

口服远处靶向纳米递送系统的研究进展

孙 敏^{1,2}, 黄川生¹, 王立萍², 阮徐莉², 赵云丽¹, 王新春^{1*}

(1. 石河子大学第一附属医院, 新疆 石河子 832061; 2. 石河子大学药学院, 新疆 石河子 832061)

摘要: 由于患者的依从性和方便性, 口服给药可能是最常用和最可接受的给药途径。然而, 传统的给药剂型, 如片剂或胶囊制剂, 可能导致药物的生物利用度低和治疗效率差。因此, 随着材料科学和微纳米制造技术的发展, 各种载体被开发出来以保护和提高药物在胃肠道的吸收。在此, 首先讨论了阻碍药物运输和吸收的主要生理因素(各种解剖学因素、物理因素和生化因素); 在此基础上, 综述了近年来提高药物生物利用度和靶向性的传统和新型口服给药途径的研究进展; 最后, 展望了口服药物输送系统的未来前景及临床转化的潜在挑战。

关键词: 口服给药系统; 胃肠道; 生理障碍; 口服靶向; 口服纳米药物

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)01-0072-10

Advances in oral distant targeted nanodelivery systems

SUN Min^{1,2}, HUANG Chuan-sheng¹, WANG Li-ping², RUAN Xu-li², ZHAO Yun-li¹, WANG Xin-chun^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832061, China; 2. School of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832061, China)

Abstract: Due to patient compliance and convenience, oral medication is likely the most common and acceptable method of drug administration. However, traditional dosage forms such as tablets or capsules may lead to low drug bioavailability and poor therapeutic efficiency. Therefore, with advancements in material science and micro/nano manufacturing technology, various carriers have been developed to enhance drug absorption in the gastrointestinal tract. In this context, we initially discuss the key biological factors that hinder drug transport and absorption (including anatomical, physical, and biological factors). Building on this foundation, recent progress in both conventional and innovative oral drug delivery routes aimed at improving drug bioavailability and targeting is reviewed. Finally, we explore future prospects for oral drug delivery systems as well as potential challenges in clinical translation.

Key words: oral drug delivery system; gastrointestinal tract; physiological disorder; oral targeted; oral nanomedicine

达到病灶部位(器官、组织或细胞)的有效治疗浓度^[1]是口服药物实现精准治疗的关键。然而, 药物研发过程中的一些关键参数, 如药物释放速率、肠道吸收、组织/细胞特异性和代谢稳定性等难以预测^[2]。通常, 药物递送系统(drug delivery system, DDS)是一种很有潜力的给药策略, 在制药行业受到越来越多的关

注。其中, 纳米DDS是目前新型DDS研究的热点, 研究较多的纳米递送系统包括脂质体、胶束和纳米颗粒等, 它们在目标组织的药物递送中发挥重要作用^[3]。与游离药物相比, DDSs具有缓释、控释、靶向等特点, 可以提高药物的生物利用度, 改善药代动力学和药物的生物分布, 同时减少药物毒副作用。

多年来, 科研团队开发了多种有针对性的药物递送方法。主要给药途径包括局部给药、静脉给药及口服给药^[4-6]。局部给药提供了直接针对病灶的简单方

收稿日期: 2024-05-19; 修回日期: 2024-07-28.

基金项目: 兵团财政科技计划项目(2022AB020, 2023AB045).

*通讯作者 Tel: 15199586171, E-mail: cwjwxc@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0480

法,例如可植入晶片^[7]和支架^[8]。然而,对于难以接触的疾病部位,这种方法可能不适用。静脉给药被认为是一种关键的靶向策略,在癌症化疗领域已被广泛使用^[9]。尽管靶向药物递送系统(targeted drug delivery system, TDDS)在一定程度上能够将药物在静脉注射后运输到治疗部位,但它们可能会被组织中驻留的巨噬细胞摄取并随后被清除^[10]。TDDS通常是通过结合颗粒系统和表面改性来开发的,而基于颗粒的药物输送系统存在潜在的注射风险,如药物沉淀和毛细血管栓塞。此外,静脉注射通常需由经过培训的专业医疗人员执行,以确保安全性和准确性,自行注射存在潜在风险,可能导致注射错误。总的来说,依从性差、潜在污染和可能的免疫反应是系统性TDDS^[11]面临的潜在挑战。

与上述所述的局部给药和静脉给药系统相比,口服给药通常更易被患者接受。因此,学者们提倡口服靶向药物递送系统(oral targeted drug delivery system, OTDDS),认为OTDDS在生物医药领域方面具有广泛的应用前景^[12]。口服靶向是指药物通过口服给药后被转移到体循环并特异性地积聚在胃肠道以外的靶位点的递送系统。OTDDS具有提高依从性、增加用药便利性、降低生产和医疗保健成本的多种优点。因此,开发新的策略和材料,促进靶向药物递送从静脉注射向口服的转化引起了当前药物递送领域的极大关注^[13,14]。然而,由于胃肠道(gastrointestinal tract, GIT)环境恶劣和许多生理障碍,包括GIT解剖因素、生化因素和生理学因素,口服给药仍然具有挑战性。传统的药物输送系统,包括普通片剂、胶囊或无菌药物制剂,常存在药物特定部位蓄积低、体内分布不良、不良反应等局限性^[15]。因此,开发新型局部化、系统化靶向给药系统刻不容缓。纳米药物和新型药物输送设备的应用被视为是口服药物输送系统中最有前途的创新药物

途径^[16]。

尽管大多数口服给药系统还专注于针对局部GIT疾病,如胃病^[17]、口腔癌^[18]、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[19]和结肠癌^[19],但随着药物研究、技术、材料科学和疾病生理学的进展,开发针对GIT外部病灶的口服靶向纳米颗粒制剂已取得显著进展^[20]。本文综述了影响GIT内外纳米药物和微型设备的口服给药和应用的生物学因素。

1 口服给药系统的生物屏障

药物或纳米载体的生物屏障是阻止纳米颗粒在病灶部位蓄积,从而限制了药物发挥疗效的关键因素。尽管药物在GIT的运输效率很高,但生物系统的多层防御系统有效阻止了外来物质的进入。这些防御系统同样充当了纳米颗粒吸收过程中的天然屏障,导致口服纳米颗粒可能无法顺利吸收到体循环中。药物口服吸收的局限性主要由GIT的解剖因素、物理因素和生化因素构成,口服药物的主要吸收部位和代表性障碍如图1所示。

