparticle synthesis via photochemical reaction of benzoquinone [J]. Colloids Surf A, 2020, 586: 124209.

[40] Joshi HM, Bhumkar DR, Joshi K, et al. Gold nanoparticles as carriers for efficient transmucosal insulin delivery [J]. Langmuir, 2006, 22: 300-305.

[41] Shilo M, Berenstein P, Dreifuss T, et al. Insulin-coated gold nanoparticles as a new concept for personalized and adjustable glucose regulation [J]. Nanoscale, 2015, 7: 20489-20496.

[42] Bhumkar DR, Joshi HM, Sastry M, et al. Chitosan reduced gold nanoparticles as novel carriers for transmucosal delivery of insulin [J]. Pharm Res, 2007, 24: 1415-1426.

[43] Lee KC, Chen WJ, Chen YC. Using dextran-encapsulated gold nanoparticles as insulin carriers to prolong insulin activity [J]. Nanomedicine (Lond), 2017, 12: 1823-1834.

[44] Amina SJ, Guo B. A review on the synthesis and functionalization of gold nanoparticles as a drug delivery vehicle [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 9823-9857.

[45] Ke X, Song X, Qin N, et al. Rational synthesis of magnetic Fe_3O_4@MOF nanoparticles for sustained drug delivery [J]. J Porous Mater, 2019, 26: 813-818.

[46] Park MY, Zhao JW. Research progress of biomedical applications of magnetic iron oxide nanoparticles [J]. J Huaihai Med (淮海医药), 2020, 38: 436-439.

[47] Finotelli PV, Silva DD, Sola-Penna M, et al. Microcapsules of alginate/chitosan containing magnetic nanoparticles for controlled release of insulin [J]. Colloids Surf B, 2010, 81: 206-211.

[48] 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: 22581-22592.

[49] Gong Y, Hu XY, Chen M, et al. Recent progress of iron-based nanomaterials in gene delivery and tumor gene therapy [J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22: 309.

[50] Araújo-Cordero AM, Caddeo F, Mahmoudi B, et al. Direct electrochemical synthesis of metal-organic frameworks: $Cu_3(BTC)_2$ and Cu(TCPP) on copper thin films and copper-based microstructures [J]. ChemPlusChem, 2024, 89: e202300378.

[51] Gawande MB, Goswami A, Felpin FX, et al. Cu and Cu-based nanoparticles: synthesis and applications in catalysis [J]. Chem Rev, 2016, 116: 3722-3811.

[52] Wang HD. Application and research progress of nano-copper catalysts [J]. Shandong Chem Ind (山东化工), 2023, 52: 113-115.

[53] Kofuji K, Murata Y, Kawashima S, et al. Sustained insulin release with biodegradation of chitosan gel beads prepared by copper ions [J]. Int J Pharm, 2005, 303: 95-103.

[54] Kumar P, Kaur N, Tiwari P, et al. Gelatin-coated copper-based metal-organic framework for controlled insulin delivery: possi-

bility toward oral delivery system [J]. ACS Mater Lett, 2020, 12: 22581-22592.

[55] Zhang SF, Peng SP. Copper-based biomaterials for anti-tumor therapy: recent advances and perspectives [J]. Acta Biomater, 2025, 193: 107-127.

[56] Huus K, Havelund S, Olsen HB, et al. Chemical and thermal stability of insulin: effects of zinc and ligand binding to the insulin zinc-hexamer [J]. Pharm Res, 2006, 23: 2611-2620.

[57] EI-Mekawy RE, Jassas RS. Recent trends in smart and flexible three-dimensional cross-linked polymers: synthesis of chitosan-ZnO nanocomposite hydrogels for insulin drug delivery [J]. Medchemcomm, 2017, 8: 897-906.

[58] Choi S, Kim SW. Controlled release of insulin from injectable biodegradable triblock copolymer depot in ZDF rats [J]. Pharm Res, 2003, 20: 2008-2010.

[59] Oak M, Singh J. Chitosan-zinc-insulin complex incorporated thermosensitive polymer for controlled delivery of basal insulin in vivo [J]. J Control Release, 2012, 163: 145-153.

[60] Sharma D, Singh J. Long-term glycemic control and prevention of diabetes complications *in vivo* using oleic acid-grafted-chitosan-zinc-insulin complexes incorporated in thermosensitive copolymer [J]. J Control Release, 2020, 323: 161-178.

[61] Higaki M, Kameyama M, Udagawa M, et al. Transdermal delivery of $CaCO_3$-nanoparticles containing insulin [J]. Diabetes Technol Ther, 2006, 8: 369-374.

[62] Kamari Y, Ghiaci P, Ghiaci M. Study on montmorillonite/insulin/TiO_2 hybrid nanocomposite as a new oral drug-delivery system [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 75: 822-828.

