仿生纳米载体提高口服药物生物利用度的研究进展

安秋旭，霍代夏，刘媛媛，吕晓洁*
（内蒙古医科大学药学院，内蒙古呼和浩特 010000）

摘要：口服给药是首选的给药方法，但由于药物自身独特的性质和胃肠道屏障，口服给药的生物利用度受到限制。参考自然界存在生物体的结构特性，从仿生学角度出发，设计、制备的仿生载体可以改善药物的口服吸收，具有良好发展前景。该文综述了基于不同仿生思路设计及制备的纳米载体在口服给药中的应用，为口服纳米载体的开发提供了思路，也为口服纳米载体应用于临床提供了参考。

关键词：纳米载体；口服给药；生物利用度；仿生设计
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)11-1545-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.11.002

Research Progress of Biomimetic Nanocarriers in Improving Bioavailability of Oral Drugs

AN Qiuxu, HUO Daixia, LIU Yuanyuan, LYU Xiaojie*
(*School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000*)

ABSTRACT: Oral administration is the preferred method for drug delivery. However, due to the unique properties of drugs and the gastrointestinal barrier, the bioavailability of oral administration is limited. By referencing the structural characteristics of organisms in nature and adopting a biomimetic perspective, the biomimetic nanocarriers can be designed and prepared to improve the oral absorption of drugs, which hold promising development prospects. This review summarizes the application of nanocarriers designed and prepared with various biomimetic ideas in oral drug delivery, offering insights and references for the development and clinical application of oral nanocarriers.

Key Words: nanocarrier; oral adiministration; bioavailability; bionic design

口服给药是较易被患者接受的给药方式，特别是对于需要长期服药的患者[1]。与注射给药相比，口服可减轻患者疼痛、提高依从性、降低医疗成本[2]。但口服给药面临着药物溶解度低、渗透性差等问题。此外，胃肠道（gastrointestinal tract，GIT）的酸性环境和丰富的多肽酶、蛋白酶会破坏药物稳定性[1,3]；肠道黏液层可将药物局限于肠道中[4—7]，尤其是荷正电和疏水性药物，上皮渗透能力很弱[8—9]；由肠细胞、M 细胞和杯状细胞紧密连接构成的肠道上皮也进一步阻止了药物渗透[7]。黏膜下固有层又是药物吸收进入血液的另一个障碍[6]。近年来，纳米技术的发展为口服药物递送系统开辟了新的途径[10—12]，可有效促进药物渗透吸收，但黏液层和肠道上皮的阻碍作用仍然不可忽视[13]。虽然一些渗透促进剂具有促进药物渗透、转运和吸收的作用[14]，但这可能损伤上皮细胞紧密连接，引发不良反应。

自然界中的病毒、细菌、真菌和其他生物细胞等通常能够克服肠道中的屏障，穿透性和生物相容性好。但由于人们对生物材料本身的了解还不够全面，直接将其用作载体会产生一系列免疫反应，导致其被快速清除，无法到达目的位置；并且可能引发炎症反应[15—18]。近年来的研究[19—20]显示，借助仿生策略，通过模拟细胞或自然界中其他生物成分而制备的纳米粒子，可提高生物相容性、增强靶向性、促进药物在疾病部位的累积、逃脱免疫系统

收稿日期：2023-05-11
作者简介：安秋旭(1998—)，男，硕士研究生，专业方向：药物新剂型。
通信作者：吕晓洁(1982—)，女，副教授，从事药物新剂型及制剂质量标准的研究。
E-mail：lvxj@immu.edu.cn

的清除，从而提高药物的口服生物利用度，并可减少潜在不良反应。本综述总结了基于不同仿生思路设计及制备的纳米载体在口服给药途径中的应用，以期为口服纳米载体的设计、制备和临床应用提供新思路。

1　口服仿生纳米载体的发展历程

纳米技术自 20 世纪 90 年代问世后，被广泛用于制备药物载体，以保护药物在胃肠道内不被降解，但大多数纳米载体仍受到胃肠道屏障的限制。随着对病毒、细菌、真菌和细胞等生物体了解的不断深入，仿生学逐渐被用于纳米载体的开发，以提高药物的口服生物利用度和靶向能力[21—25]。仿生口服纳米载体的研究目前多集中在降血糖、抗炎、抗感染、抗肿瘤等疾病治疗的应用中[26—28]。部分口服仿生纳米载体的研究内容如表 1 所示。