1.1 解剖学因素

从解剖学上讲,人的GIT包括多个含有中空腔的器官组成,如口腔、食道、胃、小肠和结肠,主要负责摄取食物/水并分解其所含营养物质,如碳水化合物、脂肪、蛋白质、维生素等。这些器官部分的解剖结构及其对药物输送的影响各不相同^[21]。例如,口腔被口腔粘膜覆盖,微环境温和、通透性好、有利于药物的吸收^[22]。颊粘膜和舌下粘膜是非角化组织,具有较好的弹性和渗透性,适合于活性分子的递送^[23]。然而,口腔内的有限表面积和存在的唾液及其酶成分,如唾液淀粉酶和溶菌酶,是药物递送的主要障碍^[24]。食道是一个长约18~26 cm的环形器官,从咽部延伸到胃。从解剖学上讲,它分为三部分:颈部、胸部和腹部食管^[25]。涎是在食管黏膜处产生湿润表面的连续过程。与胃和小

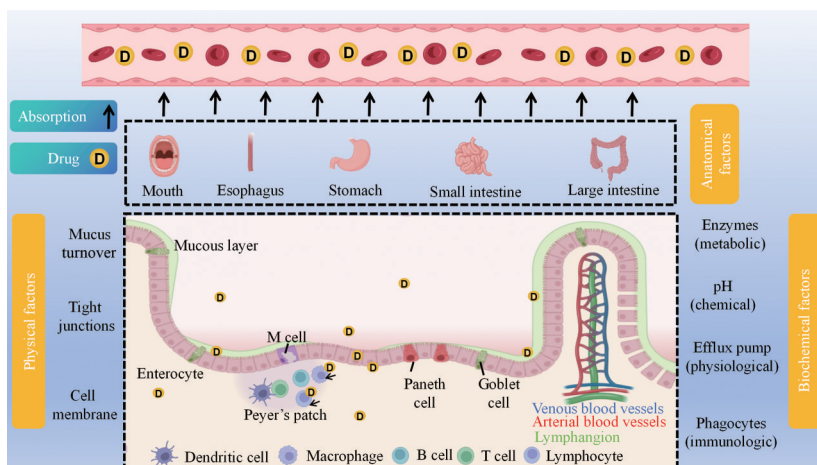


Figure 1 Schematic diagram of major absorption sites and representative barriers of oral drugs

肠相反,食道中的黏液层不均匀且不黏附^[26],从而药物的渗透性低和停留时间短。因此,食管不是影响药物输送的主要部位^[27]。胃是一个中空、可扩张的器官,位于腹腔的左上象限^[28]。胃呈现出pH范围为1.0~2.5的强酸性环境,可以分解食物、外源性病原体^[29]和酸不稳定药物^[30],这使其成为药物吸收最严酷的屏障。此外,胃还拥有外在上皮细胞^[31]、厚胃黏液及黏蛋白-碳酸氢盐屏障^[32]。内在屏障下方的紧密连接也限制了大多数药物的吸收。相比之下,小肠具有巨大的表面积^[33,34]和多样化的运输途径,对于大多数药物来说,小肠是口服药物递送的主要吸收部位。肠黏膜可以识别外源性抗原并将其转移至免疫系统^[35,36]。然而,由于其特殊的生理机制,小肠药物递送仍面临一些挑战。与小肠相比,结肠具有更高的pH环境和更长的停留时间,并且结肠中的酶活性相对较低^[37]。而且,药物可以通过肠道菌群代谢,从而影响药物的释放特性,尽管存在胃排空时间和微生物群差异的挑战^[38]。但结肠靶向药物对于治疗肠道疾病具有重要意义,且不良反应较小,药物剂量较低。

1.2 物理因素

物理屏障包括限制黏液、紧密连接和细胞膜的渗透。众所周知,胃肠道被黏液层覆盖,黏液层不仅是消化物质的润滑剂,还是保护上皮层免受机械应激和病原体入侵的第一道防线。黏液层同样也是纳米粒子必须克服的第一个物理屏障,具有复杂的水凝胶结构、高黏弹性和负电荷^[39],由水、黏蛋白(带负电荷的糖蛋白)、碳水化合物、脂质、核酸、抗体和盐组成。黏液是由杯状细胞分泌的,其更新周期大约需要24到48 h,这与肠道转运时间相似。黏液对纳米颗粒的吸收具有双重作用。具体地说,厚的外部黏液位于黏液层的外侧,直接与外部环境接触,具有一定的流动性和稳定性,可以随呼吸或吞咽等动作流动,保持其分布的均匀性和有效性。此外,外黏液还阻止药物分子向下渗透到上皮层,通过不断的更新过程将其消除^[40]。相对较薄的内黏液则紧贴于消化道黏膜表面,形成一层保护性覆盖物。它不仅润滑消化道减少药物与黏膜的直接接触,还能够防止胃酸、消化酶等有害物质破坏药物分子,从而提高药物的稳定性和生物利用度。此外,内黏液层还具有一定的抗菌性,能够抑制病原体的生长和繁殖,保护消化道黏膜免受感染。同时,内黏液层还具有较快的更新速度,能够迅速清除受损或老化的黏液,保持其功能的完整性。当黏膜层受损时,纳米颗粒将面对细胞屏障挑战,包括紧密连接和细胞膜。紧密连接只允许水溶性小分子通过,限制亲脂性化合物、大分子和颗粒的运动^[41],这种限制被称为“细胞旁途径”。

细胞膜选择性地允许或抑制外来颗粒通过,纳米粒子直接穿透细胞膜是不切实际的。此外,通过派尔氏淋巴集结(Peyer's patches, PP)的M细胞和某些受体的淋巴吸收及转胞吞作用介导的内吞作用是重要的替代吸收途径^[42]。具体地说,PP的M淋巴细胞是黏膜免疫系统中一种特化的抗原转运细胞,分布于肠道黏膜上皮细胞间,具有高度的非特异性脂酶活性,主要功能是摄取并转运腔内的抗原。M细胞能将抗原由肠腔转运到上皮下的淋巴组织,从而诱导免疫黏膜免疫应答或免疫耐受。此外,考虑到淋巴吸收涉及到细胞间的物质转运和识别,这可能与细胞表面的某些特异性受体有关。这些受体可能包括与抗原结合的特异性受体,如某些免疫球蛋白受体,或者是与转运相关的膜蛋白,如转运蛋白和离子通道。转胞吞过程是一种特殊的内吞作用方式,涉及物质通过细胞内的转运途径在细胞之间转移。在此过程中,被内吞的物质通过与细胞膜的融合或分泌的方式,释放到另一侧。这个过程可能需要特定的转运蛋白和分子马达的参与,以确保抗原能够准确、高效地被转运到目标位置。最后,P-糖蛋白(P-gp)等转运蛋白可通过激活细胞外排泵将物质返回肠腔,从而减少吸收^[43]。