[63] Zou JJ, Wei GH, Xiong CX, et al. Efficient oral insulin delivery enabled by transferrin-coated acid-resistant metal-organic framework nanoparticles [J]. Sci Adv, 2022, 8: eabm4677.

[64] Zhang Y, Wu M, Dai W, et al. High drug-loading gold nanoclusters for responsive glucose control in type 1 diabetes [J]. J Nanobiotechnology, 2019, 17: 74.

[65] Asal HA, Shoueir KR, El-Hagrasy MA, et al. Controlled synthesis of in-situ gold nanoparticles onto chitosan functionalized PLGA nanoparticles for oral insulin delivery [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 209: 2188-2196.

[66] Nasim G, Zohreh S, Roghayyeh A, et al. An oral nanoformulation of insulin: development and characterization of human insulin loaded graphene oxide-sodium alginate-gold nanocomposite in an animal model [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2023, 82: 104309.

[67] Kostiantyn T, Manakamana K, Anastasiia M, et al. Insulin loaded iron magnetic nanoparticle-graphene oxide composites: synthesis, characterization and application for in vivo delivery of insulin [J]. RSC Adv, 2014, 4: 865-875.

[68] Chen WH, Luo GF, Vázquez-González M, et al. Glucose-responsive metal-organic-framework nanoparticles act as "smart" sense-and-treat carriers [J]. ACS Nano, 2018, 128: 7538-7545.

[69] Uskoković V. Supplementation of polymeric reservoirs with redox-responsive metallic nanoparticles as a new concept for the smart delivery of insulin in diabetes [J]. Materials (Basel), 2023, 16: 786.

[70] Collet G, Lathion T, Besnard C, et al. On-demand degradation of metal-organic framework based on photocleavable dianthracene-based ligand [J]. J Am Chem Soc, 2018, 140: 10820-10828.

[71] Chen YJ, Li P, Modica JA, et al. Acid-resistant mesoporous metal-organic framework toward oral insulin delivery: protein encapsulation, protection, and release [J]. J Am Chem Soc, 2018, 140: 5678-5681.

[72] Wang YX, Xie WJ, Gao HL, et al. Research progress on the endocytosis pathway of nanoscale metal-organic frameworks drug carriers [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2024, 59: 1196-1209.

[73] Khalid M, Alkaabi J, Khan MAB, et al. Insulin signal transduction perturbations in insulin resistance [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 8590.

[74] Belbekhouche S, Charaabi S, Carbonnier B. Glucose-sensitive capsules based on hydrogen-bonded (polyvinylpyrrolidone/phenylboronic-modified alginate) system [J]. Colloids Surf B, 2019, 177: 416-424.

[75] Zhang YQ, Yu JC, Shen QD, et al. Glucose-responsive synthetic closed-loop insulin delivery systems [J]. Prog Chem (化学进展), 2015, 27: 11-26.

[76] Zhang Q, Pan YJ, Pan J, et al. Differential insulin response characteristics of graphene oxide-gold nanoparticle composites under varied synthesis conditions [J]. PLoS One, 2025, 20: e0317126.

[77] Ponomareva S, Joisten H, François T, et al. Magnetic particles for triggering insulin release in INS-1E cells subjected to a rotating magnetic field [J]. Nanoscale, 2022, 14: 13274-13283.

[78] Fan JP, Sha JP, Hu Y, et al. Study on islet neogenesis associated protein oral magnetic nanoparticles [J]. Pharm Today (今日药学), 2015, 25: 324-327.

[79] Lü YY. Preparation and Property Research of Drug and Gene Carriers Based on Superparamagnetic Nanoparticles (基于超顺磁性纳米颗粒的药物和基因载体的制备及性能研究) [D]. Changchun: Jilin University, 2013.

[80] Akhtar J, Chaturvedi R, Sharma J, et al. Magnetized carrier as novel drug delivery system [J]. J Drug Deliv, 2009, 1: 16-23.

[81] Xie J, Li Y, Liu J, et al. Advances in the structure and function of chitosanase [J]. Chin J Biotechnol (生物工程学报), 2023, 39: 912-929.

[82] Xue WY, Wang L. Preparation and characterization of medical magnetic nanoparticles containing iron oxide [J]. Chin J Clin Pathol (实用检验医师杂志), 2023, 15: 368-371.

[83] Feng CY, Li XD, Zheng YJ, et al. Recent progress in nanotoxicology of nanomaterials [J]. Sci Sin Chim (中国科学: 化学), 2022, 52: 8.

[84] Liu Y, Xiong XY. Research progress of targeted nanocarriers for oral insulin delivery [J]. J Funct Polym (功能高分子学报), 2024, 37: 82-90.

[85] Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WC. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells [J]. Nano Lett, 2006, 6: 662-668.