2　口服纳米载体的仿生方法及应用

模仿微生物或细胞等的形态、电荷、表面蛋白合成纳米载体，或直接将生物材料覆盖在传统纳米载体表面，进行仿生修饰，可控制载体的物理和化学性质，实现体内精确递送、提高生物相容性[45]。根据仿生策略，可分为病毒仿生[29—33]、细菌仿生[34—35]、真菌仿生[36]、细胞膜仿生[37—42]及其他类仿生[43—44]，肠道吸收机制如图 1 所示。

2.1　病毒仿生

病毒由蛋白亚单位衣壳包被中心核酸构成，复杂病毒的表面还有脂质和糖蛋白构成的包膜。病毒呈亲水性和电中性，可快速穿透黏液层[46]；借助表面特殊的融合蛋白，对细胞膜穿透性良好[47]。病毒载体本身已被开发用于药物递送，但学术界对病毒衍生材料潜在的致病性感到担忧，合成纳米粒子被认为是一种更安全的选择。仿照病毒结构，借鉴其亲水性和易于穿透黏液层与细胞表面的结构特性，在纳米载体表面进行仿生修饰，可提高纳米载体所负载的难溶性或不稳定性药物的口服生物利用度。下面根据仿生思路进行分类介绍。

2.1.1　模仿病毒表面性质。

ZHANG 等[29]在介孔二氧化硅纳米粒（MSN）表面修饰了阳离子细胞穿膜肽和阴离子戊二酸酐，制备了 MSN-NH_2@COOH/CPP5 纳米粒。该体系模拟了病毒表面电中性的特点，有助于穿透黏液层；而修饰的细胞穿膜肽可增强小泡介导的内吞作用，促进肠上皮的摄取。使用该纳米粒载带胰岛素到空肠，使糖尿病大鼠的血糖水平降低了近 50%，生物利用度是游离胰岛素直接给药至空肠时的 2.1 倍。