1.3 生化因素

胃肠道液体中的pH值和消化酶构成口服给药中的主要生化障碍,这影响药物的口服生物利用度。为了防止药物在GIT中被迅速降解,合理的设计配方显得至关重要,这不仅可以提高药物的口服生物利用度,还有助于减少所需给药剂量,从而降低整体治疗成本。口腔环境pH值大约为6.5,由于药物在口腔中停留的时间短,通常不被视为是药物的主要屏障。胃液中强酸性(pH 1.5~2)的环境和消化酶(如胃酶和脂肪酶)可通过脱酰胺、氧化和水解导致生物药物的大量损失。当药物通过胃进入小肠后,肠道的pH值从十二指肠的约pH 4.0逐渐增加到回肠的约7.0,并在结肠和直肠达到约pH 7.5。此外,小肠特别是十二指肠中富含多种胰酶(脂肪酶、胰酶、淀粉酶和多肽酶),这些酶可进一步加速生物药物的分解。胃液动态流动、细胞外液渗透压过高(高渗应激)或过低(低渗应激)引起的渗透应激及心理紧张或心理压力等心理因素引起的纯粹应激都可能诱发药物分子的机械降解或缩短在体内的停留时间,从而影响药物的药代动力学特性。

2 口服给药系统的应用

2.1 口服后靶向递送肠道疾病

根据GIT不同部位的生理特征,口服给药系统通常用于专门针对GIT的药物递送。主要的局部靶向递送策略总结于图2中。

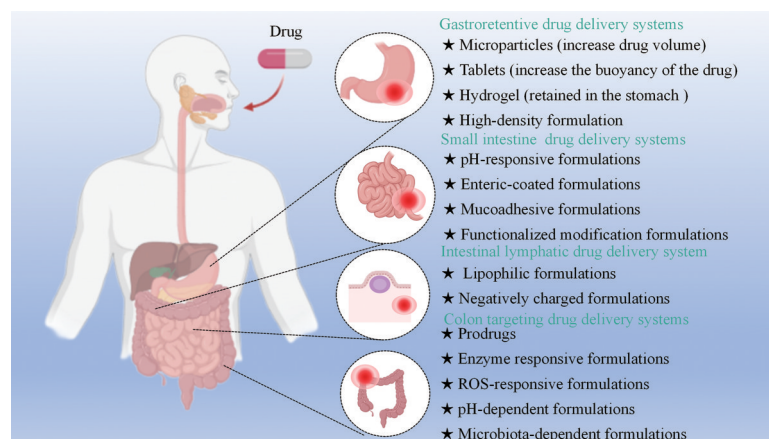


Figure 2 Locally targeted delivery system to the gastrointestinal tract after oral administration

2.1.1 胃滞留药物递送系统 胃是口服药物的关键部位,主要负责消化食物,其功能涉及酸性pH、酶促降解和机械作用力。当药物进入小肠后,其受到胃酸、黏液稠度、体积和滞留时间的影响。因此,针对胃的口服药物需要特别设计以克服胃黏液、pH和蠕动等障碍。为了实现有效的胃靶向疗效,药物需要能够耐受胃的蠕动,并且在胃中滞留时间需足够长,以便穿透黏液屏障并抵达胃黏膜深处,例如消除幽门螺杆菌感染。同时,药物制剂应能保护治疗剂免受胃酸降解。因此,增加药物在胃内的滞留时间是实现药物在胃内控释的关键策略。这通常通过调整治疗剂的密度和几何形状来实现,以阻止胃排空,从而延长药物在胃中的滞留时间^[44,45]。例如,若药物制剂的密度低于胃液时,会呈现漂浮状态,因此在胃内停留更长时间;相反,如果药物制剂的密度大于胃液,则容易迅速通过幽门进入小肠,缩短在胃内的滞留时间。例如, Yuan等^[46]采用绿色两亲性树脂虫胶等材料,通过调控制剂的组成,如添加NaHCO₃和羟丙基甲基纤维素,调节片剂的密度,实现了药物制剂的漂浮性能,并延长了其在胃内的滞留时间。此外,药物的形状也显著影响胃内滞留时间。例如, Fakhar Ud Din团队^[47]开发的装载瑞伐拉赞(revaprazan, REV)的固体脂质纳米颗粒(solid lipid nanoparticles, SLN)智能胃滞留筏系统(GRS/REV-SLN)。这种球形形态的REV-SLN在体内外评估中显示出超过12 h的持续凝胶化和浮力,显著增强了REV在胃内的滞留和释放,进而提高了其生物利用度。胃滞留输送系统还可以用于持续或控制药物释放,有助于减少全身药物浓度的波动,减少给药频率,提高患者对药物的依从性^[48]。尽管已有大量胃滞留制剂被研究,但在临床转化方面仍处于初级阶段。常见的胃滞留制剂包括微粒(增加药物体积)、片剂(增加药物浮力)和水凝胶(阻止药物通过幽门并将药物截留在胃中)。此外,还可以通过添加

如转运促进剂之类的化学调节剂来增强胃黏膜对治疗药物的吸收能力^[49-52]。例如,与化学渗透促进剂沙卡丙酸钠结合使用的糖尿病治疗中的胰高血糖素样肽1类似物索马鲁肽(semaglutide, SEM)显示出在人体和动物模型中均能实现有效的胃吸收,显著提高SEM在口服后的GIT吸收效率^[53]。

2.1.2 小肠给药系统 小肠因其广阔的吸收面积和较长的转运时间,是药物吸收的主要场所^[54-56]。其稳定的蠕动使得药物递送更加可预测。通过针对小肠靶向给药,可以显著提升药物吸收效率和生物利用度。这通常是通过胃滞留、pH依赖和黏膜黏附等策略来实现的^[57,58]。特别是pH响应性制剂,能有效防止药物在胃中降解,同时减少对GIT的刺激。此外,为了增加药物与肠黏膜的接触时间,研究人员还开发了黏膜黏附剂,如肠贴剂,以提高药物吸收^[59-61]。

小肠因其丰富的细胞类型(如肠细胞、杯状细胞和M细胞)和特定的转运机制,成为口服药物吸收的关键场所^[62]。为实现有效的主动靶向,需对药物表面进行功能化处理,以增强与特定细胞的相互作用,提高药物停留时间和吸收效果。然而,黏液层是药物递送的一个障碍,可通过添加PEG链、酶或硫醇等方法提高药物渗透性。在设计口服药物时,药物的表面电荷、PEG密度和材料选择均会影响其穿越黏液层的能力^[63]。例如,生物惰性表面性质通过在纳米载体表面形成稳定的溶剂壳,阻止了与GIT化合物的相互作用,这种两性表面可以由两性表面活性剂如磷脂设计,或者由阴离子和阳离子表面活性剂或聚合物的组合设计^[64,65]。此外,聚乙二醇膜通过在纳米载体表面形成致密水化刷子,保护纳米载体免受与胃肠液和黏液的相互作用^[66-68]。最近,基于磷酸部分的电荷转换技术已被应用于纳米载体表面,通过磷酸酶的作用,将其电荷从阴离子转换为中性或阳离子。这种转换有助于在