[86] Jiao L, Seow JY, Skinner WS, et al. Metal-organic frameworks: structures and functional applications [J]. Mater Today (Kidlington), 2019, 27: 43-68.

[87] Dong JQ, Han X, Liu Y, et al. Metal-covalent organic frameworks (MCOFs): a bridge between metal-organic frameworks and covalent organic frameworks [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2020, 59: 13722-13733.

[88] Goycoolea FM, Lollo G, Remuñán-López C, et al. Chitosan-alginate blended nanoparticles as carriers for the transmucosal delivery of macromolecules [J]. Biomacromolecules, 2009, 10: 1736-1743.

[89] Agrahari V, Agrahari V. Facilitating the translation of nanomedicines to a clinical product: challenges and opportunities [J]. Drug Discov Today, 2018, 23: 974-991.

[90] Zou J, Chen Q, Phipps J, et al. Efficient oral insulin delivery with sustained release by folate-conjugated metal-organic framework nanoparticles [J]. Matter, 2025, 8: 101948.

[91] Romero-Ben E, Goswami U, Soto-Cruz J, et al. Polymer-based nanocarriers to transport therapeutic biomacromolecules across the blood-brain barrier [J]. Acta Biomater, 2025, 196: 17-49.

[92] Li JY, Zhang YQ, Yu MR, et al. The upregulated intestinal folate transporters direct the uptake of ligand-modified nanoparticles for enhanced oral insulin delivery [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12: 1460-1472.

[93] Wu JZ, Williams GR, Li HY, et al. Insulin-loaded PLGA microspheres for glucose-responsive release [J]. Drug Deliv, 2017, 24: 1513-1525.

[94] Ting Y, Xue B, Xiao MJ, et al. Glucose-responsive microgels based on apo-enzyme recognition [J]. Polym Chem, 2016, 7: 2847-2857.

[95] Wang C, Ye YQ, Sun WJ, et al. Red blood cells for glucose-responsive insulin delivery [J]. Adv Mater, 2017, 29: 1606617.

[96] Cong LY, Liu WZ, Tian LL, et al. A microgel composite hydrogel based on glucose response for drug delivery [J]. Polym Eng Sci, 2025, 65: 2258-2267.

[97] Chen Q, Xiao ZS, Wang C, et al. Microneedle patches loaded with nanovesicles for glucose transporter-mediated insulin delivery [J]. ACS Nano, 2022, 16: 18223-18231.

[98] Liu GQ, He SP, Ding Y, et al. Multivesicular liposomes for glucose-responsive insulin delivery [J]. Pharmaceutics, 2022, 14: 21.

[99] Kim MY, Kim J. Chitosan microgels embedded with catalase nanozyme-loaded mesocellular silica foam for glucose-responsive drug delivery [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2017, 3: 572-578.

[100] Chu LY, Li Y, Zhu JH, et al. Control of pore size and permeability of a glucose-responsive gating membrane for insulin delivery [J]. J Control Release, 2004, 97: 43-53.

[101] Oroval M, Díez P, Aznar E, et al. Self-regulated glucose-sensitive neoglycoenzyme-capped mesoporous silica nanoparticles for insulin delivery [J]. Chem Eur J, 2017, 23: 1353-1360.

[102] Díez P, Esteban-Fernández de Ávila B, Ramírez-Herrera DE, et al. Biomedical nanomotors: efficient glucose-mediated insulin release [J]. Nanoscale, 2017, 9: 14307-14311.

[103] Desai O, Kumar S, Köster M, et al. Macrophages co-loaded with drug-associated and superparamagnetic nanoparticles for triggered drug release by alternating magnetic fields [J]. Drug Deliv Transl Res, 2025. DOI: 10.1 007/s13346-024-01774-9.

[104] Norris MD, Seidel K, Kirschning A. Externally induced drug release systems with magnetic nanoparticle carriers: an emerging field in nanomedicine [J]. Adv Ther (Weinh), 2019, 2: 1800092.

[105] Meudom R, Zhang YX, VandenBerg MA, et al. Supramolecular approaches for insulin stabilization without prolonged duration of action [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13: 2281-2290.

[106] Zhong ZP, Wang FP, Gong X, et al. Chitosan/sodium tripolyphosphate microemulsion enhanced oral insulin delivery *via* intestinal lymphoid [J]. Macromol Biosci, 2025, 25: e2400520.

[107] Gaikwad S, Vora S, Bansode A, et al. Green synthesis of metal oxide nanoparticles: a novel approach to treat diabetes mellitus [J]. J Bionanosci, 2023, 13: 1582-1592.

[108] Xu XM, Xu YN, Li YA, et al. Glucose-responsive erythrocyte-bound nanoparticles for continuously modulated insulin release [J]. Nano Res, 2022, 15: 5205-5215.