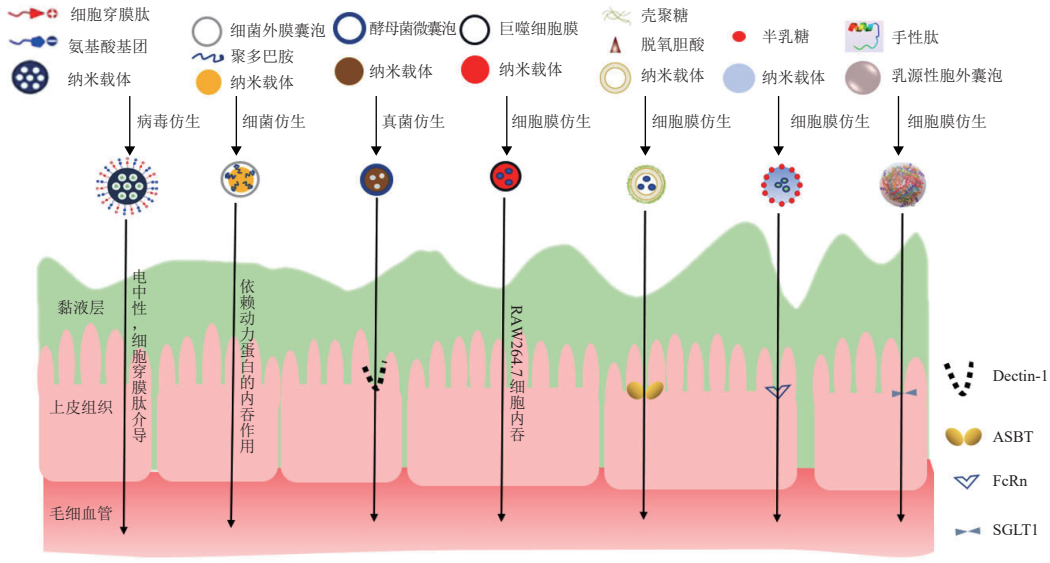
2.1.2　模仿病毒包膜

在一个载体中同时修饰多糖和蛋白质，可以模

表 1　仿生口服纳米载体

Tab.1　Biomimetic Oral Nanocarriers

仿生思路及方法	纳米载体	应用方向	参考文献
病毒仿生	细胞穿膜肽修饰介孔二氧化硅纳米粒	降血糖	[29]
	十二烷基硫酸钠-苯丙氨酸-壳聚糖纳米聚电解质复合体	降血糖	[30]
	细胞穿膜肽-磷酸丝氨酸纳米粒	降血糖	[31]
	海藻酸钠-壳聚糖纳米粒	抗炎	[32]
	脱氧胆酸-羟丁基壳聚糖纳米粒	抗肿瘤	[33]
细菌仿生	细菌外膜囊泡-聚多巴胺-介孔二氧化硅纳米粒	抗肿瘤	[34]
	金黄色葡萄球菌胞外黏附蛋白功能化脂质体	抗感染	[35]
真菌仿生	酵母菌来源的微囊泡	抗肿瘤	[36]
细胞膜仿生	巨噬细胞膜包裹的纳米粒	抗炎	[37]
	脱氧胆酸-壳聚糖脂质体	降血糖	[38]
	脱氧胆酸-壳聚糖纳米粒	降血糖	[39]
	新型甘胆酸功能化双层纳米粒	抗肿瘤	[40]
	N-油酰基-D-半乳糖胺修饰纳米粒	抗肿瘤	[41]
	“隐形”乳源性细胞外囊泡膜包裹的纳米粒	抗肿瘤	[42]
其他类仿生	霍乱毒素B亚单位-胰岛素原融合蛋白	降血糖	[43]
	介孔硅泡沫	抗炎	[44]



Dectin-1—β-葡聚糖受体抗体；ASBT—顶端钠依赖性胆汁酸转运体；FcRn—新生儿Fc受体；SGLT1—Na^+-葡萄糖共转运体1。

图 1 不同类型仿生纳米载体仿生思路及肠道吸收机制

Fig.1 Biomimetic Thinking and Intestinal Absorption Mechanism of Different Types of Biomimetic Nanocarriers

拟获得类似病毒包膜的结构。例如 LIU 等[30]将 L-苯丙氨酸（*N*-Phe）修饰在壳聚糖（CS）上合成共聚物（CS-*g*-*N*-Phe），将上述共聚物与胰岛素复合后，与十二烷基硫酸钠涂层结合，得到了类病毒纳米聚电解质复合体（nanosized polyelectrolyte complexes，PECS）。该体系口服后的相对生物利用度是仅使用 CS 修饰载体的 2 倍，在健康大鼠体内的降糖作用可维持 9 h。WU 等[31]通过在 PLGA 纳米粒上包覆阳离子多肽八聚精氨酸和阴离子磷酸丝氨酸，制备了一种具有电荷逆转能力的病毒仿生纳米粒（P-R8-Pho NPs）。该载体黏膜穿透性良好，负载胰岛素后口服给予大鼠，获得了良好的降血糖作用，其口服生物利用度是单一细胞穿透肽修饰 P-R8 NPs 的 1.9 倍。病毒仿生载体也被用于递送小分子药物。例如 SORASITTHIYANUKARN 等[32]在 CS 表面修饰亲水性阴离子海藻酸钠，制备的纳米粒可提高所载姜黄素二琥珀酸二乙酯（curcumin diethyl disuccinate，CDD）的水溶性和稳定性；在体外消化研究中，载药纳米粒的生物利用度比游离药物提高了近 5.2 倍。WANG 等[33]合成了脱氧胆酸和羟丁基壳聚糖修饰的纳米粒。该纳米粒可通过细胞旁转运途径增强姜黄素的肠道吸收，与游离姜黄素相比，吸收效率提高了约 10 倍。综上所述，病毒仿生纳米载体在口服递送大分子药物和小分子药物方面都具有巨大的潜力。

2.2 细菌仿生

细菌广泛存在于自然界中，结构多样。在恶劣环境中，例如胃肠道环境[48]，细菌会分泌出大量外膜囊泡（outer membrane vesicles，OMVs）来进行抵御；所分泌的蛋白还能介导细菌入侵哺乳动物细胞[49]。基于此，研究者开发了细菌仿生纳米载体，例如：采用细菌的脂质双层膜包覆纳米载体或药物，以提高药物的稳定性；利用细菌表面的黏附素来增强载体的黏附性；通过在载体表面进行生物大分子修饰，介导其主动进入细胞[50—51]。WANG 等[34]制备了一种以革兰阴性菌的 OMVs 为外壳，聚多巴胺修饰的介孔二氧化硅纳米粒为核心的载体，用于装载多柔比星（DOX）。该载体能长时间黏附在肠道内，通过动力蛋白依赖的内吞作用或微胞吞作用而被肠上皮细胞摄取；与游离 DOX 相比，该载体使 DOX 在十二指肠与空肠部位的吸收速率常数 K_a 分别增加了 56.0%和 56.8%，表观渗透系数