刷状边界膜上实现靶向和可控释放药物^[69,70]。此外,利用肠道内特定受体的配体[如内因子、免疫球蛋白G(IgG)的Fc片段、凝集素等]可以优化药物靶向性和递送效率^[71]。综上所述,小肠独特的生理结构和功能特点使其成为口服药物靶向递送策略的重要组织。

2.1.3 肠淋巴给药系统 肠道淋巴系统是肠道免疫与保护的关键部分,它位于腹腔及腹股沟,由Peyer结、S段、肠系膜淋巴结等构成。在药物递送领域,肠道淋巴系统的重要性不可忽视,主要是因为其能避免肝脏首过代谢,从而提高药物生物利用度。然而,针对淋巴系统的药物设计面临靶向性和生物利用度等问题的多项挑战^[72-74]。肠道淋巴系统不仅在药物递送中扮演关键角色,还在脂质的吸收过程中起到了核心作用。例如,甘油三酯的代谢物经肠细胞转化为脂蛋白,由于淋巴管的高通透性,易于进入肠系膜淋巴管并最终进入血流。在药物设计中,应考虑药物特性如亲水性、表面配体、大小和电荷等,以优化其对肠道淋巴系统的靶向效率和生物利用度。对于口服药物而言,小于1 μm 的药物颗粒通常能够被M细胞吸收并转运至PP中的免疫细胞,而大于5 μm 的颗粒则可能无法通过M细胞吸收,因而更可能滞留在局部组织中。因此,为了优化M细胞的转运效率,理想的口服药物的粒径应小于1 μm ,具体地说,最佳为小于200 nm。此外,药物的表面电荷也会影响其与M细胞的相互作用。与非离子疏水性药物相比,带电药物的吸收较少。通常,带负电荷或中性电荷的药物比带正电荷的药物更易于被PP部位吸收。这可能是由于阴离子药物与带负电荷的肠上皮之间存在静电排斥作用,导致更多的药物进入淋巴系统^[75]。需要注意的是,阴离子药物在淋巴结中的保留时间通常较长。此外,肠道淋巴通路的有效利用可以显著提高口服药物在淋巴和肿瘤级联靶向递送方面的表现,并能激发机体与病变微环境的先天性/适应性免疫反应,相对于其他口服给药方式,显著提高药物口服生物利用度药物。Mao等^[76]开创了一种免疫唤醒的酵母菌启发的介孔硅纳米颗粒(saccharomyces-inspired mesoporous silica nanoparticles, yMSN),用于精准地靶向递送治疗性癌症疫苗和抗肿瘤药物至淋巴和肿瘤肠道淋巴通路。令人惊讶的是,yMSN高载量肿瘤特异性抗原[卵白蛋白(ovalbumin, OVA), 11.9%]和具有高稳定性的抗肿瘤药物[来那度胺(lenalidomide, Len), 28.6%],即Len/OVA/yMSN,有效地将OVA和Len共同递送至其所需的靶位点。Len/OVA/yMSN治疗在携带OVA-Hepa1-6的小鼠中产生了出色的协同抗肿瘤功效和长期抗肿瘤记忆,证明了其在癌症治疗中的潜力。

2.1.4 结肠靶向给药递送系统 结肠靶向给药是治疗

局部结肠疾病的优选策略,其优势包括快速发挥效果、低剂量用药和最小化不良反应。该给药方式通过多种机制实现,如前体药物设计、酶响应、活性氧(reactive oxygen species, ROS)响应、pH依赖性和微生物依赖性^[77-80]。例如5-氨基水杨酸,前药设计使其在上消化道保持稳定,仅在结肠中经细菌酶作用释放活性成分。针对炎症相关疾病中ROS水平升高的特点,研究者通过设计ROS响应型纳米粒子^[81,82],实现了药物在结肠炎症部位的精准释放。同时,利用结肠的高pH值特点,开发了pH响应型药物递送系统^[83-87],有效实现了药物的结肠特异性释放。Chen等^[87]开发的透明质酸、聚乙烯亚胺和酵母细胞壁微粒组成的改良大黄酸载药系统,在结肠炎治疗中表现出色,能够抑制炎症相关通路并减轻炎症反应,为结肠疾病的治疗提供了新的药物递送策略。

2.2 口服后靶向递送非胃肠道疾病

与静脉给药相比,多种新型纳米制剂能够通过尺寸带来的被动靶向和靶向配体带来的主动靶向,实现对多种疾病的药物靶向递送。GIT的恶劣环境给实现非GIT病变的药物靶向递送带来了严峻的挑战,且相关发展进展缓慢。随着病原微生物通过GIT侵入人体的途径和机制的研究,这些病原微生物在体内的行为为药学家提供了重要的见解。

随着制剂技术的不断进步和对疾病病理生理学的深入理解,研究人员已经可以通过口服递送系统将药物输送到非GIT疾病的远端病灶,使得口服给药系统不再局限于GIT的靶向给药。这种策略已成功应用于全身炎症、肿瘤、肥胖相关疾病、脑部疾病、心血管疾病和关节炎等多种疾病进行靶向给药。以下为口服后靶向递送非GIT疾病示意图(图3)。

2.2.1 系统性炎症靶标输送系统 由于生物屏障的存在,通过口服给药靶向递送药物到系统病变部位仍然具有挑战性。巨噬细胞由于其在促进致病性炎症反应中的作用,因此成为RNA干扰药物递送的有吸引力的靶点。Aouadi等^[88]使用 β -1,3-D葡聚糖(一种酵母组合物)开发了siRNA颗粒(GeRP),以构建一个有效的口服递送系统。这些颗粒能够通过肠道相关淋巴组织中的巨噬细胞和树突状细胞的dectin-1受体被吸收,并在肠道相关淋巴组织巨噬细胞中被转移。口服GeRPs后,GeRPs可以消耗巨噬细胞中的信使RNA并降低血清肿瘤坏死因子- α 水平。GeRPs成功抑制了炎症性细胞因子的表达,并防止小鼠模型中由脂多糖诱导的死亡。