P_{app} 分别增加了 62.8%和 66.2%，提示该载体给药后能提高 DOX 的生物利用度。MENINA 等 [35] 将长链磷脂［二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）和二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPC）］与胆固醇结合制备了脂质体，并用金黄色葡萄球菌胞外黏附蛋白（extracellular adherence protein，EAP）对脂质体进行表面功能化，使载体具有生物侵袭性，能通过 EAP 途径促进黏菌素在细胞内的递送。在药效试验中，与非功能化脂质体及游离黏菌素相比，使用 EAP 功能化的载黏菌素脂质体处理感染肠道沙门菌的人结直肠腺癌细胞（Caco-2 细胞），能显著降低细胞内的细菌负荷数（相较于前二者分别降低了 32%和 30%），显著提高了疗效。

2.3　真菌仿生

真菌一般比细菌大几倍至几十倍，具有细胞壁、细胞膜、细胞质、细胞核，按形态可分为单细胞真菌和多细胞真菌两类。真菌细胞壁具有一种复杂的多糖结构，其中的 β- 葡聚糖可被肠道 M 细胞上的 β 葡聚糖受体抗体（Dectin-1）识别，帮助真菌迅速内化、移位到肠道相关淋巴组织中 [52]，再通过淋巴系统运输到各种组织和病变部位 [53]。ZHOU 等 [36] 制备了顺铂（CDDP）衍生的前驱体纳米粒（CDDP-derived precursor 32 nanoparticles，PreCDDP），并通过静电作用以酵母微囊（Yeast microcapsules，YC）包裹纳米粒制备了 PreCDDP/YC。经小鼠口服给药后，该体系通过淋巴系统巨噬细胞介导的移位实现了肿瘤靶向作用，表现出较强的抗肿瘤活性及较高的安全性。相较之下，口服游离 CDDP 则无抗肿瘤效果。这一现象说明酵母衍生载体可作为一种有效策略来开发口服靶向化疗药物。

2.4　细胞膜仿生

细胞膜仿生的思路有 2 种。一是用细胞膜包覆载体，提高载体的生物相容性与靶向性。如用巨噬细胞膜（macrophage membranes，MMS）包裹的纳米粒可以利用巨噬细胞的炎症归巢作用，特异性地聚集在炎症部位 [54]。LI 等 [37] 使用 MMS 包裹负载他喹莫德的 PLGA 纳米粒，所得体系能显著缓解小鼠溃疡性结肠炎的症状。二是针对肠道上皮细胞转运体开展仿生研究。例如 WU 等 [38] 针对肠胆汁酸转运途径开发仿生载体，制备了载带胰岛素的脱氧胆酸 - 壳聚糖偶联物修饰的脂质体（deoxycholic acid and chitosan conjugate-modified liposomes，DC-LIPs）。该体系可通过肠道顶端钠依赖性胆汁酸转运体（apical sodium-dependent bile acid transporter，ASBT）介导的内吞作用促进药物吸收，在 1 型糖尿病大鼠模型中表现出显著的降血糖作用。药动学试验结果显示，大鼠口服 DC-LIPs 后血清 AUC 为 270.7 mIU·h·mL^{-1}，生物利用度为 16.1%，远高于口服胰岛素溶液（生物利用度仅为 1.1%）。FAN 等 [39] 同样将脱氧胆酸与壳聚糖偶联，制成的纳米粒也可通过 ASBT 介导的内吞作用进入细胞，克服肠道上皮细胞的多重吸收障碍，对 1 型糖尿病大鼠显示出有效的降血糖作用。LIU 等 [40] 使用甘胆酸 - 壳寡糖偶联物包裹槲皮素修饰的紫杉醇脂质体，制成新型甘胆酸功能化双层纳米粒。由于壳寡糖延长了肠道滞留时间，增强了通过 ASBT 的主动转运，在相同剂量下，该体系中紫杉醇的口服生物利用度提高了 19 倍。肠道 Na^+- 葡萄糖共转运体 1（sodium-glucose cotransporter 1，SGLT1）可介导半乳糖的吸收 [55]，因此用半乳糖修饰纳米载体，可获得更高的细胞亲和力和肠道上皮通透性，且具有缓释作用 [52]。LI 等 [41] 用 *N*- 油酰基 -D- 半乳糖胺制备仿生半乳糖修饰纳米粒（galactose-modified nanoparticles，GNPs），采用溶剂扩散法负载伊马替尼（imatinib，IMT）。与 IMT 混悬液相比，IMT-GNPs 的口服生物利用度提高了 152.3%。此外，研究 [56] 显示牛奶在胃肠道中通过新生儿 Fc 受体可以被高效吸收。使用乳源性胞外囊泡（ME）包裹纳米载体，可克服口服多肽药物生物利用度低的问题。HE 等 [42] 开发了一种手性肽超分子（DPAICP），用“隐形”乳源性细胞外囊泡膜进行包裹，得到的 DPAICP@ME 能够通过新生儿 Fc 受体被 GIT 吸收，并在血液循环过程中保持稳定，具有良好的肿瘤蓄积作用。

2.5　其他类仿生载体

受到自然界中原核生物、植物等启发，基于植

物细胞工程策略，BOYHAN 等[43]采用霍乱毒素 B 亚基（cholera toxin subunit B，CTB）转化，在烟草和莴苣叶绿体中表达了含有 3 个弗林蛋白酶切割位点（CTB-PFx3）的人胰岛素原，得到 CTB- 胰岛素原融合蛋白。小鼠口服给药后，CTB- 胰岛素原融合蛋白可被弗林蛋白酶切割，使功能性胰岛素和 C 肽在体内释放。体内试验结果显示，给药后 2 h 血糖水平下降，且降血糖作用显著。该策略可显著降低生产成本，并促进 C 肽的输送，有助于糖尿病并发症的治疗。

原核生物中的硅藻、放射虫和硅质海绵以硅作为营养元素，可从环境中摄取大量可溶性硅，并将其转化成二氧化硅，以构建复杂的纳米结构细胞骨架或者躯壳。受原核生物转化二氧化硅启发，研究者建立了新的生物硅化合成路线用来制备介孔二氧化硅纳米载体[57]。XIN 等[44]将布洛芬负载到以新型聚乙烯亚胺（polyethyleneimines，PEIS）仿生合成的介孔二氧化硅泡沫载体中，得到的 B-BMSF@PEI 在模拟胃液和模拟肠液中均表现出较高的溶出度，提高了布洛芬的生物利用度，有利于其发挥抗炎作用。

3 仿生纳米载体的毒性

仿生载体可减轻药物不良反应，例如 DOX 用细菌膜仿生载体 OMVs-PDA-MSN 包裹后，在细胞试验中观察到毒性显著降低[34]。口服酵母菌仿生载体包裹的 CDDP 能显著降低药物的肝毒性及对肠组织的刺激性，减少炎性渗出[36]。

但载体本身可能带来的毒性反应值得注意。首先，对仿生载体毒性的研究主要聚焦于被修饰纳米粒子本身的大小、表面电荷等[58]。纳米粒的大小与活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成水平之间存在直接关联，当纳米粒粒径较小时，会与细胞大分子相互作用，导致氧化应激。这种尺寸依赖的毒性也在肝脏中表现出来：尺寸较小的纳米粒子会产生较严重的肝脏毒性效应[59]。当纳米粒足够小（<10 nm）或人体血脑屏障不完整时，纳米粒可能在大脑中积聚[60]。而纳米粒在大脑中聚集会导致脑细胞自噬，也可通过调控 B 淋巴细胞瘤 -2 基因相关的 X 蛋白（B-cell lymphoma-2-associated X，Bax）和 B 淋巴细胞瘤 - 超大型蛋白（B-cell lymphoma-extra large，Bcl-XL）的表达来调控脑细胞凋亡，使 Bax/Bcl-XL 比值升高，细胞活力下降，从而导致凋亡[61]。

表面电荷对纳米粒的药代动力学起关键作用：带负电的纳米颗粒在体内清除率较高；颗粒表面呈电中性时则体内清除率较低，有利于在目标部位的蓄积，提高药物的生物利用度。

对于发挥仿生功效的成分，如引入的仿生基团、包裹的细胞膜等，也应探讨其可能带来的毒性。研究[26]显示，细菌仿生载体中应用的 EAP 和黏菌素对 Caco-2 细胞的毒性低。

但更多的研究聚焦于仿生载体整体，如 LI 等[37]制备的仿生他喹莫德纳米载体不会对细胞生长速度产生影响，在体内毒性试验中也未观察到炎症或组织学变化的迹象。仿生病毒制备的介孔二氧化硅载体在 25 ～ 500 μg/mL 内对胃肠道细胞无明显毒性[29]。细胞膜仿生载体对 Caco-2 细胞的毒性较低（细胞存活率超过 80%）[40]。免疫系统健康的 C57/B6 小鼠给予仿生载体 DPAICP@ME，1 周内未观察到明显的体质量下降、肝毒性、肾毒性、心脏毒性、血液毒性、过敏反应以及 T 细胞免疫原性反应[42]。

综上所述，仿生纳米载体在细胞试验与动物急性毒性试验中均表现出了较高的安全性；但现阶段对于仿生载体毒性的了解仅停留在急性毒性方面。当长期服用时，由于仿生纳米载体难以生物降解，其具有的细胞和组织穿透能力也可能对患者造成损伤，因此需要进一步研究仿生纳米载体长期给药的安全性。这也是仿生纳米载体临床转化缓慢、低效的原因。当前，研究者仍需要进一步考察、探究其生物学相互作用及潜在机制[58]。