2.2.2 口服肿瘤靶向递送系统 过去几十年中,已经开发出大量的肿瘤靶向药物递送剂,其中大多数通过注射途径应用。然而,针对非消化道肿瘤的口服靶向

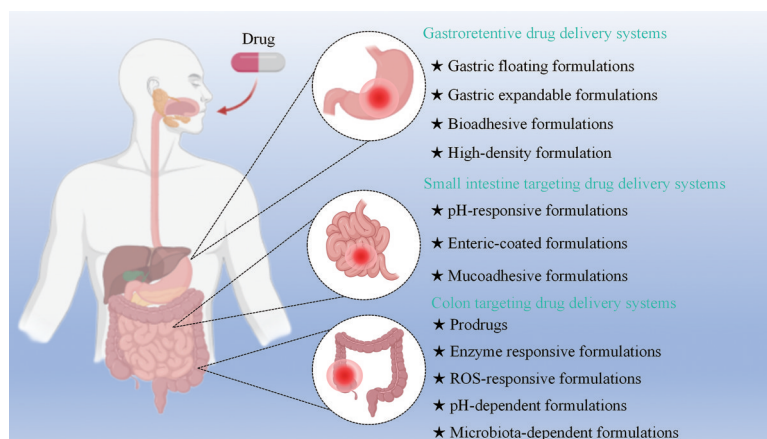


Figure 3 Delivery system for non-gastrointestinal diseases after oral administration

递送系统的开发仍需要进一步的工作。其中, 仿生口服方法, 例如酵母衍生胶囊 (yeast cultures, YC), 已被证明在治疗多种疾病方面非常有前景^[89]。这种酵母仿生系统也为一些通常无法通过口服途径给药的药物提供了新的应用前景^[90]。例如, 顺铂 (cisplatin, CDDP) 是一种口服无效的抗肿瘤药物; 然而, Chen 等^[87]通过将其加工成水溶性前药并包裹在纳米颗粒中, 再将这些纳米颗粒封装在 YC 中 (PreCDDP/YC), 显示出显著提高的生物利用度。口服给药后, PreCDDP/YC 可在携带人非小细胞肺癌细胞系 A549 人肺癌的异种移植小鼠体内积聚至肿瘤部位。此外, 口服 PreCDDP/YC 治疗在安全性上优于静脉注射 CDDP。该研究证明仿生系统可用于开发 CDDP 或其衍生物等药物的靶向口服化疗药物。此外, Wang 等^[91]制备了聚多巴胺纳米粒子 [poly (dopamine) nanoparticles, PDA NPs] 以包裹和稳定叶酸 (folic acid, FA) 修饰的藤原酸 (gambogenic acid, GNA) 表面, 然后用海藻酸钠 (GNA@PDA) 包被得到 GNA@PDA-FA SA NPs 以通过口服获得抗肿瘤作用, 研究结果显示, GNA@PDA-FA SA NPs 通过口服给药显著抑制了小鼠乳腺癌 4T1 异种移植乳腺癌模型中乳腺肿瘤的生长, 而对主要器官没有明显的毒性。

2.2.3 肥胖相关疾病目标递送系统 肥胖相关疾病, 包括动脉粥样硬化、脂肪肝、糖尿病等多种疾病, 属于多种慢性疾病的统称。口服给药因其便捷性和安全的特性, 成为慢性病治疗的最佳选择。尽管如此, 通过口服途径将药物靶向传递到肥胖相关病灶的过程仍然存在挑战。幸运的是, 有研究表明, 单核巨噬细胞募集到肥胖相关疾病为口服肥胖靶向药物治疗提供了可能性。Xu 等^[92]提出了一种成功的由昆布多糖修饰的装载宾达利特的纳米颗粒 (LApBIN), 可用于与肥胖相关的疾病。纳米颗粒可以成功地口服吸收并转移到单核细胞中。LApBIN 通过募集单核细胞到多个与肥胖相

关的病变中, 从而成功地将黏合剂结合到这些病变上, 并有效地抑制了炎症, 从而对高脂饮食诱导的肥胖, 脂肪肝和动脉粥样硬化起到了成功的预防作用。此外, LApBIN 给药还可以改善胰岛素抵抗。这种针对多种病变的口服靶向治疗策略为开发针对肥胖和肥胖样全身代谢性疾病的有效口服治疗方法提供了鼓舞人心的新策略。另一方面, Zhang 等^[93]采用了一种创新的方法, 即通过口服途径使用酵母微胶囊递送 IL-1 β shRNA, 以治疗肥胖小鼠。这种口服 shRNA/酵母微胶囊的制备涉及非病毒介导的干扰载体和安全的酿酒酵母。实验结果显示, 口服 IL-1 β shRNA/酵母微胶囊能够显著减轻肥胖小鼠的体重和脂肪含量, 并且在不限饮食的情况下, 还能有效调节与脂质代谢相关的细胞因子, 改善血糖水平。这一方法为通过口服途径治疗肥胖提供了一种新的可能性。

2.2.4 肠到脑口服给药系统 肠脑轴是胃肠系统与中枢神经系统之间的重要通信通道, 涉及多种结构、化学和细胞机制^[94]。然而, 通过口服途径将药物从肠道有效地递送至大脑面临诸多挑战, 如 GIT 稳定性、肠上皮屏障、血液清除和血脑屏障^[95]。最新研究表明, 一种非侵入性前药策略通过与 β -葡聚糖结合, 有效提升了对脑部疾病的更有效口服治疗。该前药通过 M 细胞靶向和吸收, 经淋巴运输至循环系统, 并穿过血脑屏障, 最终由肿瘤部位的谷胱甘肽释放活性药物, 显著增强了治疗效果^[96]。

2.2.5 心血管疾病口服给药系统 许多单核细胞与心血管疾病有关, 例如动脉粥样硬化, 这为实现口服靶向给药提供了生物学基础。Zhang 等^[97]开发了一种利用 YC 方法靶向治疗心血管疾病的方法。带正电荷的纳米药物被高效包装到 YC 中, 可以被巨噬细胞摄取并长期维持。发现 YC 在动脉粥样硬化载脂蛋白 E 缺陷 (ApoE $^{-/-}$) 小鼠的主动脉斑块中积聚。相应地, YC 在

动脉粥样硬化 *ApoE*^{-/-}小鼠中显示出显著增强的功效。这些结果提示, YC 类似于特洛伊木马, 可用于口服药物来治疗动脉粥样硬化和其他疾病。此外, Guo 等^[98]开发了一种有叶酸修饰的口服脂质聚合物纳米颗粒 (FA-LNPs), 不仅可以通过增加肠上皮的跨膜转运和在派尔斑块中的积累来有效克服肠黏膜上皮屏障, 还可以主动靶向到达主动脉斑块部位并在病变巨噬细胞中积聚。以抗炎药柚皮素 (naringenin, Nrg) 为载药核心, 通过封装 FA-LNPs 设计为口服纳米药物 (FA-LNPs/Nrg), 展现出卓越的抗动脉粥样硬化功效。