4 总结和展望

将病毒、细菌和动植物细胞等的特点应用到纳米载体上制备仿生纳米载体，可通过独特的递送途径克服胃肠道屏障，使药物具备良好的靶向能力，对于提高稳定性差、溶解度低的药物的口服生物利用度效果良好。但目前相关研究大多停留在基础研

究阶段，尚未有相关临床报道。究其原因，一方面是对载体毒性的研究不够深入，还需要考虑到动物模型与人体在 GIT 环境上的差异，需要更广泛地探究仿生纳米载体在体内的整体分布、对非靶向组织的影响及降解代谢途径。另一方面，口服给药剂量远高于注射剂量，这对载体的载药能力也是一大挑战；可考虑采用与智能生物材料相结合的方式来改善载药率。相信随着对纳米载药系统研究的不断深入，仿生纳米载体存在的问题终将被克服，从而成为提高口服药物临床疗效的有效策略。

致 谢：内蒙古医科大学面上项目（YKDMS2022MS028）给予资助。

参考文献：

[1] LIU L, YAO W D, RAO Y F, *et al*. pH-Responsive carriers for oral drug delivery: challenges and opportunities of current platforms [J]. *Drug Deliv*, 2017, **24**(1): 569-581.

[2] TONG T, WANG L Y, YOU X R, *et al*. Nano and microscale delivery platforms for enhanced oral peptide/protein bioavailability [J]. *Biomater Sci*, 2020, **8**(21): 5804-5823.

[3] BABADI D, DADASHZADEH S, OSOULI M, *et al*. Nanoformulatio strategies for improving intestinal permeability of drugs: a more precise look at permeability assessment methods and pharmacokinetic properties changes [J]. *J Control Release*, 2020, **321**: 669-709.

[4] BANDI S P, BHATNAGAR S, VENUGANTI V V K. Advanced materials for drug delivery across mucosal barriers [J]. *Acta Biomater*, 2021, **119**: 13-29.

[5] AL AZZAZ J, RIEU A, AIRES V, *et al*. Resveratrol-induced xenophagy promotes intracellular bacteria clearance in intestinal epithelial cells and macrophages [J]. *Front Immunol*, 2019, **9**: 3149.

[6] KURASHIMA Y, KIGOSHI T, MURASAKI S, *et al*. Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation [J]. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 1067.

[7] LIU S Z, FENG D C, LIU Z H, *et al*. Development of nanotechnology in andrology [J]. *Transl Androl Urol*, 2020, **9**(2): 702-708.

[8] HSU J F, CHU S M, LIAO C C, *et al*. Nanotechnology and nanocarrier-based drug delivery as the potential therapeutic strategy for glioblastoma multiforme: an update [J]. *Cancers* (Basel), 2021, **13**(2): 195.

[9] SOUSA F, FERREIRA D, REIS S, *et al*. Current insights on antifungal therapy: novel nanotechnology approaches for drug delivery systems and new drugs from natural sources [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2020, **13**(9): 248.

[10] EGOROV E, PIETERS C, KORACH-RECHTMAN H, *et al*. Robotics, microfluidics, nanotechnology and AI in the synthesis and evaluation of liposomes and polymeric drug delivery systems [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, **11**(2): 345-352.

[11] CHATER P I, WILCOX M D, PEARSON J P. Efficacy and safety concerns over the use of mucus modulating agents for drug delivery using nanoscale systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, **124**: 184-192.

[12] GARCÍA-DÍAZ M, CENDRA M D M, ALONSO-ROMAN R, *et al*. Mimicking the intestinal host-pathogen interactions in a 3D *in vitro* model: the role of the mucus layer [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(8): 1552.

[13] PAONE P, CANI P D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? [J]. *Gut*, 2020, **69**(12): 2232-2243.

[14] ZHANG M L, DU Y, WANG S J, *et al*. A review of biomimetic nanoparticle drug delivery systems based on cell membranes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, **14**: 5495-5503.

[15] EIBEN S, KOCH C, ALTINTOPRAK K, *et al*. Plant virus-based materials for biomedical applications: trends and prospects [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, **145**: 96-118.

[16] SHRIVASTAV P, PRAMANIK S, VAIDYA G, *et al*. Bacterial cellulose as a potential biopolymer in biomedical applications: a state-of-the-art review [J]. *J Mater Chem B*, 2022, **10**(17): 3199-3241.