2.2.6 创伤后骨关节炎口服药物递送系统 基因疗法已被证明可以改善多种疾病的进展, 但由于缺乏有效的传递系统而受到限制。Zhang 等^[99]建立了一种通过非致病性 YC 口服递送白细胞介素 1 β (IL-1 β) 短发夹 RNA (shRNA) 的药物递送系统, 并评估其对创伤后骨关节炎的作用。结果显示, 负载 IL-1 β shRNA 的 YC 给药显著降低了巨噬细胞和病变部位 IL-1 β 的表达, 从而显著抑制系统性炎症反应和膝关节的关节软骨退变。骨关节炎标志物的表达也显著降低。这项研究表明, YC 介导的口服递送系统可能是治疗骨关节炎的一种新型基因治疗策略。

3 展望与挑战

所有上述研究共同证实了一个观点: 创新的药物传递方式能够通过口服途径广泛应用于多种疾病的治疗, 突破多重生物屏障, 显著提高药物疗效。这些研究成果表明口服药物传递策略有望为其他疾病的疗法开辟新路径。然而, 现阶段的口服药物系统主要集中在提高药物的口服生物利用度和增强在胃肠道的局部定位能力。虽然已初步探索了针对胃肠道以外病变的靶向输送系统, 但仍处于初级阶段, 需要进一步研发更多的精准定位技术和策略。大多数非胃肠道靶向输送系统都依赖于体内巨噬细胞的迁移, 但其具体的迁移路径和机制尚不明确, 需要未来进一步阐明。此外, 基于巨噬细胞的全身性疾病靶向治疗也面临挑战, 如巨噬细胞分布的双向性和功能复杂性, 存在多处病变时迁移可能导致错误的靶向和不良反应, 这是未来研究需要解决的问题。同时, 现有的口服药物靶向系统主要能将药物送至器官和组织层面; 随着药物传递技术的进步, 未来的系统有望实现口服药物对细胞和细胞器的精准靶向, 从而提升靶向效率。此外, 创新的传递系统 (如纳米药物) 仍面临临床转化的挑战, 制约了其在临床实践中的应用。与口服药物主导的现状相反, 全球范围内经 FDA 批准的纳米药物多采用静脉注射方式给药。目前, 纳米医学疗法的推广受到纳米材料表征、安全性及制造难题的制约。行业迫切需要监管审

批和工业化生产的标准规范与操作指南。一旦这些挑战克服, 传统的注射剂型可能被新型口服药物取代, 为患者带来更大便利, 开拓前所未有的治疗可能性。

作者贡献: 孙敏负责撰写及修改论文; 黄川生、王立萍、阮徐莉、赵云丽负责提供修改意见; 王新春负责指导论文撰写、修改论文并定稿。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

- [1] Wilhelm J, Wang Z, Sumer BD, et al. Exploiting nanoscale cooperativity for precision medicine [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 158: 63-72.
- [2] Hoare TR, Kohane DS. Hydrogels in drug delivery: progress and challenges [J]. *Polymer*, 2008, 49: 1993-2007.
- [3] Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery [J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33: 941-951.
- [4] Jain KK. Drug delivery systems- an overview [J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 437: 1-50.
- [5] Li XY, Yu MR, Fan WW, et al. Orally active-targeted drug delivery systems for proteins and peptides [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11: 1435-1447.
- [6] Lopes JR, Santos G, Barata P, et al. Physical and chemical stimuli-responsive drug delivery systems: targeted delivery and main routes of administration [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19: 7169-7184.
- [7] Shibahara I, Miyasaka K, Sekiguchi A, et al. Long-term follow-up after BCNU wafer implantation in patients with newly diagnosed glioblastoma [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 86: 202-210.
- [8] Lei L, Guo SR, Chen WL, et al. Stents as a platform for drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8: 813-831.
- [9] Luo C, Sun J, Du YQ, et al. Emerging integrated nanohybrid drug delivery systems to facilitate the intravenous-to-oral switch in cancer chemotherapy [J]. *J Control Release*, 2014, 176: 94-103.
- [10] Rattan R, Bhattacharjee S, Zong H, et al. Nanoparticle-macrophage interactions: a balance between clearance and cell-specific targeting [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25: 4487-4496.
- [11] Shan XT, Gong X, Li J, et al. Current approaches of nanomedicines in the market and various stage of clinical translation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 3028-3048.
- [12] Xu YN, 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.
- [13] Su HY, Wang Y, Liu S, et al. Emerging transporter-targeted nanoparticulate drug delivery systems [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 49-58.
- [14] He HS, Lu Y, Qi JP, et al. Adapting liposomes for oral drug

- delivery [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 36-48.
- [15] Majumder J, Taratula O, Minko T. Nanocarrier-based systems for targeted and site specific therapeutic delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 144: 57-77.
- [16] Reinholz J, Landfester K, Mailänder V. The challenges of oral drug delivery *via* nanocarriers [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25: 1694-1705.
- [17] Zhi X, Liu YL, Lin LN, et al. Oral pH sensitive GNS@ab nanoprobe for targeted therapy of helicobacter pylori without disturbance gut microbiome [J]. *Nanomedicine*, 2019, 20: 102019.
- [18] Zhu Y, Wen LM, Li R, et al. Recent advances of nano-drug delivery system in oral squamous cell carcinoma treatment [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 9445-9453.
- [19] Vong LB, Mo J, Abrahamsson B, et al. Specific accumulation of orally administered redox nanotherapeutics in the inflamed colon reducing inflammation with dose-response efficacy [J]. *J Control Release*, 2015, 210: 19-25.
- [20] Din MO, Danino T, Prindle A, et al. Synchronized cycles of bacterial lysis for *in vivo* delivery [J]. *Nature*, 2016, 536: 81-85.
- [21] Fox CB, Kim J, Le LV, et al. Micro/nanofabricated platforms for oral drug delivery [J]. *J Control Release*, 2015, 219: 431-444.
- [22] Targhotra M, Chauhan MK. An overview on various approaches and recent patents on buccal drug delivery systems [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26: 5030-5039.
- [23] Nair VV, Cabrera P, Ramírez-Lecaros C, et al. Buccal delivery of small molecules and biologics: of mucoadhesive polymers, films, and nanoparticles- an update [J]. *Int J Pharm*, 2023, 636: 122789.
- [24] Chojnacki C, Konrad P, Kaczka A, et al. The role of serotonin in pathogenesis of unclassified irritable bowel syndrome [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2022, 50: 277-281.
- [25] Cui WQ, Wang ST, Pan D, et al. Caffeine and its main targets of colorectal cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12: 149-172.
- [26] Okochi H, Furue M, Tamaki K. Expression of tetra-spans transmembrane family in skin, oral mucosa and esophagus [J]. *J Invest Dermatol*, 1998, 110: 553.
- [27] Zhang L, Russell D, Conway BR, et al. Strategies and therapeutic opportunities for the delivery of drugs to the esophagus [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2008, 25: 259-304.
- [28] Lennernäs H, Aarons L, Augustijns P, et al. Oral biopharmaceutics tools- time for a new initiative- an introduction to the IMI project OrBiTo [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57: 292-299.
- [29] Yoshida T, Lai TC, Kwon GS, et al. pH- and ion-sensitive polymers for drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10: 1497-1513.
- [30] Ensign LM, Cone R, Hanes J. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: the gastrointestinal mucus barriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64: 557-570.
- [31] Bagan J, Paderni C, Termine N, et al. Mucoadhesive polymers for oral transmucosal drug delivery: a review [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18: 5497-5514.
- [32] Gomez-Orellana I, Paton DR. Advances in the oral delivery of proteins [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 1999, 9: 247-253.
- [33] Lim YF, Williams MAK, Lentle RG, et al. An exploration of the microrheological environment around the distal ileal villi and proximal colonic mucosa of the possum (*Trichosurus vulpecula*) [J]. *J R Soc Interface*, 2013, 10: 20121008.
- [34] Wang YY, Pi C, Feng XH, et al. The influence of nanoparticle properties on oral bioavailability of drugs [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6295-6310.
- [35] Coffey JW, Gaiha GD, Traverso G, et al. Oral biologic delivery: advances toward oral subunit, DNA, and mRNA vaccines and the potential for mass vaccination during pandemics [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 517-540.
- [36] Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 667-685.
- [37] Amidon S, Brown JE, Dave VS. Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2015, 16: 731-741.
- [38] Hua SS, Marks E, Schneider JJ, et al. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: selective targeting to diseased *versus* healthy tissue [J]. *Nanomedicine*, 2015, 11: 1117-1132.
- [39] Ahadian S, Finbloom JA, Mofidfar M, et al. Micro and nanoscale technologies in oral drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 157: 37-62.
- [40] Boegh M, García-Díaz M, Müllertz A, et al. Steric and interactive barrier properties of intestinal mucus elucidated by particle diffusion and peptide permeation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 95: 136-143.
- [41] Xu Y, An X, Liu L, et al. Self-cascade redox modulator triglically renovates intestinal microenvironment for mitigating endotoxemia [J]. *ACS Nano*, 2024, 18: 2131-2148.
- [42] Brunner J, Ragupathy S, Borchard G. Target specific tight junction modulators [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 171: 266-288.
- [43] Mrabet S, Ben Ali N, Achouri A, et al. Gastrointestinal dysfunction and neuropathologic correlations in parkinson disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50: e85-90.
- [44] Sohail M, Mudassir, Minhas MU, et al. Natural and synthetic polymer-based smart biomaterials for management of ulcerative colitis: a review of recent developments and future prospects [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9: 595-614.
- [45] Das S, Kaur S, Rai VK. Gastro-retentive drug delivery systems: a recent update on clinical pertinence and drug delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11: 1849-1877.
- [46] Yuan ZT, Li SZ, Sun B, et al. Shellac-based drug delivery system with controlled drug-release and tunable intragastric floating-retention properties [J]. *J Appl Polym Sci*, 2024, 141: e54912.
- [47] Raja HN, Din FU, Shabbir K, et al. Sodium alginate-based smart

- gastro-retentive drug delivery system of revaprazan loaded SLNs; formulation and characterization [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253: 127402.
- [48] Awasthi R, Kulkarni GT. Decades of research in drug targeting to the upper gastrointestinal tract using gastroretention technologies: where do we stand? [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23: 378-394.
- [49] Anothra P, Pradhan D, Halder J, et al. Gastroretentive drug delivery system in cancer chemotherapy [J]. *Curr Drug Deliv*, 2023, 20: 483-496.
- [50] Spain CV, Wright JJ, Hahn RM, et al. Self-reported barriers to adherence and persistence to treatment with injectable medications for type 2 diabetes [J]. *Clin Ther*, 2016, 38: 1653-1664.
- [51] Abramson A, Frederiksen MR, Vegge A, et al. Oral delivery of systemic monoclonal antibodies, peptides and small molecules using gastric auto-injectors [J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 103-109.
- [52] Lopes CM, Bettencourt C, Rossi A, et al. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2016, 510: 144-158.
- [53] Evans M, Engberg S, Faurby M, et al. Adherence to and persistence with antidiabetic medications and associations with clinical and economic outcomes in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24: 377-390.
- [54] Caffarel-Salvador E, Abramson A, Langer R, et al. Oral delivery of biologics using drug-device combinations [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 36: 8-13.
- [55] Yoshida T, Kojima H. Oral drug delivery systems applied to launched products: value for the patients and industrial considerations [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20: 5312-5331.
- [56] Sharma A, Eadi SB, Noothalapati H, et al. Porous materials as effective chemiresistive gas sensors [J]. *Chem Soc Rev*, 2024, 53: 2530-2577.
- [57] Sharpe LA, Daily AM, Horava SD, et al. Therapeutic applications of hydrogels in oral drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11: 901-915.
- [58] Watkins KA, Chen RJ. pH-responsive, lysine-based hydrogels for the oral delivery of a wide size range of molecules [J]. *Int J Pharm*, 2015, 478: 496-503.
- [59] Banerjee A, Lee J, Mitragotri S. Intestinal mucoadhesive devices for oral delivery of insulin [J]. *Bioeng Transl Med*, 2016, 1: 338-346.
- [60] Harloff-Helleberg S, Fliervoet LAL, Fanø M, et al. Exploring the mucoadhesive behavior of sucrose acetate isobutyrate: a novel excipient for oral delivery of biopharmaceuticals [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26: 532-541.
- [61] Wang W, Ouyang D. Opportunities and challenges of physiologically based pharmacokinetic modeling in drug delivery [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27: 2100-2120.
- [62] Date AA, Hanes J, Ensign LM. Nanoparticles for oral delivery: design, evaluation and state-of-the-art [J]. *J Control Release*, 2016, 240: 504-526.
- [63] Doktorovova S, Souto EB, Silva AM. Nanotoxicology applied to solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers- a systematic review of *in vitro* data [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 87: 1-18.
- [64] Dash P, Piras AM, Dash M. Cell membrane coated nanocarriers- an efficient biomimetic platform for targeted therapy [J]. *J Control Release*, 2020, 327: 546-570.
- [65] 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 Interfaces*, 2016, 8: 25444-25453.
- [66] Maisel K, Reddy M, Xu Q, et al. Nanoparticles coated with high molecular weight PEG penetrate mucus and provide uniform vaginal and colorectal distribution *in vivo* [J]. *Nanomedicine*, 2016, 11: 1337-1343.
- [67] Huckaby JT, Lai SK. PEGylation for enhancing nanoparticle diffusion in mucus [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 124: 125-139.
- [68] Griesser J, Hetényi G, Kadas H, et al. Self-emulsifying peptide drug delivery systems: how to make them highly mucus permeating [J]. *Int J Pharm*, 2018, 538: 159-166.
- [69] Clausen AE, Kast CE, Bernkop-Schnürch A. The role of glutathione in the permeation enhancing effect of thiolated polymers [J]. *Pharm Res*, 2002, 19: 602-608.
- [70] Zhang Y, Zhou SR, Deng FY, et al. The function and mechanism of preactivated thiomers in triggering epithelial tight junctions opening [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 133: 188-199.
- [71] Keller M, Schierholz J. Have inadequate delivery systems hampered the clinical success of inhaled disodium cromoglycate time for reconsideration [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8: 1-17.
- [72] Zhang ZC, Lu Y, Qi JP, et al. An update on oral drug delivery via intestinal lymphatic transport [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 2449-2468.
- [73] Licastro E, Pignataro G, Iliff JJ, et al. Glymphatic and lymphatic communication with systemic responses during physiological and pathological conditions in the central nervous system [J]. *Commun Biol*, 2024, 7: 229.
- [74] Zhao YN, Xin YG, He ZY, et al. Function of connexins in the interaction between glial and vascular cells in the central nervous system and related neurological diseases [J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 6323901.
- [75] Song JG, Lee SH, Han HK. Development of an M cell targeted nanocomposite system for effective oral protein delivery: preparation, *in vitro* and *in vivo* characterization [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19: 15.
- [76] Mao YL, Wang XD, Chen CS, et al. Immune-awakening *Saccharomyces*-inspired nanocarrier for oral target delivery to lymph and tumors [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 4501-4518.