[17] HAMIDI M, GHOLIPOUR A R, DELATTRE C, *et al*. Production, characterization and biological activities of exopolysaccharides from a new cold-adapted yeast: *Rhodotorula mucilaginosa* sp. GUMS16 [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **151**: 268-277.

[18] LOPES J, LOPES D, PEREIRA-SILVA M, *et al*. Macrophage cell membrane-cloaked nanoplatforms for biomedical applications [J]. *Small Methods*, 2022, **6**(8): e2200289.

[19] HU X K, YANG G Y, CHEN S, *et al*. Biomimetic and bioinspired strategies for oral drug delivery [J]. *Biomater Sci*, 2020, **8**(4): 1020-1044.

[20] SABU C, REJO C, KOTTA S, *et al*. Bioinspired and biomimetic systems for advanced drug and gene delivery [J]. *J Control Release*, 2018, **287**: 142-155.

[21] YANG G Y, CHEN S, ZHANG J X. Bioinspired and biomimetic nanotherapies for the treatment of infectious diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 751.

[22] WIKLANDER O P B, BRENNAN M Á, LÖTVALL J, *et al*. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles [J]. *Sci Transl Med*, 2019, **11**(492): eaav8521.

[23] SU H Y, WANG Y, LIU S, *et al*. Emerging transporter-targeted nanoparticulate drug delivery systems [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, **9**(1): 49-58.

[24] SABU C, MUFEEDHA P, PRAMOD K. Yeast-inspired drug delivery: biotechnology meets bioengineering and synthetic biology [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, **16**(1): 27-41.

[25] GUDBERGSSON J M, JØNSSON K, SIMONSEN J B, *et al*. Systematic review of targeted extracellular vesicles for drug delivery-considerations on methodological and biological heterogeneity [J]. *J Control Release*, 2019, **306**: 108-120.

[26] ZHANG J Y, LIU X X, LIN J Y, *et al*. Biomimetic engineered nanocarriers inspired by viruses for oral-drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2022, **624**: 121979.

[27] HE H S, LU Y, QI J P, *et al*. Biomimetic thiamine- and niacin-decorated liposomes for enhanced oral delivery of insulin [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, **8**(1): 97-105.

[28] BAI Y T, ZHANG X Q, CHEN X J, *et al*. Nanomedicines in oral cancer: inspiration comes from extracellular vesicles and biomimetic nanoparticles [J]. *Nanomedicine* (Lond), 2022, **17**(23): 1761-1778.

[29] ZHANG Y, XIONG M T, NI X M, *et al*. Virus-mimicking mesoporous silica nanoparticles with an electrically neutral and hydrophilic surface to improve the oral absorption of insulin by breaking through dual barriers of the mucus layer and the intestinal epithelium [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(15): 18077-18088.

[30] LIU C, XU H, SUN Y, *et al*. Design of virus-mimicking polyelectrolyte complexes for enhanced oral insulin delivery [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(10): 3408-3415.

[31] WU J W, ZHENG Y X, LIU M, *et al*. Biomimetic viruslike and charge reversible nanoparticles to sequentially overcome mucus and epithelial barriers for oral insulin delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(12): 9916-9928.

[32] SORASITTHIYANUKARN F N, MUANGNOI C, ROJSITTHISAK P, *et al*. Chitosan-alginate nanoparticles as effective oral carriers to improve the stability, bioavailability, and cytotoxicity of curcumin diethyl disuccinate [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, **256**: 117426.

[33] WANG T, WANG F Q, SUN M J, *et al*. Gastric environment-stable oral nanocarriers for *in situ* colorectal cancer therapy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **139**: 1035-1045.

[34] WANG Z Y, SHI J Y, PAN H, *et al*. Membrane-cloaked polydopamine modified mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy [J]. *Nanotechnology*, 2022, **33**(34). (DOI: 10. 108811361-6528/acbfee.)

[35] MENINA S, EISENBEIS J, KAMAL M A M, *et al*. Bioinspired liposomes for oral delivery of colistin to combat intracellular infections by *Salmonella enterica* [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, **8**(17): e1900564.

[36] ZHOU X, LING K J, LIU M Y, *et al*. Targeted delivery of cisplatin-derived nanoprecursors via a biomimetic yeast microcapsule for tumor therapy by the oral route [J]. *Theranostics*, 2019, **9**(22): 6568-6586.

[37] LI Z S, ZHANG X Y, LIU C, *et al*. Macrophage-biomimetic nanoparticles ameliorate ulcerative colitis through reducing inflammatory factors expression [J]. *J Innate Immun*, 2022, **14**(4): 380-392.