- [77] McCoubrey LE, Favaron A, Awad A, et al. Colonic drug delivery: formulating the next generation of colon-targeted therapeutics [J]. *J Control Release*, 2023, 353: 1107-1126.
- [78] Balata GF, Essa EA, Shamardl HA, et al. Self-emulsifying drug delivery systems as a tool to improve solubility and bioavailability of resveratrol [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 117-128.
- [79] Shahdadi Sardo H, Saremnejad F, Bagheri S, et al. Corrigendum to "a review on 5-aminosalicylic acid colon-targeted oral drug delivery systems" *Int J Pharm*. 558 (2019) 367-379 [J]. *Int J Pharm*, 2022, 628: 122312.
- [80] Situ W, Chen L, Wang X, et al. Resistant starch film-coated microparticles for an oral colon-specific polypeptide delivery system and its release behaviors [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62: 3599-3609.
- [81] Molenda M, Bober J. Oxidation stress in inflammatory bowel disease [J]. *Ann Acad Med Stetin*, 2010, 56: 28-32.
- [82] Zhang Q, Tao H, Lin YY, et al. A superoxide dismutase/catalase mimetic nanomedicine for targeted therapy of inflammatory bowel disease [J]. *Biomaterials*, 2016, 105: 206-221.
- [83] Huang Y, Canup BSB, Gou S, et al. Oral nanotherapeutics with enhanced mucus penetration and ROS-responsive drug release capacities for delivery of curcumin to colitis tissues [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9: 1604-1615.
- [84] Song QL, Jia JJ, Niu XX, et al. An oral drug delivery system with programmed drug release and imaging properties for orthotopic colon cancer therapy [J]. *Nanoscale*, 2019, 11: 15958-15970.
- [85] Varum F, Freire AC, Bravo R, et al. OPTICORE™, an innovative and accurate colonic targeting technology [J]. *Int J Pharm*, 2020, 583: 119372.
- [86] Oshi MA, Naem M, Bae J, et al. Colon-targeted dexamethasone microcrystals with pH-sensitive chitosan/alginate/eudragit S multilayers for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 198: 434-442.
- [87] Chen QY, Luo RF, Han XQ, et al. Entrapment of macrophage-target nanoparticles by yeast microparticles for rhein delivery in ulcerative colitis treatment [J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22: 2754-2767.
- [88] Aouadi M, Tesz GJ, Nicoloso SM, et al. Orally delivered siRNA targeting macrophage Map4k4 suppresses systemic inflammation [J]. *Nature*, 2009, 458: 1180-1184.
- [89] Zhou X, Zhang XJ, Han SL, et al. Yeast microcapsule-mediated targeted delivery of diverse nanoparticles for imaging and therapy *via* the oral route [J]. *Nano Lett*, 2017, 17: 1056-1064.
- [90] Zhou X, Ling KJ, Liu MY, et al. Targeted delivery of cisplatin-derived nanoprecursors *via* a biomimetic yeast microcapsule for tumor therapy by the oral route [J]. *Theranostics*, 2019, 9: 6568-6586.
- [91] Wang BL, Yuan TT, Zha L, et al. Oral delivery of gambogenic acid by functional polydopamine nanoparticles for targeted tumor therapy [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18: 1470-1479.
- [92] Xu CM, Yin LQ, Teng ZP, et al. Prevention of obesity related diseases through laminarin-induced targeted delivery of bindarit [J]. *Theranostics*, 2020, 10: 9544-9560.
- [93] Zhang L, Zhang W, Peng H, et al. Oral gene therapy of HFD-obesity *via* nonpathogenic yeast microcapsules mediated shRNA delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13: 1536.
- [94] Post Z, Manfredy RA, Keshavarzian A. Overview of the gut-brain axis: from gut to brain and back again [J]. *Semin Neurol*, 2023, 43: 506-517.
- [95] Wang P, Wang Y, Li P, et al. Oral delivery of polyester nanoparticles for brain-targeting: challenges and opportunities [J]. *Chin Chem Lett*, 2023, 34: 131-141.
- [96] Miao YB, Chen KH, Chen CT, et al. A noninvasive gut-to-brain oral drug delivery system for treating brain tumors [J]. *Adv Mater*, 2022, 34: e2202282.
- [97] Zhang X, Xu X, Chen Y, et al. Bioinspired yeast microcapsules loaded with self-assembled nanotherapies for targeted treatment of cardiovascular disease [J]. *Mater Today*, 2017, 20: 301-313.
- [98] Guo MR, He ZS, Jin ZH, et al. Oral nanoparticles containing naringenin suppress atherosclerotic progression by targeting delivery to plaque macrophages [J]. *Nano Res*, 2022, 16: 925-937.
- [99] Zhang L, Peng H, Feng M, et al. Yeast microcapsule-mediated oral delivery of IL-1 β shRNA for post-traumatic osteoarthritis therapy [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 23: 336-346.