[38] WU S W, BIN W, TU B Y, *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.

[39] FAN W W, XIA D N, ZHU Q L, *et al*. Functional nanoparticles exploit the bile acid pathway to overcome multiple barriers of the intestinal epithelium for oral insulin delivery [J]. *Biomaterials*, 2018, **151**: 13-23.

[40] LIU W, HAN Y, XIN X, *et al*. Biomimetic and temporal-controlled nanocarriers with ileum transporter targeting for achieving oral administration of chemotherapeutic drugs [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 281.

[41] LI Y, YANG B H, ZHANG X W. Oral delivery of imatinib through galactosylated polymeric nanoparticles to explore the contribution of a saccharide ligand to absorption [J]. *Int J Pharm*, 2019, **568**: 118508.

[42] HE W X, ZHANG Z, YANG W G, *et al*. Turing milk into pro-apoptotic oral nanotherapeutic: *de novo* bionic chiral-peptide supramolecule for cancer targeted and immunological therapy [J]. *Theranostics*, 2022, **12**(5): 2322-2334.

[43] BOYHAN D, DANIELL H. Low-cost production of proinsulin in tobacco and lettuce chloroplasts for injectable or oral delivery of functional insulin and C-peptide [J]. *Plant Biotechnol J*, 2011, **9**(5): 585-598.

[44] XIN W, WANG Y M, GUO X M, *et al*. Biomimetic synthesis and evaluation of interconnected bimodal mesostructured MSF@poly(ethyleneimine)s for improved drug loading and oral adsorption of the poorly water-soluble drug, ibuprofen [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, **15**: 7451-7468.

[45] HU H Z, YANG C, ZHANG F, *et al*. A versatile and robust platform for the scalable manufacture of biomimetic nanovaccines [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2021, **8**(15): 2002020.

[46] SCHAEFER A, LAI S K. The biophysical principles underpinning muco-trapping functions of antibodies [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, **18**(2): 1939605.

[47] VÁŇOVÁ J, HEJTMÁNKOVÁ A, ŽÁČKOVÁ SUCHANOVÁ J, *et al*. Influence of cell-penetrating peptides on the activity and stability of virus-based nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2020, **576**: 119008.

[48] JONES E J, BOOTH C, FONSECA S, *et al*. The uptake, trafficking, and biodistribution of bacteroides thetaiotaomicron generated outer membrane vesicles [J]. *Front Microbiol*, 2020, **11**: 57.

[49] 宋　洁. 金黄色葡萄球菌致病的秘密武器[J]. 兽医导刊, 2018, (23): 33.

[50] HUANG Y K, NIEH M P, CHEN W, *et al*. Outer membrane vesicles(OMVs) enabled bio-applications: a critical review [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2022, **119**(1): 34-47.

[51] STENTZ R, CARVALHO A L, JONES E J, *et al*. Fantastic voyage: the journey of intestinal microbiota-derived microvesicles through the body [J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, **46**(5): 1021-1027.

[52] BROWN G D, GORDON S. Immune recognition. A new receptor for β-glucans [J]. *Nature*, 2001, **413**(6851): 36-37.

[53] XIE Y C, HU X W, HE H S, *et al*. Tracking translocation of glucan microparticles targeting M cells: implications for oral drug delivery [J]. *J Mater Chem B*, 2016, **4**(17): 2864-2873.

[54] GAO C, HUANG Q X, LIU C H, *et al*. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines [J]. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 2622.

[55] KOEPSELL H. The Na^+-D-glucose cotransporters $SGLT_1$ and $SGLT_2$ are targets for the treatment of diabetes and cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, **170**: 148-165.

[56] BETKER J L, ANGLE B M, GRANER M W, *et al*. The potential of exosomes from cow milk for oral delivery [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(4): 1496-1505.

[57] WANG F F, JIANG F, LI Y, *et al*. Formation of new biosilica-like structures by flow-induced forces [J]. *RSC Adv*, 2012, **2**(13): 5738-5747.

[58] WU T S, TANG M. Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs [J]. *J Appl Toxicol*, 2018, **38**(1): 25-40.

[59] ELSAESSER A, HOWARD C V. Toxicology of nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **64**(2): 129-137.

[60] LIAO C Z, LI Y C, TJONG S C. Bactericidal and cytotoxic properties of silver nanoparticles [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(2): 449.

[61] WEI W, YAN Z Y, LIU X T, *et al*. Brain accumulation and toxicity profiles of silica nanoparticles: the influence of size and exposure route [J]. *Environ Sci Technol*, 2022, **56**(12): 8319-8325.